Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «25» июня 2020 года
Протокол №101

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

МЕНОПАУЗА И КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ У ЖЕНЩИНЫ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код (ы) МКБ - 10:

Код МКБ-10	
Код	**Название**
N95.1	Менопауза и климактерическое состояние у женщины

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2014 год (пересмотр 2019 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО – антитела к тиреоиднойпероксидазе
БГТ - экстемпоральнаябиоединтичная гормональная терапия
ВМС. – вазомоторные симптомы
ДРА – двух фотонная рентгеновская абсорбциометрия
МГТ – менопаузальная гормональная терапия
ИМТ – индекс массы тела
ЛГ – латинизирующий гормон
ЛС – лекарственные средства
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
МНО – международное нормализованное отношение
Пап – тест – Цитологическое исследование мазка из шейки матки по Папаниколау
ПВ – протромбиновое время
ПТИ – протромбиновый индекс
РФМК – растворимый фибрин мономерный комплекс
СИОЗС - селективные ингибиторы обратногозахвата серотонина
СИОЗСН - ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тироксин
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХС – ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС – ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

1.4 Пользователи протокола: акушеры – гинекологи, терапевты, врачи общей практики, кардиологи, эндокринологи, урологи, фельдшеры.

1.5 Категория пациентов: женщины в пери/постменопаузе.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которх могут быть распространены на соответствующуюпопуляцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

Критерии, разработанные Канадской Целевой группой Профилактического Здравоохранения (CanadianTaskForceonPreventiveHealthCare) для оценки доказательности рекомендаций*

Уровни доказательности	Уровни рекомендаций
I: Доказательность основана, по крайней мере, на данных одного рандомизированного контролируемого исследования II-1: Доказательность основана на данных контролируемого исследования с хорошим дизайном, но без рандомизации II-2: Доказательность основана на данных когортного исследования с хорошим дизайном (проспективного или ретроспективного) или исследования типа	A. Доказательные данные позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие B. Достоверные свидетельства позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие C. Существующие свидетельства является противоречивыми и не позволяет давать рекомендации за или против использования клинического

«случай-контроль», предпочтительно многоцентрового или выполненного несколькими исследовательскими группами II-3: Доказательность основана на данных сравнительного исследования с вмешательством или без вмешательства. Убедительные результаты, полученные в ходе неконтролируемых экспериментальных испытаний (например, такие как результаты лечения пенициллином в 1940-х) могли также быть включены в эту категорию III: Доказательность основана на мнениях авторитетных специалистов, базирующихся на их клиническом опыте, на данных описательных исследований или сообщениях экспертных комитетов	профилактического воздействия; однако, другие факторы могут влиять на принятие решения D. Существуют достоверные свидетельства, чтобы давать рекомендацию в пользу отсутствия клинического профилактического действия E. Существуют доказательные данные, чтобы рекомендовать против клинического профилактического действия L. Существует недостаточно доказательных данных (в количественном или качественном отношении), чтобы давать рекомендацию; однако, другие факторы могут влиять на принятие решения

1.7 Определение[1]:

Климактерий – физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе.

Климактерический синдром – патологическое состояние, возникающее у женщин в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-трофическими расстройствами.

1.8. Клиническая классификация:[1,4]

Клиническаяклассификацияклимактерия[4]

- период менопаузального перехода;
- менопауза;
- перименопауза;
- постменопауза.

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, начиная с возраста 40-45 лет и заканчивается наступлением менопаузы. Отмечаются различные уровни ФСГ, Е2, снижение уровня ингибина В и АМГ. На фоне задержек менструаций могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов.

Менопауза – стойкое прекращение менструаций в течение 12 месяцев после последней самостоятельной менструации (дату устанавливают ретроспективно, через 12 месяцев отсутствия менструации). Выделяют преждевременную

менопаузу – до 40 лет, раннюю – 40-45 лет, своевременную – 46-54 года, позднюю – старше 55 лет.

Перименопауза – включает период менопаузального перехода + 12 месяцев после последней менструации;

Постменопауза – период после наступления менопаузы. Выделяют раннюю, когда чаще персистируют симптомы климактерического синдрома (до 5-8 лет – прогрессирующее повышение ФСГ, снижение АМГ и ингибина) и позднюю (от 8-10 лет и старше) постменопаузу, когда вазомоторные симптомы менее выражены, но могут персистировать у 15% женщин, преобладают симптомы соматического старения.

Виды менопаузы:

- **естественная менопауза** наступает в связи с физиологическим старением организма женщины;
- **хирургическая менопауза –** наступает после овариэктомии вне зависимости от возраста женщины;
- **синдром постгистерэктомии –** комплекс симптомов, развивающихся у 30 – 70% женщин в различные сроки после гистерэктомии с сохраненными яичниками.

По степени тяжести:[2]

- легкая;
- средняя;
- тяжелая.

По стадии:

- компенсированная (когда симптомы заболевания из года в год непрогрессируют);
- декомпенсированная (когда симптомы заболевания с каждым годом нарастают).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ: [1,2,3,5]

2.1. Диагностические критерии:

Жалобы:

- укорочение менструальных циклов/длительные задержки менструаций (при пременопаузе) и отсутствие менструаций(при менопаузе);

При ранних проявлениях климактерического синдрома:

- вегето-сосудистые (вазомоторные) нарушения: (приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, артериальная гипотензия или гипертензия, учащённое сердцебиение);
- эмоционально-вегетативныенарушения: раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.

