

Статья поступила в редакцию 19.03.2017 г.

Радзинский В.Е., Костромина А.А.
Российский университет дружбы народов,
г. Москва

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНАЛЬНЫХ И НЕГОРМОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Ранние проявления климактерического синдрома (приливы, ночная потливость, депрессия и другие) широко распространены у женщин среднего возраста. Приливы, в частности, резко снижают качество жизни этих женщин, что во многих случаях требует лечения. Подбор индивидуальной адекватной и доступной терапии – одна из основных задач современной гинекологии.

Цель исследования – оценить эффективность различных гормональных и негормональных методов лечения ранних проявлений климактерического синдрома.

Материалы и методы. Динамическая оценка тяжести проявлений с помощью опросника Грина в различных группах препаратов, сравнительное проспективное плацебо-контролируемое исследование.

Результаты. Наиболее эффективны в купировании всех проявлений климактерического синдрома препараты менопаузальной гормональной терапии. Ингибиторы серотонинового захвата эффективны в лечении вазомоторной и эмоциональной симптоматики. Фитоэстрогены и БАД эффективны в меньшей степени.

Заключение. Индивидуальная терапия с учетом воздействия на основные синдромы – перспективное направление исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вазомоторные проявления; менопаузальная гормональная терапия (МГТ); приливы.

Radzinskiy V.E., Kostromina A.A.

Peoples Friendship University of Russia, Moscow

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF HORMONAL AND NON-HORMONAL METHODS OF TREATMENT OF EARLY MANIFESTATIONS OF CLIMACTERIC SYNDROME

Early manifestations of climacteric syndrome (hot flashes, night sweats, depression, and others) are widespread in middle-aged women. Hot flashes, in particular, dramatically reduce the quality of life of these women, which in many cases requires treatment. Selection of individual adequate and affordable therapy is one of the main issues of modern gynecology.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of different hormonal and non-hormonal methods of managing of climacteric syndrome's early manifestations.

Materials and methods. Dynamic evaluation of the severity of manifestations using the Green questionnaire in various drug groups, a comparative prospective placebo-controlled study.

Results. The most effective medicine in treating of all manifestations of menopausal syndrome are preparations of menopause hormone therapy. Serotonin uptake inhibitors are effective in treating vasomotor and emotional symptoms. Phytoestrogens and dietary supplements are less effective.

Conclusion. Individual therapy, taking into account the impact on the main syndromes is a promising direction of research.

KEY WORDS: vasomotor symptoms; menopausal hormone therapy (MHT); hot flashes.

Создание эффективных методов лечения климактерического синдрома, особенно ранних его проявлений, таких как приливы, ночная потливость, а также эмоциональные нарушения – одно из наиболее перспективных актуальных направлений современной гинекологии и эндокринологии. Высокая распространенность среди женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе вазомоторных проявлений (по некоторым данным, до 90 %) климактерического синдрома вместе с негативным влиянием на качество жизни этих женщин обуславливает необходимость разработки наиболее эффективных методов лечения [0].

Во всем мире «золотым стандартом» лечения на данный момент является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [2], эффективно облегчающая все проявления климактерического синдрома, вне зависимости от длительности проявлений, а также времени от начала менопаузы [3]. Однако из-за высокой распространенности рака молочной железы, а, следовательно, роста числа женщин, перенесших его и получающих комбинированное лечение, в том числе препаратами тамоксифен и ингибиторами ароматаза, а значит, испытывающих более тяжелые формы климактерического синдрома, остро возник вопрос разработки новых безопасных, негормональных методов лечения, позволяющих эффективно купировать особенно ранние проявления климактерического синдрома, в том числе приливы и депрессию [4].

Согласно международным клиническим рекомендациям и протоколам, единственным эффективным препаратом для лечения является пароксетинмесилат,

препарат из группы ингибиторов серотонинового захвата, который, по данным некоторых авторов, снижает частоту приливов на 60 % [5, 6]. Перспективным также является применение различных препаратов из группы фитоэстрогенов, в том числе на основе препаратов сои, красного клевера и цимицифугираще-цемоты, а также биологически активных добавок.

