

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Ахмедов Нодир Илхомович

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу али Ибн Сино

Резюме: Вазомоторные симптомы – это наиболее часто встречающиеся проявления климактерического синдрома. Выраженные приливы и потливость оказывают влияние на сон, настроение, снижают качество жизни. «Золотым стандартом» лечения этих проявлений является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Однако у части женщин есть противопоказания к использованию МГТ, а некоторые отказываются от гормонального лечения по личным мотивам. В подобных случаях необходимы альтернативные методы лечения. В данной статье представлен обзор литературы по альтернативной терапии вазомоторных симптомов. Поиск проводился в отечественных и международных базах данных на русском и английском языках. Представлены фармакологические средства (растительного происхождения и синтетические), которые применяются для купирования приливов, в том числе препараты гормона эпифиза мелатонина. При этом в статью включены не только лекарственные средства, зарегистрированные на территории РФ, но и препараты, которые используются в других странах.

Ключевые слова: Менопауза, климактерический синдром, вазомоторные симптомы, альтернативная терапия.

Менопауза – окончательное прекращение менструальных циклов вследствие потери фолликулярной активности яичников. Согласно результатам метаанализа 36 исследований, выполненных в 35 странах, средний возраст наступления менопаузы составляет 48,8 года (95% доверительный интервал – ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин: ниже в Африке, Латинской Америке и Ближневосточных странах (47,2–48,4 года) и выше в Европе и Австралии (50,5–51,2 года) [1]. Число женщин в пери- и постменопаузе в связи с увеличением продолжительности жизни растет. В Российской Федерации оно составляет в настоящее время более 21 млн. Средний возраст наступления менопаузы в РФ колеблется от 49 до 51 года, при этом в условиях дефицита эстрогенов женщины живут практически 1/3 своей жизни [2, 3]. Изменение уровня гормонов и характеристик менструального цикла может сопровождаться возникновением комплекса вазомоторных, психоэмоциональных и соматических симптомов, который ранее определялся как «климактерический синдром». В настоящее время приходится отказываться от четкого деления менопаузальных симптомов на ранние, средневременные и поздние, поскольку результаты проспективных исследований последних лет показывают, что субклинические проявления эстрогенного дефицита начинают появляться на самых ранних этапах старения репродуктивной системы [4]. В переходный период женщины могут предъявлять разнообразные жалобы: приливы жара, потливость, изменение настроения, усталость, раздражительность, тревога, плаксивость,

частые ночные пробуждения, нарушение концентрации внимания и другие признаки нарушения когнитивной функции, боли в суставах/пояснице, сухость во влагалище, недержание мочи, увеличение массы тела и/или изменение пропорций тела, сексуальные нарушения, сухость кожи, ухудшение состояния волос и ногтей и др. Большинство эпидемиологических и клинических исследований показывает, что многие женщины испытывают 1 и более из этой группы симптомов в течение отдельных стадий старения репродуктивной системы [5, 6]. Наиболее часто женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе беспокоят вазомоторные симптомы: приливы и гипергидроз. По данным литературы, около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы жара, при этом в 28,5% случаев – в средней или тяжелой степени [7]. Патогенетические механизмы вазомоторных реакций до конца не изучены. Существует мнение, что в основе патофизиологии приливов лежит дисфункция терморегуляторного центра, который находится в медиальной преоптической области гипоталамуса и активирует механизмы поддержания температуры тела в нормальном диапазоне, называемом терморегуляторной зоной. Полагают, что женщины с тяжелыми приливами отличаются наличием «узкой» термонеutralной зоны, в результате чего даже при незначительных изменениях внутренней температуры разворачивается каскад вазомоторных реакций (вазодилатация в области лица и шеи продолжительностью 1–5 мин в зависимости от тяжести прилива, гипергидроз и озноб). Нарушение терморегуляции только частично определяется снижением уровней эстрогенов/ингибина В и увеличением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В большей степени термолабильность связана с изменениями активности нейромедиаторов (серотонина, норадреналина) в терморегуляторных центрах и нарушениями периферической сосудистой реактивности [8]. Как уже отмечалось, наиболее часто приливы возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы, однако в последнее время появляется все больше данных о том, что у части женщин вазомоторные симптомы наблюдаются в течение длительного времени (10 лет и более) [9]. До недавнего времени полагали, что приливы не наносят существенного ущерба здоровью, только снижают качество жизни. Однако накопленные данные показывают, что вазомоторная нестабильность в переходный период может являться отражением повышенной чувствительности сердечно-сосудистой системы женщины к дефициту эстрогенов или к колебанию их уровней и служить предиктором неблагоприятных последствий для здоровья в постменопаузе. В последние годы появляется все больше работ, свидетельствующих о повышении риска развития у женщин с умеренными/тяжелыми вазомоторными симптомами субклинического атеросклероза и метаболических расстройств, поскольку выявлена корреляционная зависимость между приливами и инсулинорезистентностью, эндотелиальной дисфункцией, повышением кальцификации аорты и толщиной интима–медиа сонной артерии, уровнем маркеров коагуляции и воспаления, а также гиперактивацией симпатической нервной системы [10–14]. Несмотря на все возрастающую популяцию женщин, перешагнувших 50-летний рубеж, использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для лечения климактерических симптомов в большинстве стран мира, включая РФ, остается низким, как и долговременная приверженность этой терапии. В развитых европейских странах препараты МГТ принимают около 37% женщин старше 50 лет, в США – 25%, странах Латинской Америки – 12,5%, Японии – 4%, России – 2,8%. Это связано со многими причинами: неизменная официальная позиция регуляторных органов США и Европы («использование минимальной эффективной дозы МГТ в течение максимально короткого периода времени для лечения менопаузальных симптомов и для профилактики остеопороза у женщин, которые по каким-то причинам не могут получать альтернативную терапию»); недостаточная компетентность врачей; недостоверное освещение в средствах массовой информации безопасности и рисков МГТ, страх пациенток перед гормонами. Кроме того, существуют противопоказания и ограничения к применению МГТ из-за риска развития ряда серьезных осложнений [15–17]. В связи с этим интерес к альтернативным методам лечения менопаузальных симптомов, в частности к