• урогенитальные расстройства – сухость во влагалище, боли при половом акте, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгия, недержание мочи;
• поражение кожи и её придатков (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

При поздних проявлениях климактерического синдрома:
• постменопаузальный метаболический синдром (атеросклероз, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, инсулинорезистентность);
• неврологические: снижение когнитивной функции, памяти, зрения, слуха;
• костномышечные: остеопороз, остеоартрит[5]. [А].

Тяжесть климактерического синдрома может оценивается на основании интегрального индекса Купермана[4]. [С].

Расчет менопаузального индекса Купермана

Симптомы	**Баллы (Б) от 0 до 3**	**Коэффициент для каждого симптома (К)**	**Произведение (Б×К)**
Приливы		4	
Потливость		2	
Бессоница		2	
Нервозность, раздражительность		2	
Подавленность, тревожность		1	
Головокружение		1	
Невозможность сосредоточиться		1	
Боль в суставах		1	
Головная боль		1	
Сердцебиение		1	
Индекс Купермана			сумма =

Суммарный индекс Купермана:
• при легкой степени тяжести составляет 12-34 баллов;
• при средней степени-35-58 баллов;
• при тяжелой – превышает 58 баллов.

Объем обследования:
Анамнез:
• уточнение личного и семейного анамнеза в отношении гистер- и овариоэктомий, раков репродуктивных органов, включая молочную железу; тромбозов, порфирии, остеопорозы и переломы, сердечно-сосудистые

заболевания, диабет, деменция, заболеваний щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта;

- курение, алкоголизм;
- питание;
- физические нагрузки;
- перенесённые гинекологические и другие операции;

Физикальное исследование:

Антропометрические показатели[2.А]:

- индекс массы тела (резкое повышение веса и перераспределение жира с формированием абдоминального и/или висцерального типа ожирения, что подтверждается увеличением окружности талии (>80 см), соотношения окружность талии (ОТ)/окружность бедер (ОБ) (>0,8));
- измерение АД;
- гинекологическое исследование.

Лабораторные исследования:

- цитологическое исследование мазков из шейки матки (ПАП – тест, если не проведено ранее по скринингу);
- глюкоза крови натощак (глюкозо-толерантный тест по показаниям);
- биохимический анализ крови (креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды, определение ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, индекс атерогенности) (женщинам с избыточной массой тела));
- коагулограмма (определение ПВ-ПТИ-МНО, фактора VII, растворимых комплексов фибриномономеров (РФМК), активности плазминогена, фибриногена в плазме крови, проведение реакции адгезии и агрегации тромбоцитов);
- определение Т3, Т4, ТТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ в сыворотке крови;
- ДРА – денситометрия поясничного отдела позвоночника и тазобедренных суставов с целью определения МПКТ;
- проба на толерантность к глюкозе (женщинам с избыточной массой тела).

Инструментальные исследования:

- УЗИ гинекологическое трансвагинальное;
- УЗИ молочных желез и при необходимости маммография;
- УЗИ органов малого таза(при толщине эндометрия до 4 мм МГТ не противопоказана; при 7 мм – прогестагены на 12-14 дней и повторное УЗИ на 5-7 день индуцированной менструальной реакции; более 7 мм – гистероскопия, биопсия и гистологическое исследование эндометрия);
- маммография: отсутствие образований в молочной железе;
- УЗИ печени:отсутствие патологии гепатобилиарной системы;
- УЗИ гинекологическое трансвагинальное: отсутствие патологии в эндометрии в постменопаузе (толщина М-эхо до 5 мм).

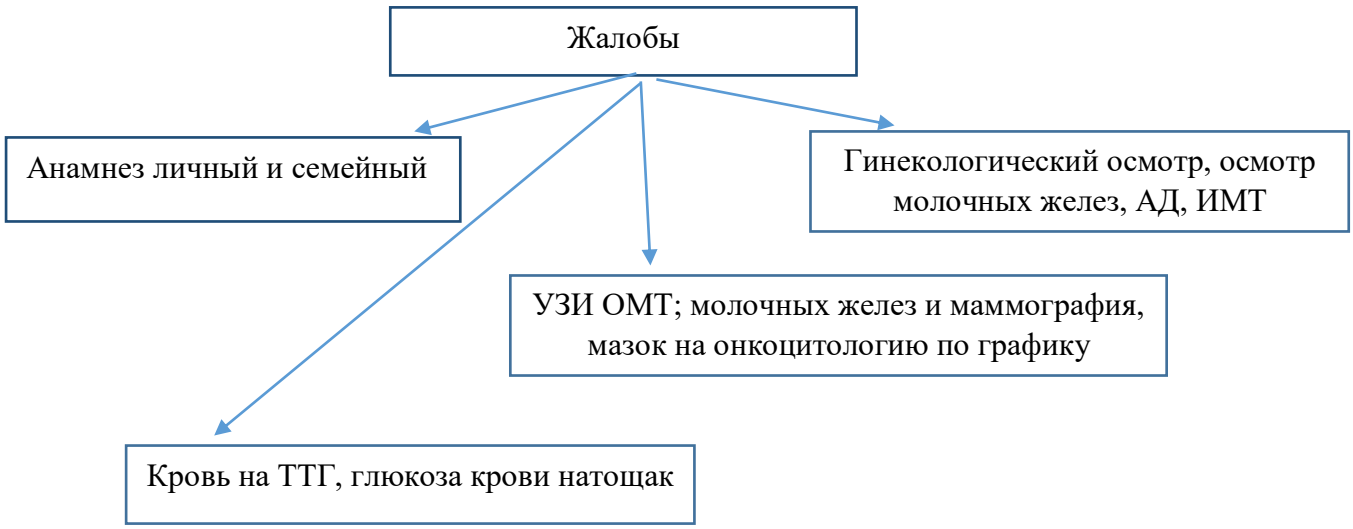
Показания для консультации специалистов:

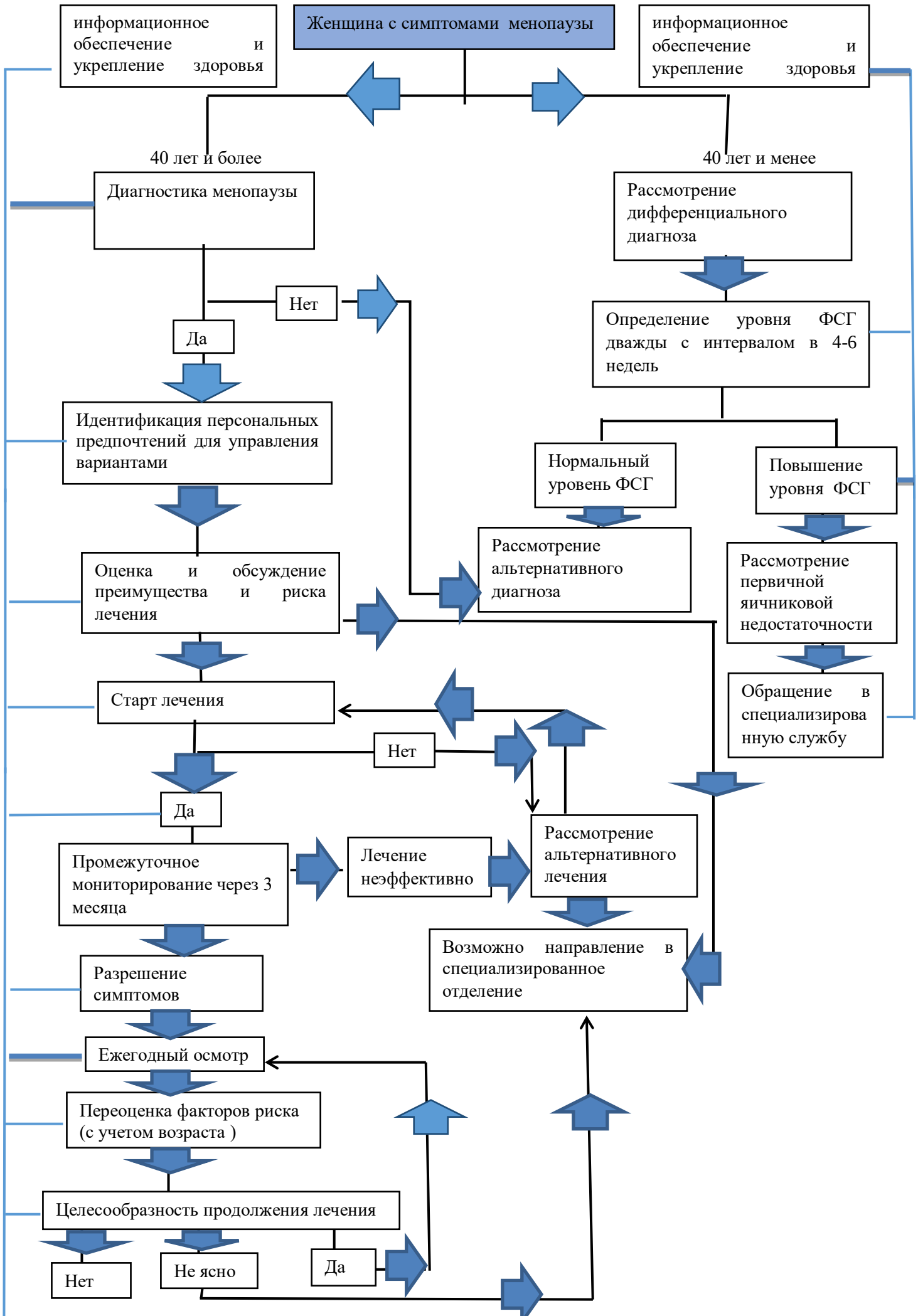
• консультация врача-психотерапевта с целью оценки психологических и психосоматических расстройств;
• осмотр терапевта с целью оценки риска возможных сердечно-сосудистых осложнений при наличии уже существующего заболевания.

Женщин, принимающих МГТ, необходимо консультировать как минимум 1 раз в год с целью переоценки польза и риск(объективный осмотр, уточнение медицинского и семейного анамнеза, проведение соответствующих лабораторных и инструментальных исследований, обсуждение образа жизни и подходов к профилактике и коррекции хронических заболеваний).