В нашей стране применение препаратов сои не получило должного распространения в связи с этнико-географическими особенностями населения РФ (низкой частотой встречаемости продуцентов эквола – основного метаболита фитоэстрогенов, генетически распространенного фактора среди жительниц Японии и некоторых стран Азии) [7]. В РФ высокой популярностью пользуются комбинированные препараты на основе клопогона кистевидного, с доказанной эффективностью снижающие частоту приливов на 58 % от исходного [8], а также красного клевера [9]. Изучение альтернативных немедикаментозных методов лечения (йога, дыхательные техники, иглоукалывание и др.) не продемонстрировало достоверную эффективность, но смогло улучшить качество жизни пациенток [10]. Таким образом, разработка и оценка эффективности новых методов лечения ранних проявлений климактерического синдрома с учетом индивидуальных требований пациентки – перспективное направление изучения климактерического синдрома.

Цель исследования – оценить эффективность различных гормональных и негормональных методов лечения ранних проявлений климактерического синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности различных подходов к лечению проявлений климактерического синдрома было проведено сравнительное проспективное, рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое

кое исследование 193 женщин с ранними климактерическими проявлениями менопаузального синдрома для разработки единого алгоритма лечения пациенток. Исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов». Пациентки являлись пациентками клиничко-диагностического отделения филиала № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Онкологический клинический диспансер № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы, а также пациентки-добровольцы с различными проявлениями климактерического синдрома в перименопаузе, привлеченные с помощью просветительской деятельности среди поликлиник г. Москвы, желающие улучшить своё состояние качества жизни.

Согласно замыслу исследования, были разработаны оригинальная схема исследования, её программа, критерии включения и исключения из исследования, ряд базовых необходимых анализов и анкеты-опросники. 250 пациенток, подходящие критериям отбора исследования, были первично опрошены по телефону и приглашены на первичный приём. При согласии участия в исследовании пациенткам было предложено ознакомиться с информированным согласием, далее подписать его. По результатам первичного осмотра и анкетирования к исследованию были допущены 200 женщин, удовлетворяющих всем критериям включения и не имеющих признаков из группы критерий исключения. До конца исследования дошли 193 пациентки в возрасте от 45 до 59 лет.

Для обеспечения непредвзятости исследования и достоверности результатов пациентки были разделены на группы с использованием компьютерной блочковой рандомизации. Список идентификации хранился в специальном файле.

Для оценки выраженности климактерического синдрома (КС) применялось анкетирование с использованием модифицированного менопаузального индекса (ММИ) (в модификации Е.В. Уваровой) и опросника Грина. Для подтверждения отсутствия рака груди пациенткам проводилась маммография и/или УЗИ молочной железы. Для определения патологий малого таза пациенткам проводилось ультразвуковое исследование.

Лабораторная диагностика включала в себя: общий анализ крови — развёрнутую формулу крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, анализ гормонов (эстрадиол, ФСГ, ЛГ).

Пациентки были разделены на 5 групп и получали следующее лечение: I группа — пациентки, получающие МГТ (n = 41), комбинирован-

ный препарат эстрадиола и дидрогестерона (фемостон 1/10), по 1 таблетке внутрь по схеме; II группа — пациентки, получающие препарат из группы иСЗ (n = 39): пароксетин (паксил) в дозировке 10 мг в сутки 1/2 таблетки в сутки; III группа — пациентки, получающие препараты из группы фитоэстрогенов (n = 41): 100 мг сухого красного клевера (феминал), 1 капсула в сутки внутрь во время еды; IV группа — пациентки, получающие препараты из группы биологически активных добавок (n = 35): янтарная кислота и витамин Е (амберен) 2 капсулы (1 капсула с янтарной кислотой, 1 капсула с витамином Е) внутрь во время еды; V группа — пациентки, получающие плацебо (n = 37) 2 капсулы (одна оранжевая, другая белая с плацебо) внутрь во время еды.

Исследование проводилось в течение 90 дней. Состояло из 5 визитов, из них 2 визита — телефонный контакт.