фитогормонам, неуклонно растет. Фитогормоны – это разнородная группа природных нестероидных растительных соединений, которые не оказывают прямого воздействия на эстрогеновые рецепторы, но обладают эстрогеноподобным эффектом и положительно влияют на симптомы менопаузы. Одним из наиболее известных представителей этой группы является цимицифуга (*Cimicifuga racemosa*), изучению эффективности и механизмов действия которой посвящено уже множество исследований. Цимицифуга, или клопогон (*black cohosh*), – многолетнее травянистое растение семейства лютиковых, произрастающее во влажных лиственных лесах на востоке Северной Америки. Терапевтический эффект обусловлен в основном наличием тритерпеновых гликозидов, которыми богаты корневища растений. Экспериментальные и клинические исследования показали, что механизм действия экстракта цимицифуги не связан с влиянием на эстрогеновые рецепторы. Положительный эффект клопогона обусловлен его способностью активировать рецепторы серотонина (5-HT) в гипоталамусе, гиппокампе, коре головного мозга и блокировать его обратный захват [18]. Работа В.Е.Балан и соавт. [19] продемонстрировала, что применение экстракта цимицифуги рацемозы в течение 12 мес не приводило к изменению уровней лютеинизирующего гормона, ФСГ, гормона, связывающего половые стероиды, эстрадиола в крови, но достоверно увеличивало уровни серотонина, дофамина и снижало содержание норадреналина в крови и моче. Влияние цимицифуги на обмен нейротрансмиттеров обеспечивает стабилизацию работы центра терморегуляции и нормализует тонус вегетативной нервной системы. Российские и зарубежные исследования представили достоверные данные о безопасности экстракта цимицифуги в отношении эндометрия и молочных желез. Результаты биопсий эндометрия, выполненных через 12 мес приема клопогона, не выявили ни одного случая гиперпластических изменений, а результаты маммографии показали, что препараты цимицифуги не изменяют маммографические параметры и плотность молочных желез [18, 19]. Кроме того, установлено отсутствие влияния клопогона на маркеры функции печени, липидный профиль крови и параметры гемостаза [20]. В настоящее время фармацевтический рынок предлагает большое количество препаратов для купирования менопаузальных проявлений. Ряд препаратов, лекарственных средств (ЛС) и биологически активных добавок содержит природную аминокислоту бета-аланин, в которой аминокислотная группа находится в *β*-положении. Показано, что механизм действия бета-аланина реализуется посредством взаимодействия с глициновыми рецепторами, что способствует быстрой нормализации активности терморегуляторной зоны гипоталамуса [20]. Оказывая более длительное воздействие на глициновые рецепторы, чем сам глицин, данная аминокислота обладает и дополнительными функциями – способствует улучшению когнитивных функций (улучшение памяти и концентрации внимания). Бета-аланин входит в состав естественных белков карнозина и ансерина, а также является частью пантотеновой кислоты (витамин B5), которая входит в состав кофермента А. Прием бета-аланина постепенно увеличивает уровень карнозина в мышцах, что приводит к повышению ресурсов мышечной системы и уменьшению общей утомляемости. В итоге долговременная обеспеченность карнозином нормализует работу гладкой мускулатуры сосудов и тем самым способствует нормализации терморегуляции организма [21]. Несмотря на большое количество проведенных рандомизированных исследований, клиническая значимость существующих альтернативных методов лечения вызывает много споров. Результаты работ, посвященных эффективности растительных препаратов, крайне противоречивы. Тем не менее число пациенток, использующих растительные препараты для лечения приливов жара, не только не уменьшается, но в ряде стран и растет [20]. В связи с этим изучение эффективности фитопрепаратов и их комбинаций с целью коррекции менопаузальных симптомов является актуальной задачей.