В настоящее время нет показаний к расширению скрининга с проведением маммографии или мазков из шейки матки.[1].

2.2. Диагностический алгоритм (схема):




информационное обеспечение и укрепление здоровья
Женщина с симптомами менопаузы
информационное обеспечение и укрепление здоровья
40 лет и более
40 лет и менее
Диагностика менопаузы
Рассмотрение дифференциального диагноза
Нет
Да
Определение уровня ФСГ дважды с интервалом в 4-6 недель
Идентификация персональных предпочтений для управления вариантами
Нормальный уровень ФСГ
Повышение уровня ФСГ
Оценка и обсуждение преимущества и риска лечения
Рассмотрение альтернативного диагноза
Рассмотрение первичной яичниковой недостаточности
Старт лечения
Обращение в специализированную службу
Нет
Да
Промежуточное мониторирование через 3 месяца
Лечение неэффективно
Рассмотрение альтернативного лечения
Возможно направление в специализированное отделение
Разрешение симптомов
Ежегодный осмотр
Переоценка факторов риска (с учетом возраста)
Целесообразность продолжения лечения
Нет
Не ясно
Да

2.3. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:
Климактерий - физиологический период жизни женщины и не требует проведения дифференциальной диагностики, но врач должен быть уверен в отсутствии других соматических заболеваний со схожей клинической картиной.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Цели лечения:

- устранение недостаточности гормональной функции яичников у женщин с симптомами климактерического синдрома;
- улучшение качества жизни;
- профилактика поздних обменных нарушений менопаузы.

3.1 Немедикаментозное лечение:такие методы лечения как иглорефлексотерапия, талассотерапия, аэротерапия, бальнеотерапия не имеют доказанной эффективности как самостоятельные методы лечения, но как часть изменения образа жизни в комплексе с физической активностью и правильным питанием могут быть рекомендованы.

3.2 Медикаментозное лечение: существует гормональная и негормональная терапия климактерического/менопаузального синдрома.

Основные принципы МГТ [A] [5,6,7].

- определение показаний, противопоказаний, факторов риска и индивидуальная оценка соотношения польза/риск;
- использование минимальных эффективных доз, снижение дозы в постменопаузе;
- индивидуальный выбор препарата;
- наблюдение, ежегодный контроль за состоянием эндометрия и молочных желёз;
- проведение перед терапией основного перечня обследования, во время терапии - ежегодный контроль;
- использование натуральных эстрогенов и их аналогов; применение небольших доз эстрогенов, соответствующих ранней фазе пролиферации у женщин в репродуктивном возрасте;
- обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенамипри сохранённой матке, что предотвращает развитие гиперплазии эндометрия;
- продолжительность лечения зависит от цели МГТ.

МГТ остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии. Другие жалобы, связанные с менопаузой, например, боли в суставах и мышцах, перепады настроения, нарушения сна и сексуальная дисфункция (включая снижение либидо) могут уменьшиться на фоне МГТ. Качество жизни и сексуальная функция также могут улучшиться [A] (1).

Преимущества и риски МГТ в значительной мере зависят от индивидуальных обстоятельств. Проведенные в течение последнего десятилетия исследования показали, что риски могут быть минимизированы, а преимущества – максимально увеличены путем выбора оптимального режима в оптимальный период времени.

Безопасность МГТ зависит главным образом от возраста и времени, прошедшего после менопаузы.

Здоровые женщины в возрасте до 60 лет не должны быть чрезмерно обеспокоены профилем безопасности МГТ.

Новые данные и повторные анализы более старых исследований относительно возраста женщины показывают, что для большинства женщин имеется множество потенциальных преимуществ МГТ, если она применяется по четким показаниям, а риски немногочисленные, если терапия начинается в течение нескольких лет после наступления менопаузы.

МГТ может быть начата до возраста 60 лет и при длительности менопаузы до 10 лет.

МГТ должна быть индивидуализирована и адаптирована в зависимости от симптомов и необходимости профилактики, персонального и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований, предпочтений и ожиданий женщины. Риски и преимущества МГТ для женщин в периоде менопаузального перехода отличаются от таковых для более пожилых женщин.

Не следует рекомендовать МГТ при отсутствии четкого показания для ее применения, т.е. значимых симптомов или физических последствий дефицита эстрогенов.

Причины для обязательного ограничения продолжительности МГТ отсутствуют. Данные исследования WHI и других исследований подтверждают безопасность ее применения у здоровых женщин, начавших лечение в возрасте до 60 лет.

Вопрос о том, продолжать ли терапию, должен решаться по усмотрению женщины (хорошо информированной) и ее врача, с учетом конкретных целей и объективной оценки текущих индивидуальных преимуществ и рисков.

Следует подбирать наименьшую эффективную дозу.

У многих женщин более низкие дозы МГТ, чем те, которые использовались ранее, могут в достаточной мере уменьшать симптомы и поддерживать качество жизни. Тем не менее, долгосрочные данные относительно влияния более низких доз на риск переломов и рака, а также сердечно-сосудистые осложнения по-прежнему отсутствуют.

Использование уровней гормонов в сыворотке или слюне для оптимизации применяемой МГТ не рекомендуется, поскольку эти уровни имеют небольшую ценность при выборе начальных доз лекарств или в мониторинге эффективности. [B]

Данные исследований позволяют четко предположить, что с точки зрения любого увеличения риска рака молочной железы более значим именно прогестагенный компонент МГТ, а не эстроген.

