

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗНА ХОРМОН-ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЈА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при постменопаузна хормон-заместителна терапија.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при постменопаузна хормон-заместителна терапија е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при постменопаузна хормон-заместителна терапија по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Со денот на влегувањето во сила на ова упатство престанува да важи Упатството за практикување на медицина засновано на докази при постменопаузална хормон-заместителна терапија (ХЗТ) („Службен весник на Република Македонија“ бр. 12/13).

Член 5

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2451/1
27 февруари 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ПОСТМЕНОПАУЗНА ХОРМОН -ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЈА (ХЗТ)

МЗД Упатства

28.3.2014 • Последна промена 5.5.2014

Aila Tiitinen

- Основни податоци
- Индикации за ХЗТ
- Почеток на третманот
- Клинички испитувања
- Контраиндикации за ХЗТ
- Избор на терапевтски режим и начин на администрација
- Принципи на третман
- Несакани ефекти од ХЗТ
- Крвавење од утерус
- Следење на третманот
- Предности и несакани појави на ХЗТ
- Поврзани извори
- Референци

ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ

- Да и се каже на пациентката за основните податоци, предностите и несаканите ефекти од третманот, како и за користа и ризиците при долготрајна употреба. Конечната одлука за почнување со третман ја донесува пациентката. Дискутирајте ги алтернативите на хормонската терапија.
- Колку е помлада пациентката при менопауза, толку поскоро треба да се започне со третманот.
- Додајте прогестерон на естрогената терапија кај жени со интактен утерус.
- Примарна индикација за посменопаузна ХЗТ е третман на менопаузалните симптоми.

ИНДИКАЦИИ ЗА ХЗТ

- Менопаузални симптоми (врели бранови, потење, нарушувања на сонот).
- Профилакса на остеопороза единствено кај пациентки кои имаат менопаузални симптоми кои бараат третман. Кај другите пациентки подобар избор може да се бифосфонатите.
 - Хормонската терапија може, исто така, да се користи ако не се соодветни други лекови за коските и не постојат контраиндикации за хормонска терапија дури и кога менопаузалните симптоми се такви што не е неопходен третман.
- Урогениталните симптоми се третираат со топични лекови (ннд-А).

ПОЧЕТОК НА ТРЕТМАНОТ

- Естрогенската терапија не треба да се воведо многу рано, најдобро е откако менструалниот циклус стане нередовен или сосема не престане, а кај пациентката се јават јасни менопаузални симптоми.
- Кај симптоматски жени помлади од 45 години, менструалните нарушувања треба да се земат во обзир. Следните тестови се корисни во диференцијалната дијагноза: серумски пролактин, ТСХ, ФСХ (над 30 ИЕ/л значи смалена оваријална функција и како последица естрогенски дефицит) и прогестерон – challenge тест. Одредување само на нивото на естрадиол не е од корист.

- Тестот со прогестерон, на пример, медроксипрогестерон ацетат, (МРА) во доза од 10 мг дневно во текот на 10 дена ни дава слика за продукцијата на естрогени од овариумите. Ако кај пациентката се јави крвање по прекилот на терапијата (кое нормално се јавува во текот на една недела по прекилот на терапијата) цикличниот третман со прогестерон треба да продолжи во периодот од 15 до 25 ден од циклусот сè додека продолжува регуларното утерино крвање.
- Отсуство на крвање или многу оскудно крвање значи недостаток на продукцијата на ендогениот естроген и може да се додаде естроген во третманот кај симптоматски жени.

КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА

Пред почеток на третманот:

- Гинеколошко иследување и иследување на градите
- Брис по Папаниколау (ПАП) и мамографија (претходни резултати од последните две години се прифатливи)
- Крвен притисок и тежина
- Разгледување на можни контраиндикации (не пропуштајте фамилијарна анамнеза)

КОНТРАИНДИКАЦИИ ЗА ХЗТ

- Карцином на града.
 - Резултатите од студијата HABITS укажале дека естроген-прогестагенски третман значајно го зголемил ризикот од рекуренца на карциномот на градите. Сепак, во Stockholm – иследувањето на ризикот за рекуренца не бил зголемен (ннд-С). LIBERATE студијата покажа дека и тиболонот го зголемува ризикот за рекуренција на карциномот на градата.
- Историја за длабока венска тромбоза, пулмонална емболија, или нарушување на коагулационата способност на крвта.
- Ендометријален карцином.
- Потешкотии во справувањето со срцева болест.
- Тешка болест на црниот дроб.
- Хипертензија резистентна на терапија (употреба на антихипертензивни лекови не е контраиндикација).
- Системски lupus eritematosus (SLE), кога се присутни антифосфолипидни антитела во крвта (поради ризик од тромбоза).
- Недијагностицирано вагинално крвање.
- Во сите погоре споменати состојби, хормонската заместителна терапија може да се земе предвид ако има силни индикации (тешки симптоми, млада возраст на пациентката) но, започнувањето на третманот бара проценка од гинеколог.

ИЗБОР НА ТЕРАПЕВТСКИ РЕЖИМ И НАЧИН НА АДМИНИСТРАЦИЈА

Естрогени

- Естрадиолот е најчесто користен естроген, и се дава орално или како лепенка или гел. Начинот на администрација може да се определи според тоа како е посоодветен за употреба.
- Кај пациентки со тенденција за тромбоза или таква фамилијарна историја, посоодветна е трансдермална администрација (ннд-А). Овој начин на администрација може да е посоодветен и за пациентки со мигрена, дијабетес и оние кои земаат антиепилептична терапија.
- Треба да се препише најмалата ефикасна доза за третман на менопаузалните симптоми. Потребно е следење на клиничкиот одговор, мерењето на нивото на естроген најчесто не е од корист.

- При изолиран третман на урогенитални проблеми, најдобар е третманот со естрогени креми или песари (ннд-А). Кај постари пациентки, кои не можат да го аплицираат овој третман може да се употреби вагинален прстен кој ослободува естроген. Топичниот третман со естрогени нема потреба да се комбинира циклично со прогестаген (ннд-В). Потребно е да се испита секое утерино крвавење.

Прогестагени

- Начинот на употреба на прогестагените може да е орален, трансдермален (комбинирано со естроген) и интраутерина влошка која ослободува хормони.
- Субјективните несакани ефекти кај различни прогестагени може да варираат.
- Ефектите на различни прогестагени врз ткивото на дојката може да се разликуваат. Природниот прогестерон и дидрогестеронот, веројатно, имаат помалку несакани ефекти од останатите прогестагени.
- Погolem антипролиферативен ефект на ендометриумот имаат 19-норпрогестагените отколку природниот прогестерон или дериватите на дидрогестерон и 17-алфа-хидроксипрогестерон ацетат. Затоа тие се ефективни кај проблеми со утерини крвавења (menorrhagia), но треба да се употребуваат поголеми дневни дози (5-10 mg на норетистерон дневно во текот на 12 дена од циклусот).