Уровень гормона эпифиза мелатонина колеблется в течение менструального цикла и снижается у женщин в менопаузе [13, 14]. Исследование влияния мелатонина на вазомоторные симптомы началось с 2004 г., когда было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-

контролируемое исследование по сравнению эффективности изофлавонов сои (80 мг/день 3 месяца) и мелатонина (3 мг/день 3 месяца) на вазомоторные симптомы [13]. Выявлено, что в группе плацебо наблюдался более выраженный эффект, чем в группе, получавшей активный препарат мелатонина [13, 14]. Аналогичный результат зарегистрировали М.Р. Kotlarczyk et al., но наряду с этим физическое состояние женщин улучшалось, и переносимость препарата была хорошей [15]. В 2014 г. N. Parandavar et al. провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 240 женщин в постменопаузе. По шкале Грина снизилось общее количество баллов как в сравнении с исходным уровнем, так и в сравнении с плацебо ($p < 0,001$); также снизились психологические ($p < 0,001$), соматические ($p < 0,003$), вазомоторные ($p < 0,001$) симптомы и сексуальная дисфункция ($p < 0,001$) [14]. Первое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование по оценке эффективности мелатонина для купирования вазомоторных симптомов у 95 женщин с раком груди в анамнезе провели W.Y. Chen et al. в 2014 г. Выявлено значительное улучшение качества сна, а частота и выраженность вазомоторных симптомов остались без изменений [16]. В последние годы в России опубликовано несколько клинических контролируемых исследований, свидетельствующих о положительном влиянии мелатонина на проявления КС и улучшение сна у женщин в перименопаузе.

Антиконвульсанты К этой группе относятся габапентин и прегабалин, зарегистрированные в России. Наиболее хорошо изучен габапентин [1, 3, 4], клинический эффект которого реализуется через альфа2-дельта 1 и альфа2- дельта 2 субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов, которые расположены как на периферии, так и в головном мозге [4]. Проведены рандомизированные контролируемые исследования с участием женщин, не страдающих онкологическими заболеваниями. Установлено, что габапентин в дозировках 600-2400 мг/день значительно снижает тяжесть и частоту вазомоторных симптомов [3, 4]. Кроме того, было проведено мультицентровое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие пациентки, страдающие раком молочной железы [4]. Габапентин в дозе 900 мг/день через 8 недель статистически значимо купировал приливы в сравнении с группой плацебо и при приеме препарата в дозе 300 мг/день; при приеме препарата менее 4 недель побочные эффекты отсутствовали [4, 6, 23].