Современные прогестагены, натуральный прогестерон и СМЭР оптимизируют влияние на метаболизм и молочные железы.

Недавние рандомизированные исследования [11] и исследования, в которых используются суррогатные конечные точки для отдаленных осложнений [12], подтверждают теорию «окна терапевтических возможностей» в раннемменопаузальном периоде, когда можно избежать вреда и достичь пользы.

Растет количество данных, свидетельствующих о преимуществах первичной профилактики остеопоротических переломов и ишемической болезни сердца, а также о снижении общей смертности среди женщин, у которых МГТ была начата в период, близкий к менопаузе.Женщины, у которых естественная или ятрогенная менопауза наступила в возрасте до 45 лет, и, в особенности, до 40 лет, имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза и могут иметь повышенный риск аффективных расстройств и деменции. МГТ может уменьшить симптомы и сохранить плотность костной ткани и рекомендована, по крайней мере, до среднего возраста наступления менопаузы.[6].

Показания для назначения МГТ:

- ранняя и преждевременная менопауза;
- искусственная менопауза (хирургическая, рентгено– и радиотерапия);
- ранние вазомоторные симптомы климактерического синдрома в пременопаузе;
- урогенитальные расстройства;
- наличие факторов риска развития остеопороза;
- наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в пременопаузе.

Противопоказания к назначению МГТ:

- наличие перенесённого ранее или подозрение на рак молочных желёз;
- наличие или подозрение на эстроген зависимый рак половых органов;
- кровотечения неясного генеза;
- нелеченая гиперплазия эндометрия;
- идиопатическая или острая венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, лёгочная эмболия) в личном анамнезе [А] – для пероральных препаратов;
- наличие или недавно перенесённые заболевания, в основе которых лежит артериальный тромбоз (стенокардия, инфаркт миокарда);
- нелеченая гипертензия;
- острый гепатит и опухоли печения;тяжелая дисфункция печени – для эстрогенов;
- менингиома – для прогестагенов;
- непереносимость компонентов препарата;
- кожная порфирия (ферментопатия).

Монотерапия эстрогенами проводится женщинам с ампутацией/экстирпацией матки[5,6,7,8,9]; [А].

Таблица 1 Схемы лечения эстрогенами

Наименование	Дозы и кратность	Длительность	Уровень

ЛС	назначения ЛС	применения	доказательности
Природные и полусинтетические эстрогены. Эстрадиол.	Эстрадиола валерат 2 мг	внутрь 1 таблетка в день: прерывистый режим-21 таблетка в месяц, непрерывный режим 28 таблеток в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям	А
Природные и полусинтетические эстрогены.	Эстрадиол 1,53 мг – спрей. 1-3 дозы спрея трансдермально на кожу предпрелечья или бедра один раз в день; в непрерывном режиме	Длительно под контролем врача	А
Природные и полусинтетические эстрогены. Эстриол.	Свечи эстриол - 0,5 мг. Крем: эстриол - 1 мг/г.	1 свеча в день или апликация крема во влагалище: в прерывистом режиме 21 свеча, в непрерывном режиме 28 свечей. При уменьшении симптомов применение 2 раза в неделю. В течение 1 года, в дальнейшем по показаниям	А
Природные и полусинтетические	Эстрадиол, гель	Гель, втирать в кожу. 1 пакетик	А

эстрогены. Эстриол.		в день в прерывистом режиме 21 пакетик, в непрерывном режиме 28 пакетиков. В течение 1 года, в дальнейшем по показаниям	

Монотерапия гестагенами [5,6] проводят в пременопаузе женщинам с миомой матки и аденомиозом, которым не показана оперативное лечение, с дисфункциональными маточными кровотечениями и проявлением климактерического синдрома [А].

Таблица 2 Схемы лечения гестагенами

Фармакотерапевтическая группа	**Международное непатентованное название**	**Способ применения**	**Уровень доказательности**
Половые гормоны и модуляторы половой системы.Прогестагены. Производные прегнадиена. Дидрогестерон.	Дидрогестерон	10–20 мг внутрь 1 раз в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 10–20 мг 1 раз в сутки с 11-го дня цикла в течение 2 нед; Под контролем врача с оценкой пользы и риска; по показаниям - до вступления в естественную менопаузу	А
Контрацептивы для местного применения. Внутриматочные контрацептивы. Пластиковые ВМС с прогестагенами.	Левоноргестрел внутриматочная система	(Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестре	В

		ла; поддерживает выделение левоноргестрела в полость матки на уровне 20 мкг/сут); ввести в полость матки однократно; 1 раз на 5 лет	
Прогестагены. Производные прегнена. Прогестерон.	Прогестерон (микронизированный)	Перорально:100 мг внутрь 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла; во влагалище 100 мг 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла. Под контролем врача с оценкой пользы и риска; по показаниям - до вступления в естественную менопаузу	В

Комбинированная терапия в циклическом режиме проводится женщинам в перименопаузес интактной маткой [5,6] [А].