ПРИНЦИПИ НА ТРЕТМАН

- Естроген се употребува само кај хистеректомирани жени. Кај другите жени, секогаш треба да се додаде прогестаген за да се превенира ендометријална хиперплазија (ннд-А).
- Почетокот на третманот е со циклични комбинирани препарати на естроген и прогестаген или со естрогени кои се даваат континуирано, а прогестагенот се додава во првите 12 до 14 дена од почетокот на секој календарски месец.
- Ако жената сака да го избегне утериното крвавење, може да се спроведе третман со континуирана заедничка употреба на естроген и прогестаген, секојдневно. Се препорачува овој третман да не се дава во првите 12 месеци по менопаузата, кога цикличната терапија го редуцирала утериното крвавење
 - Терапијата започнува со ниски дози на естроген, на пример, естрадиол 1 mg, или лепенка со 25 микрограми, комбинирано со ниски орални дози на прогестаген дадени орално или интраутерина влошка која ослободува прогестаген. Дозата може да се измени во подоцнежните фази од третманот во зависност од одговорот (ефектите) или несаканите ефекти.
- Тиболон може да се користи во третман на ослободување од крвавење (не во првите 12 месеци од менопаузата). Тиболон е синтетичен стероиден хормон кого телото го претвара во метаболите коишто имаат естрогенски, андрогенски и прогестогенски својства (одн., затоа прогестоген не се користи заедно со тиболон). За тиболонот е докажано дека ги намалува остеопоротичните вертебрални фрактури. Кај здрави жени постари од 60 години тиболонот ги редуцирал и фрактурите и карциномот на дојката, но го зголемил ризикот за мозочен удар (ннд-С).
- SSRI како и поновите, SNRI изгледа дека имаат ефект врз врелите бранови и дека може да се пробаат кај жени кај кои естрогенот не е соодветен (ннд-В).
 - На пример, венфлаксин 37.5 - 75mg (депо), пароксетин 20 mg, циталопрам 10-20mg
 - Габапентин 900 mg/ден е една од алтернативите.

НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ ОД ХЗТ

- Во текот на првите неколку месеци чести несакани ефекти се надуеност и болна осетливост на градите.
- Не постојат докази дека ХЗТ предизвикува зголемување на телесната тежина (ннд-А).
- Несаканите ефекти од прогестагените се главоболка, психогени симптоми.

- Ако несаканите ефекти се тешки или траат повеќе од 3 месеци, прогестагенот треба да се смени или треба да се намалат дозите.
- Начините за намалување на несаканите ефекти од прогестагените се примена на најмалата ефективна доза и промена на начинот на администрација (трансдермална лепенка или интраутерина влошка).
- Кога пациентот се третира за хипотиреоза, естрогената заместителна терапија ја зголемува потребата од тироксин до една третина.

УТЕРИНО КРВАВЕЊЕ

- Целта е да се предизвика утерино крвање во текот на неделата без третман, или после завршување на прогестагенската фаза во цикличниот третман. Количината и траењето на крвањеето треба да е нормална. Во текот на третманот од неколку години, количината на крвањеето ќе се намали, или ќе прекине.
- Кај третман без крвањее, тоа треба да се изгуби во текот на 4 до 6 месеци од почетокот на терапијата.
- Причините за нерегуларно крвањее секогаш треба да се истражат (ПАП, ултразвук, ендометријална биопсија).
- Трансвагиналната ултрасонографија е добра метода за детекција на ендометријална хиперплазија, субмукозни миоми и полипи. Абнормалната дебелина на ендометриумот бара хистолошко иследување.
- Ендометријалната биопсија може да се спроведе во текот на прегледот, поретко е потребна киретажа.

СЛЕДЕЊЕ НА ТРЕТМАНОТ

- Се препорачува контролен преглед во текот на првите 12 месеци од почетокот на ХЗТ.
- Во текот на првата година треба да се посвети внимание на исчезнувањето или перзистирањето на симптомите, појавата на некои несакани ефекти и задоволството на пациентките од третманот.
- При годишните проверки на пациентките треба да им се измери крвен притисок, и да се направат гинеколошки преглед и преглед на градите.
- Мамографија и брис за ПАП се препорачува да се прават во интервал од 2 години (запомни го времето за скрининг-програмите).
- За време на следењето се прави проценка за евентуално смалување на дозата или прекин на третманот.