Проект исследования был предоставлен к рассмотрению Этическим комитетом Медицинского института РУДН, было получено письменное разрешение.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистической программы STATISTICA 10. Критерий значимости, принятый в исследовании, $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистическая обработка материалов подтвердила, что проявления климактерического синдрома носят объективный характер: в группе пациенток, получавших плацебо, произошло в среднем ухудшение состояния на 11 % от исходного в динамике по тесту Грина ($p = 0,0001$ по критерию Уилкоксона), тогда как все группы пациенток, получавших препараты с действующим веществом, продемонстрировали положительный эффект (в среднем на 41 % от исходного по Грину); $p = 0,0001$ по критерию Уилкоксона.

Различные препараты показали более выраженное действие на отдельные факторы проявлений кли-

Таблица 1
Оценка эффективности лечения препаратом из группы МГТ по синдромам проявлений климактерического синдрома (M ± m)

№	Группа вопросов по шкале Грина	Оценка	Оценка
		по шкале Грина до лечения	по шкале Грина после лечения
1	Тревога (вв. 1-6)	8,2 ± 0,41	3,9 ± 0,32
2	Депрессия (вв. 7-11)	8,8 ± 0,36	4,2 ± 0,32
3	Физическое состояние (вв. 12-18)	7,5 ± 0,47	3,9 ± 0,33
4	Вазомоторные симптомы (вв. 19-20)	3,7 ± 0,19	2,0 ± 0,16
5	Сексуальная дисфункция (в. 21)	1,5 ± 0,12	0,6 ± 0,078

Примечание: Данные в группах статистически отличаются, $p < 0,05$ (по методу Уилкоксона $p = 0,0001$).

Сведения об авторах:

РАДЗИНСКИЙ Виктор Евсеевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва, Россия. E-mail: radzinsky@mail.ru

КОСТРОМИНА Анна Андреевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва, Россия. E-mail: nancy1808@mail.ru

мактерического синдрома. Гормональное лечение позволяет эффективно снизить тяжесть всех проявлений (на 52 % проявления тревоги и депрессии, на 48 % улучшают физическое состояние, на 46 % уменьшают вазомоторные проявления, а также на 60 % снижают проявления сексуальной дисфункции). Подробные данные отражены в таблице 1).

Ингибиторы серотонинового захвата особенно эффективны при облегчении психологических и вазомоторных аспектов климактерического синдрома (на 57 % снижают проявления тревоги и депрессии, на 61 % уменьшают вазомоторные проявления климактерического синдрома), в меньшей степени улучшают физическое состояние (на 33 %) и не влияют на сексуальную дисфункцию (табл. 2).

Фитоэстрогены наиболее эффективны при лечении вазомоторной симптоматики, а также сексуальной дисфункции (на 39 % и 67 %, соответственно), в меньшей степени купируют психологические нарушения (уменьшают проявления тревоги на 29 %, а депрессии – на 34 %) и несколько улучшают общее физическое состояние (на 22 %) (табл. 3).

Препарат биологически активной добавки на основе сукцината аммония, а также б-токоферола ацетата, продемонстрировал высокую эффективность при лечении вазомоторной симптоматики, а также сексуальной дисфункции (на 51 % уменьшаются вазомоторные проявления, а также на 56 % снижаются проявления сексуальной дисфункции), и в меньшей степени улучшил психологическое и физическое состояние (уменьшил проявления тревоги на 45 %, депрессии – на 51 %, улучшил физическое самочувствие на 42 %) (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее эффективным средством лечения всех основных проявлений климактерического синдрома является менопаузальная гормональная терапия, снижающая уровень тяжести проявлений в среднем на 52 %. При использовании препаратов-ингибиторов серотонинового захвата сохраняется высокая эффективность относительно психо-эмоциональной и вазомоторной симптоматики (до 61 %). Это позволяет рассматривать подобные лекарственные средства как препарат выбора для пациенток с эстроген-зависимыми опухолями в анамнезе (злокачественные новообразования молочной железы, шейки матки и др.). В то же время, ингибиторы серотонинового захвата показали низкую эффективность относительно сексу-