Таблица 3 Схемы комбинированной терапии в циклическом режиме

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
Комбинированная терапия двухфазными препаратами в непрерывном режиме		
17β эстрадиол 1 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут, затем 17β эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут.	28 таблеток в непрерывном режиме по 1 таблетке в день	Длительно с переоценкой пользы и риска
17β эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут, затем 17β эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут;	28 таблеток в непрерывном режиме по 1 таблетке в день	Длительно с переоценкой пользы и риска
Комбинированная терапия двухфазными препаратами в циклическом режиме		
Эстрадиола валерат 2 мг внутрь 1 раз в сутки 9 сут, затем эстрадиолвалерат 2 мг и левоноргестрел 0,15 мг внутрь 1 раз в сутки 12 сут, затем перерыв 7 сут;	21 таблетка в месяц, по 1 таблетке в день, с 5 по 25 день цикла	Длительно с переоценкой пользы и риска
Эстрадиол спрей 1,53мг 1 раз в сутки 28 дней непрерывно или с 15 по 28 день цикла Дидрогестерон 10мг или прогестерон (микронизированный) 200мг 1 раз в сутки	1-3 дозы спрея непрерывно 28 дней, с 15 по 28 день цикла по 1 таб в день дидрогестерона 10мг или микронизированный прогестерон 200мг.	Длительно с переоценкой пользы и риска

Комбинированная терапия монофазная в непрерывном режиме

Таблица 4 Схемы комбинированной монофазной терапии в непрерывном режиме

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
17β эстрадиол 1 мг и дидрогестерон 5 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	Длительно с переоценкой пользы и риска
17β эстрадиол 0,5 мг и дидрогестерон 2,5 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	Длительно с переоценкой пользы и риска
17β эстрадиол 1 мг и	28 таблеток в месяц, по 1	Длительно с переоценкой

дроспиренон 2 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно	таблетке в день	пользы и риска
Эстрадиолспрей 1,53мг 1 раз в сутки и Дидрогестерон 10мг или прогестерон (микронизированный) 100мг 1 раз в сутки постоянно	1-3 спрей непрерывно 28 дней, 28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	Длительно с переоценкой пользы и риска

Другие виды гормональной терапии:
Тиболон–назначается 2,5 мг 1 раз в сутки постоянно в постменопаузе [3.A].

- У женщин с ожирением, страдающих от климактерических симптомов, следует отдавать предпочтение терапии трансдермальными эстрогенами. [13] [B]
- Риск венозного тромбоза увеличивается с возрастом и при наличии других факторов риска, включая врожденные и приобретенные тромбофилические нарушения. [13] [D]
- Трансдермальные формы МГТ имеют благоприятные профили относительно риска ВТЭ по сравнению с пероральной МГТ.
- Перед назначением гормональной терапии очень важно тщательно оценить личный и семейный анамнез ВТЭ. [10] [D]
- Отмечается повышение риска венозной тромбоэмболии на фоне пероральной МГТ, однако абсолютный риск у женщин моложе 60 лет низок. [10] [D]
- Наблюдательные исследования свидетельствуют о более низком риске при применении низкодозированнойтрансдермальной терапии в сочетании с прогестероном, что подтверждается четким биологическим правдоподобием.
- Некоторые прогестагены, например, МПА, производные непрегнанового ряда и непрерывный комбинированный режим терапии могут быть связаны с более высоким риском ВТЭ при применении пероральной МГТ. [10] [C]
- Частота развития ВТЭ меньше среди азиатских женщин. [C]
- Проведение популяционного скрининга на тромбофилию перед применением МГТ не показано. [C]
- Может быть показан выборочный скрининг на основании персонального и семейного анамнеза. [D]

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

- эстриола сукцинат таблетки: активное вещество: эстриол 1 или 2 мг;
- свечи: активное вещество: эстриол 0,5 мг; крем: активное вещество: эстриол 1 мг/г;
- эстрадиол валерата драже 2 мг;
- эстрадиол 1,53мг спрей; гель 0,5-1 мг;
- дидрогестерон, таблетки, 10–20 мг;
- левоноргестрел, внутриматочная система;

- прогестерон (микронизированный), вагинальное драже, 100 мг;

Комбированные ЛС:
- эстрадиола валерат, таблетки, 2 мг, левоноргестрел, таблетки 0,15 мг;
- 17βэстрадиол, таблетки, 2 мг, дидрогестерон, таблетки10 мг;
- 17βэстрадиол, таблетки, 1 мг, дидрогестерон, таблетки 10 мг;
- 17βэстрадиол, таблетки, 1 мг и дидрогестерон, таблетки 5 мг;
- 17βэстрадиол, таблетки, 0,5 мг и дидрогестерон, таблетки, 2,5 мг;
- 17β-эстрадиол, таблетки, 1 мг и дроспиренон, таблетки, 2 мг.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):
- тиболон, таблетки, 2,5 мг.

Негормональная терапия климакса и менопаузы: Альтернативные методы лечения имеют ограниченные доказательства эффективности и безопасности и не контролируются регуляторными органами. [B]

Омега-3 жирные кислоты(1100 мг EPA/день+ 150 мг DHA/день) уменьшают приливы, однако исследования слишком неоднородны для окончательной оценки. [1B]. [16].