Фитоэстрогены К альтернативным методам терапии КС относятся фитоэстрогены (ФЭ) – вторичные метаболиты растений, которые имеют структуру, сходную с 17β -эстрадиолом. Они имеют большее сродство к эстрогеновым рецепторам (ER) β и одновременно обладают как эстрогеновой, так и антиэстрогеновой активностью [1, 25, 26]. Эти вещества были найдены более чем в 300 видах растений [1]. В природе ФЭ существуют в форме гликозидов, которые гидролизуются в кишечнике под действием микрофлоры, после чего становятся активными [1, 25]. Особого внимания заслуживает терапия ФЭ с учетом возможности купирования КС [27], уменьшения риска сосудистых катастроф, профилактики остеопороза [28] и отсутствия пролиферации эндометрия [29, 30]. Выделяют 3 основных класса ФЭ [26, 31, 32]: 1. изофлавоноиды (изофлавоны: генистеин, дайдзеин); 2. лигнаны (энтеролактоны, энтеродиолы); 3. куместаны (куместрол); 4. другие неидентифицированные фитогормоны и фитоэстрогены в экстракте клопогона кистевидного (*Cimicifuga racemosa*)

Изофлавоны Данные об эффективности изофлавонов противоречивы. Так, было установлено, что изофлавоны сои эффективны при лечении легких и умеренно выраженных приливов в периоде ранней менопаузы [1] и уменьшают приливы в сравнении с плацебо [4]. С другой стороны, убедительных данных о том, что ФЭ снижают частоту и тяжесть приливов, не обнаружено [6, 33, 34]. Кроме того, максимальная доза изофлавонов (200 мг/день) усиливала приливы в сравнении с плацебо [6, 34]. Низкую эффективность данных препаратов ученые связали с тем, что в

натуральном сырье ФЭ находятся в виде гликозидов [33, 34]. Однако на эффективность ФЭ влияют и такие факторы, как способность организма превращать дайдзеин в эквиол. Известно, что только у 30-50% западных женщин есть необходимые для этого ферменты [1]. Отечественными авторами в клиническом нерандомизированном исследовании установлено, что применение экстракта соевых бобов Novasoy в дозе 40 мг в день у женщин с КС легкой степени эффективно купирует патологические симптомы уже через 3 месяца лечения, сохраняя положительное влияние к 12 месяцам наблюдения. Через 6 месяцев лечения масса тела женщин не изменилась, купированы симптомы вульвовагинальной атрофии. Анализ лабораторных данных установил повышение уровня эстрадиола сыворотки крови; кроме того, выявлена флюктуация содержания фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов [35]. По данным одного из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, синтетический генистеин вдвое снижал частоту приливов [33]. Генистеин может уменьшать приливы жара и потливость, однако его действие требует дальнейшего изучения [33, 34]. В 2015 г. L. Li et al. проанализировали 16 исследований, в которых приняли участие 1710 женщин, и установили, что в сравнении с эстрадиолом изофлавоны сои оказывают более слабое и медленное действие на приливы жара [36]. При этом изофлавоны сои положительно влияют на метаболический синдром и на познавательные функции женщин в менопаузе [37]. По данным «Национального института здоровья и пищи», в Японии выявлена низкая заболеваемость раком молочных желез и простаты, что может быть связано с защитным действием ФЭ, содержащихся в традиционной еде (преимущественно в соевых бобах). Действительно, ФЭ обладают слабым эстрогенным и достаточным антиоксидантным эффектами, подавляют ангиогенез и являются кардиопротекторами (уменьшение веса и окружности талии, снижение систолического и диастолического давления) [26, 38].

Куместаны (куместрол) Куместаны относятся к ФЭ. Наиболее изученным представителем данного класса является куместрол. В исследованиях *in vitro* было показано, что куместрол увеличивает концентрацию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в цитозоле клеток, стимулирует синтез простагландина Н. Этот сигнальный путь куместрола очень похож на механизм действия эстрадиола. Доказано, что инъекции куместрола частично блокируют физиологические эффекты эстрадиола. Таким образом, куместрол является одновременно и агонистом и антагонистом эстрогенов. Эффекты куместрола на вазомоторные симптомы изучены недостаточно, однако есть ряд исследований, в которых показаны положительные эффекты куместрола на состояние костной ткани [43].

Женьшень (Ginseng) Женьшень обладает эстрогеноподобным действием, которое реализуется 2 путями: через связывание с ER и через опосредованную активацию этих рецепторов [49]. Данные о влиянии этого растения на вазомоторные симптомы также противоречивы. Так, применение женьшеня в течение 2 лет улучшало общее самочувствие 384 добровольцев и уменьшало проявления депрессии, но вазомоторные симптомы оставались прежними [1]. По данным 2 систематических обзоров, применение женьшеня значительно улучшало сексуальное здоровье женщин [1, 49].