ПРЕДНОСТИ И НЕДОСТАТОЦИ НА ХЗТ

- Добро е етаблирана користа од ХЗТ во третман на менопаузалните симптоми (ннд-А).
- Топичниот вагинален естрогенски третман ги намалува урогениталните симптоми, на пример, сувоста на мукозните мембранени, инфекциите на уринарниот тракт и уринарната инконтиненција. Ефектот од системскиот третман врз инконтиненцијата е контроверзен.
- ХЗТ јасно ја намалува атрофијата и инфламацијата на урогениталниот тракт.
- Третманот со естрогени го превенира развојот на остеопорозата и на остеопоротични фрактури кои се јавуваат во менопаузата (ннд-А).
- Естрогените имаат директни и индиректни (преку липидите) ефекти врз васкуларниот систем. Ефектот на терапијата со естрогени и естроген-прогестаген врз ризикот од коронарна срцева болест зависи од возраста на пациентот и од времето на почеток на терапијата во однос на менопаузата.
- Хормонската заместителна терапија, ако се започне кај здрава жена по помалку од 10 години после менопаузата, ги намалува несаканите срцеви настани, но терапијата не се препорачува за превенција на кардиоваскуларните болести како примарна индикација.
 - Во текот на контролираната студија (HERS студија) каде се давани комбинирани естрогени и прогестагени за секундарна превенција на коронарна срцева болест, бројот

на кардиоваскуларни настани се зголемил во третираната група во текот на првите 12 месеци од употребата на терапијата, но се намали до крајот на следениот период на студијата.

- ХЗТ е асоцирана со зголемен ризик од исхемичен мозочен удар (ннд-А).
- ХЗТ може да е од корист за третман на менопаузално депресивно расположение (ннд-С), но не ја подобрува когнитивната функција кај асимптоматски жени (ннд-А).
- ХЗТ го намалува ризикот од појава на тип 2 дијабетес.
- Двата типа на третман (естроген и естроген/прогестаген) се поврзани со зголемен ризик од венска тромбоемболија (ннд-А). Зголемениот ризик е пресметано дека е 1 на 10 000 кориснички од 50-59-годишна возраст, а ризикот од смрт од пулмонална емболија е 1 на 100 000. Ризикот се зголемува со возраста. Ризикот од тромбоемболија изгледа дека е најголем на почетокот на третманот (ннд-А). Фамилијарната историја и претходните епизоди на тромбоемболија, тешката форма на дебелина и имобилизација треба да се земат предвид при планирање на третман со ХЗТ.
- Недостатоците на ХЗТ се појава на несакани хормонални ефекти и крвавење. ХЗТ го зголемува ризикот од карцином на градите, помалку ако се употребува само естроген во однос на естроген-прогестаген комбинација (ннд-В).
 - Според метаанализите, релативниот ризик од карцином на градите е 1.35 кај жени кои користеле ХЗТ во текот на најмалку 5 години. Помеѓу 50 и 65-годишна возраст кумулативната инциденца од карцином на градите е 45 на 1000 кај жени кои никогаш не користеле ХЗТ. Употребата на ХЗТ во текот на 10 години предизвикува зголемен ризик од 6 случаи на 1000 жени (интервал на доверливост 3–9). Според студијата WHI, ризикот од карцином на градите може да не е зголемен кај претходно хистеректомирани пациентки кои користат исклучително естроген, барем во текот на 7 години (ннд-В).
- Според епидемиолошки студии, пролонгирана употреба (>10 години) на естрогенска терапија може да биде асоцирана со зголемен ризик од развој на оваријален карцином (ннд-В). Ризикот е зголемен и при комбинирана (естроген-прогестаген) терапија. Начинот на администрација не влијае на ризикот.
- Ризикот од ендометријален карцином не е зголемен ако се додаде доволно прогестаген во терапијата (ннд-А).
- Посменопаузната ХЗТ го зголемува ризикот од холелитијаза (ннд-А), и е асоцирана со 1.8 пати зголемување на ризикот од холециститис.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

11.12.2007

Ова упатство е создадено и ажурирано од тимот на едитори на ЕВМГ

Кохранови прегледи

- Акупунктурата може да не е ефикасна за менопаузалните вазомоторни симптоми во споредба со “sham” акупунктурата и може да е помалку ефикасна од хормонската терапија (ннд-С)..
- Хормонскиот третман со естрогени, сам или во комбинација со прогестогени, изгледа дека е ефикасен за подобрување на сексуалната функција кај жени со менопаузални симптоми или пак во рана постменопауза во периодот од пет години по аменореата) во споредба со плацебо (ннд-В)..
- Билката Црн кохош (Black cohosh) веројатно не е ефикасна за менопаузалните симптоми во споредба со плацебо или со хормонската терапија (ннд-С)..
- Не постојат доволно докази за ефективност на вежбањето врз вазомоторните менопаузални симптоми (ннд-Д).
- Фитоестрогените може да не се ефикасни за вазомоторните менопаузални симптоми во споредба со плацебо (ннд-С).