К препаратам, которые доказано облегчают ВМС, относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН), некоторые противоэпилептические препараты и другие препараты центрального действия. Хотя каждая из перечисленных категорий препаратов показала свою эффективность в клинических исследованиях, существует очень мало исследований с прямым сравнением применения негормональных средств в лечении приливов[5,6,7].[A] Венлафаксин, десвенлафаксин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам эффективно уменьшают приливы у женщин в постменопаузе. [A] Следует избегать применения пароксетина у женщин, получающих тамоксифен. [A] Габапентинэффективен, но обладает большим количеством побочных эффектов, чем СИОЗС/СИОЗСН. [B]

СИОЗС/СИОЗСН уменьшают приливы до 50% у женщин с раком молочной железы в анамнезе, и это во многих случаях является приемлемым уровнем.

Аналогичная эффективность отмечается у женщин, принимающих тамоксифен [5,6,7].[B]

- Продолжительность лечения ВМС негормональными средствами следует периодически пересматривать, как и при применении гормональной терапии. В начале лечения требуется постепенное увеличение дозы препарата с целью минимизации побочных эффектов. Аналогичным образом, отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение не менее чем 2 недель во избежание появления симптомов отмены. [D]
- Управляемое дыхание, когнитивно-поведенческая терапия, тренировка осознанности, акупунктура, гипноз и блокада звездчатого ганглия могут быть

полезными методиками при рассмотрении вопроса лечения вазомоторных симптомов. [1B]. Это также относится к женщинам с раком молочной железы. [1B]. [16].

• Назначение экстемпоральнойбиоединтичной гормональной терапии(БГТ) не рекомендуется по причине отсутствия контроля качества и регуляторного надзора этих препаратов, наряду с отсутствием доказательств ее безопасности и эффективности. [B]

Перечень основных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	**Международное непатентованное наименование ЛС**	**Способ применения**	**Уровень доказательности**
Природные и полусинтетические эстрогены. Эстрадиол.	**Эстриоласукцинат** - свечи: активное вещество: эстриол 0,5 мг; - крем: активное вещество: эстриол 1 мг/г;	1 свеча в день -аппликация крема во влагалище	A A A
Природные и полусинтетические эстрогены. Эстрадиол.	Эстрадиол валерат драже 2 мг	внутрь 1 таблетка в день	A
Природные и полусинтетические эстрогены. Эстрадиол.	Спрей Эстрадиол 1.53 мг	1-3 дозы спрея трансдермально	A
Природные и полусинтетические эстрогены. Эстрадиол.	гель Эстрадиол 0,5–1,0 мг	Гель, втирать в кожу. 1 пакетик в день	A
Половые гормоны и модуляторы половой системы.Прогестагены. Производные прегнадиена. Дидрогестерон.	дидрогестерон, таблетки, 10–20 мг;	10–20 мг внутрь 1 раз в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 10–20 мг 1 раз в сутки с 11-го дня цикла в течение 2 нед;	A
Контрацептивы для местного применения. Внутриматочные	левоноргестрел, внутриматочная система;	внутриматочно	B

контрацептивы. Пластиковые ВМС с прогестагенами.			
Прогестагены. Производные прегнена. Прогестерон.	прогестерон (микронизированный), вагинальное драже, 100 мг;	В среднем доза составляет 200-300 мг прогестерона в день, распределенных на 1 или 2 приема, т.е. 200 мг вечером перед сном и 100 мг утром, при необходимости.	А
Комбинированные ЛС:			
Прогестагены и эстрогены, комбинации для последовательного приема. Левоноргестрел и эстрогены.	Эстрадиолавалерат, таблетки, 2 мг, левоноргестрел, таблетки 0,15 мг;	по 1 таблетке в день	А
Прогестагены и эстрогены, комбинации для последовательного приема. Дидрогестерон и эстрогены.	17βэстрадиол, таблетки, 2 мг, дидрогестерон, таблетки10 мг;	по 1 таблетке в день	А
Прогестагены и эстрогены, комбинации для последовательного приема. Дидрогестерон и эстрогены.	17βэстрадиол, таблетки, 1 мг, дидрогестерон, таблетки 10 мг;	по 1 таблетке в день	А
Прогестагены и эстрогены, комбинации для последовательного приема. Дидрогестерон и	17βэстрадиол, таблетки, 1 мг и дидрогестерон, таблетки 5 мг;	по 1 таблетке в день	А

эстрогены.			
Прогестагены и эстрогены, комбинации для последовательного приема. Дидрогестерон и эстрогены.	17βэстрадиол, таблетки, 0,5 мг и дидрогестерон, таблетки, 2,5 мг;	по 1 таблетке в день	А
Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания). Дроспиренон и эстрогены.	17βэстрадиол, таблетки, 1 мг и дроспиренон, таблетки, 2 мг.	по 1 таблетке в день	А

Перечень дополнительных лекарственных средств

Фармакотерапевтическая группа	**Международное непатентованное наименование ЛС**	**Способ применения**	**Уровень доказательности**
Половые гормоны и модуляторы половой системы. Эстрогены. Другие эстрогены.	Тиболон	Таблетки, 2,5 мг.по 1 таблетке ежедневно	В

3.3Хирургическое вмешательство: не проводится.