Литература:

1. Kim M.Y., Choi S.D., Ryu A. Is complementary and alternative therapy effective for women in the climacteric period? *J Menopausal Med.* 2015; 21 (1): 28-35. DOI: 10.6118/jmm.2015.21.1.28.
2. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.10.2015 № 15-4/10/2-5804. URL: <https://studfiles.net/preview/5778779/>. [Дата доступа: 18.03.2018].

3. Eden J. Endocrine dilemma: Managing menopausal symptoms after breast cancer. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174 (3): 71-7. DOI: 10.1530/EJE-15-0814. DOI: 10.1530/EJE-15-0814. PMID: 26466611.
4. Fisher W.I., Johnson A.K., Elkins G.R. et al. Risk factors, pathophysiology, and treatment of hot flashes in cancer. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63 (3): 167-92. DOI: 10.3322/caac.2117
5. Plkhomovich, A. N. (2023). Pancreas in a Patient with Diabetes Mellitus the Current State of the Issue. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)*, 1(9), 501–506.
6. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДР Худоёрова, ВКЭР ОЖИРЕНИЕ *Analytical Journal of Education and Development* 2 (10), 403-407 14 2022
7. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В УСЛОВИЯХ ВИРУСНОЙ ПАНДЕМИИ COVID-19 ДР Худоёрова *TA'LIM VA RIVOJLANISH Tahlili Onlayn Ilmiy Jurnali* 2 (10), 417-422
8. ГИПОТИРЕОЗ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДР Худойорова *BARQARORLIK VA YETAKSHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI* 2 (11), 160-165
9. Ризоевна, Х. Д. (2022). Ведение Лечения Диффузного Токсического Зоба У Пациентов С Эндокринной Оптальмопатией. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 339-342.
10. Khudoerova Dilnoza Rizojevna. (2023). Prematurity as a Factor in Impaired Child Development. *International Journal of Integrative and Modern Medicine*, 1(5), 11–14.
11. Khudoyorova Dilnoza Rizojevna. (2023). Syndrome of Thyrotoxicosis, Approaches to Diagnosis and Treatment. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)*, 1(6), 81–86.
12. Khudoyorova Dilnoza Rizoyevna. (2024). Coronary Heart Disease and Diabetes Mellitus: Issues of Diagnosis, Drug and Surgical Treatment, Prognosis. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)*, 2(2), 59–67.
13. Ризоевна, Х. Д. (2024). ЭФФЕКТЫ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ МАССУ ТЕЛА. *SCIENTIFIC JOURNAL OF APPLIED AND MEDICAL SCIENCES*, 3(4), 69–76.
14. Rizojevna, K. D. . (2024). OSTEOPOROSIS: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM. *SCIENTIFIC JOURNAL OF APPLIED AND MEDICAL SCIENCES*, 3(4), 77–83.
15. Rizoyevna, X. D. . (2024). EARLY AND LATE COMPLICATIONS DURING BARIATRIC SURGERY. *SCIENTIFIC JOURNAL OF APPLIED AND MEDICAL SCIENCES*, 3(4), 58–62.
16. Rizoyevna, X. D. . (2024). POSTBARIATRIC HYPOGLYCEMIA: THE VIEW OF AN ENDOCRINOLOGIST. *SCIENTIFIC JOURNAL OF APPLIED AND MEDICAL SCIENCES*, 3(4), 63–68.
17. Sharipov, M. S. . (2024). FEATURES OF THE DYNAMICS OF OCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN WORKERS IN DUST OCCUPATIONS. *FAN, TA'LIM, MADANIYAT VA INNOVATSIYA JURNALI | JOURNAL OF SCIENCE, EDUCATION, CULTURE AND INNOVATION*, 3(4), 124–130.
18. Shukhratovich, S. M. . (2024). MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC NONSPECIFIC INTERSTITIAL PNEUMONIA. *FAN, TA'LIM, MADANIYAT VA INNOVATSIYA JURNALI | JOURNAL OF SCIENCE, EDUCATION, CULTURE AND INNOVATION*, 3(4), 119–123.

19. Ш. М., А. (2022). МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВОЗРАСТНЫХ ПРИЗНАКОВ ТИМУСА. ИҶТИМОИҶУ ФАНЛАРДА ИННОВАСИҶА ОНЛАЙН ИЛМИҶУ ЖУРНАЛИ, 101–107.
20. Ризоевна Х. Д. (2023). Сахарный Диабет У Ребенка. Research Journal of Trauma and Disability Studies, 2(8), 19–26.