Други резимеа на докази

- Коскениот дензитет може рапидно да се намали по прекинувањето на ХЗТ но не под нивото кај плацебо-групата (ннд-С)
- Само коњугираниот еквин естроген изгледа дека го зголемува ризикот од мозочен удар и го намалува ризикот за фрактура на колк, но не го засегнува ризикот од коронарна срцева болест и карцином на дојка кај постменопаузални жени со хистеректомија (ннд-В).
- Само естрогени се ефикасни за постменопаузални вазомоторни симптоми веќе со многу ниски дози, а, исто така, и за урогенитални симптоми (ннд-А).

Клинички упатства

- Terapêutica Hormonal de Substituição Pós-Menopausa

Литература

- Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. N Engl J Med 2006;355(22):2338-47. [PubMed](#)
- Gallagher JC, Levine JP. Preventing osteoporosis in symptomatic postmenopausal women. Menopause 2011;18(1):109-18. [PubMed](#)
- Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(2):255-64. [PubMed](#)
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001 Oct 25;345(17):1243-9 [PubMed](#)
- Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 1995 Jan 1;122(1):9-16 [PubMed](#)
- Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997 Oct 11;350(9084):1047-59 [PubMed](#)
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obst Gynecol 1995;85:304-313
- Pickar JH, Thorneycroft I, Ehtehead M. Effects of hormone replacement therapy on the endometrium and lipid parameters: a review of randomized clinical trials, 1985 to 1995. Am J Obst Gyn 1998;178:1087-1099
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002 Jul 17;288(3):321-33 [PubMed](#)
- Roberts H. Managing the menopause. BMJ 2007 Apr 7;334(7596):736-41 [PubMed](#)
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 2004 Oct 6;292(13):1573-80 [PubMed](#)
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. Arch Intern Med 2008 Apr 28;168(8):861-6 [PubMed](#)
- Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML, WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008 Mar 5;299(9):1036-45 [PubMed](#)

- Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. Arch Intern Med 2006 Jul 24;166(14):1453-65 [PubMed](#)
- Nelson HD. Menopause. Lancet 2008 Mar 1;371(9614):760-70 [PubMed](#)
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002 Jul 17;288(3):321-33 [PubMed](#)
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH, Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2004 Jun 23;291(24):2947-58 [PubMed](#)

Article ID: rel00079 (025.051)

© 2014 Duodecim Medical Publications Ltd

РЕФЕРЕНЦИ

1. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004 Apr 14;291(14):1701-12. [PubMed](#)
2. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008 May 31;336(7655):1227-31. [PubMed](#)
3. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007 Apr 4;297(13):1465-77. [PubMed](#)
4. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2009 Feb;10(2):135-46. [PubMed](#)
5. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008 Aug 14;359(7):697-708. [PubMed](#)
6. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA 2009 Jul 15;302(3):298-305. [PubMed](#)
7. Tuomikoski P, Ylikorkala O, Mikkola TS. Menopausal hot flushes and vascular health. Ann Med 2011;43(4):283-91. [PubMed](#)
8. Bonds DE, Lasser N, Qi L et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. Diabetologia 2006;49(3):459-68. [PubMed](#)
9. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R et al. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. Eur J Endocrinol 2009;160(6):979-83. [PubMed](#)

Претходни автори: Erkki Hirvonen

Последен пат прегледано за ажурирање на 28.3.2014 • Последна промена на 5.5.2014

Article ID: ebm00550 (025.051)

© 2014 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 5.5.2014, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира по 3 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање во 2017 година.**