Дальнейшее ведение:

Таблица 5. Рекомендации по диспансерному наблюдению

№	**Основные диагностические исследования**	**Кратность применения**
1.	балльная оценка симптомов климактерического синдрома с помощью индекса Купермана с целью контроля эффективности лечения	до начала лечения, в последующем 1 раз в 3-6 месяева
2	цитологическое исследование мазков из шейки матки (ПАП-тест)	до начала лечения и в последующем 1 раз в год
3.	коагулограмма	до начала лечения и в последующем 1 раз в 6 месяцев
4.	маммография	до начала лечения, в последующем 1 раз в год и при наличии показаний
5.	УЗИ гинекологическое трансвагинальное	до начала лечения в последующем 1 раз в год; при наличии показаний -

		чаще

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- купирование клинических симптомов климактерического синдрома;
- нормализация гормонального фона;
- отсутствие осложнений/поздних проявлений климактерического синдрома.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:нет.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.
5.2 Немедикаментозное лечение: нет.
5.3Хирургическоевмешательство:нет.
5.4 Дальнейшее ведение:нет.
5.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:нет.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1Список разработчиков протокола:

1) Укыбасова Талшин Мухадесовна – доктор медицинских наук, профессор, врач акушер-гинеколог, старший ординатор-консультант Клинического академического департамента Женское ЗдоровьеКорпоративного фонда «University Medical Center».
2) Иманкулова Балкенже Жаркемовна – кандидат медицинских наук, MBA, врач акушер-гинеколог, заведующая отделением гинекологии (амбулатория) клинического академического департамента Женское ЗдоровьеКорпоративного фонда «University Medical Center».
3) Аймагамбетова Гульжанат Нуратдиновна – ассистент профессор Школы медицины Назарбаев Университета, врач акушер-гинеколог.
4) Марат Айзада Маратовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии НАО «Медицинский университет Астана», врач акушер-гинеколог.
5) Жетимкаринова Гаухар Ерлановна –Корпоративный фонд «University Medical Center»клинический фармаколог.

6.2Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:Калиева Лира Каббасовна – доктор медицинских наук, профессор Многопрофильный медицинский центр «KeruenMedicus»г. Алматы заместитель директора по акушерству и гинекологии.

6.4 Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых

методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1) J.L.Shifren, M.L.S.Gass. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. //Menopause, 2014, 21 (10).
2) F.W. Ngai. Relationships between menopausal symptoms, sense of coherence, coping strategies, and quality of life.//Menopause, 2019,26,(7), https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001299.
3) N.E. Avis, A. Colvin, J.T. Bromberger, R. Hess, K.A. Matthew, M. Ory, M. Schocken. Chang in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethniccohort of middle-aged women: study of Women's Health Across the Nation (SWAN).//Menopause, 2009,16 (5),860–869.
4) Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric,2012;15:105-14;
5) R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy.//CLIMACTERIC, 2016 Apr;19(2):109-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
6) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society/ Menopause, Vol. 24, No. 7, pp. 728-753, 2017 by The North American Menopause Society).
7) Menopause: diagnosis and management NICE guideline Published: 12 November 2015NICE 2019. All rights reserved. Subject to Notice of rights (https://www.nice.org.uk/terms-andconditions#notice-of-rights). LastupdatedDecember 2019 Page 31
8) *Fait T, Fialova A, Pastor Z. The use of estradiol metered-dose transdermal spray in clinical practice. *Climacteric*. 2018;21:549-553.
9) Cobin RH, Goodman NF, Committee ARES. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: Position Statement on Menopause-2017. Update. *EndocrPract*. 2017;23:869-880.
10) Rovinski D, Ramos RB, Fighera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;168:83-95.
11) Mosekilde L, Hermann AP, Beck-Nielsen H, Charles P, Nielsen SP, Sørensen OH. Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS): Designing and incorporating 2,000 normal perimenopausa women.//Maturitas. 1999 March 15; 31 (3): 207-19.
12) Miller V.M., Naftolin F, Astana S, Black Mark, Brinton E.A., et al.Kronos Estrogen Early Warning Study (KEEPS): What Have We Learned? //Menopause. April 1, 2019, Doi: 10.1097 / GME.0000000000001326.
13) Taylor HS, Tal A, Pal L, Li F, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI , Du W, Hodis HN, Lobo RA et al. The effect of oral and transdermal estrogen therapy on sexual function in early postmenopausal women: A complementary study of the

KronosEarly Estrogen Therapy Study (KEEPS).//JAMA Intern Med. 2017 Oct 1; 177 (10): 1471-1479. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.3877.
14) R.Schellenberg, R.Saller, L.Hess et al. Dose-dependent effects of the extract of CimicifugaracemosaZe 450 in the treatment of menopausal complaints: a randomized, placebo-controlled study//Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (2012): 260301. DOI: 10.1155 / 2012/260301
15) J. Drewe, CH.ZImmermann,C. ZahnerEffects of extract of cysticifygiscystificze 450 (simidone) in the treatment of climactericsymptomatics - observative research.//Phytomedicine 20, Issues 8-9: 659–766 (15 June 2013).
16) P. Stute, R. Burke, F. Gaisbürler. Expert letter No. 51 Non-hormonal treatment of menopausal hot flashes. Association of Gynecologists of Switzerland. 2017; https://www.sggg.ch/fr/informations-dexperts/avis-dexpert/
17) V Bounous, R Rosso, I Cipullo, F Accomasso, N Biglia. Cognition and Early Menopause in Patients with Breast Cancer: An Update- gremjournal.com