Таблица 2
Оценка эффективности лечения препаратом из группы ИСЗ по синдромам проявлений климактерического синдрома (M ± m)

№	Группа вопросов по шкале Грина	Оценка	Оценка
		по шкале Грина до лечения	по шкале Грина после лечения
1	Тревога (вв. 1-6)	9,3 ± 0,34	4,0 ± 0,37
2	Депрессия (вв. 7-11)	9,2 ± 0,44	3,9 ± 0,52
3	Физическое состояние (вв. 12-18)	7,6 ± 0,43	5,1 ± 0,45
4	Вазомоторные симптомы (вв. 19.20)	3,8 ± 0,20	1,5 ± 0,21
5	Сексуальная дисфункция (в. 21)*	1,0 ± 0,17	1,0 ± 0,17

Примечание: Данные в группах статистически отличаются, $p < 0,05$ (по методу Уилкоксона $p = 0,0001$); * - статистические отличия между группами не выявлены (по методу Уилкоксона $p = 1$).

Таблица 3
Оценка эффективности лечения препаратом из группы фитоэстрогенов по синдромам проявлений климактерического синдрома (M ± m)

№	Группа вопросов по шкале Грина	Оценка	Оценка
		по шкале Грина до лечения	по шкале Грина после лечения
1	Тревога (вв. 1-6)	9,6 ± 0,40	6,8 ± 0,46
2	Депрессия (вв. 7-11)	9,0 ± 0,41	5,9 ± 0,45
3	Физическое состояние (вв. 12-18)	7,3 ± 0,37	5,7 ± 0,37
4	Вазомоторные симптомы (вв. 19.20)	3,8 ± 0,22	2,3 ± 0,24
5	Сексуальная дисфункция (в. 21)	1,2 ± 0,18	0,4 ± 0,11

Примечание: Данные в группах статистически отличаются, $p < 0,05$ (по методу Уилкоксона $p = 0,0001$).

Таблица 4
Оценка эффективности лечения препаратом из группы плацебо по синдромам проявлений климактерического синдрома (M ± m)

№	Группа вопросов по шкале Грина	Оценка	Оценка
		по шкале Грина до лечения	по шкале Грина после лечения
1	Тревога (вв. 1-6)	8,1 ± 0,53	8,7 ± 0,49
2	Депрессия (вв. 7-11)*	8,5 ± 0,45	8,8 ± 0,49
3	Физическое состояние (вв. 12-18)	7,4 ± 0,49	8,0 ± 0,51
4	Вазомоторные симптомы (вв. 19.20)*	3,8 ± 0,19	3,8 ± 0,22
5	Сексуальная дисфункция (в. 21)*	0,9 ± 0,13	1,1 ± 0,12

Примечание: Данные в группах статистически отличаются, $p < 0,05$ (по методу Уилкоксона); * - статистические отличия между группами не выявлены (по методу Уилкоксона: для синдрома депрессии $p = 0,15$; для синдрома вазомоторных проявлений $p = 0,69$; сексуальная функция $p = 0,10$).

альной дисфункции. Высокую эффективность продемонстрировали препараты из группы фитоэстрогенов и БАД (снижение тяжести проявлений климактерического синдрома на 30 % и 52 %, соответственно).

Information about authors:

RADZINSKIY Viktor Evseevich, doctor of medical sciences, professor, head of the chair of obstetrician and gynecology with perinatology, Institute of Medicine, RUDN University, Moscow, Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru

KOSTROMINA Anna Andreevna, postgraduate student, chair of obstetrician and gynecology with perinatology, Institute of Medicine, RUDN University, Moscow, Russia. E-mail: nancy1808@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Nakano K, Pinnow E, Flaws JA et al. Reproductive history and hot flashes in perimenopausal women. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2012; 21(4): 433-439.
2. Menopausal hormonal therapy and health preservation for mature woman. Clinical guidelines (treatment protocol). Moscow, 2015. 49 p. Russian (Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Москва, 2015. 49 с.)
3. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(11): 3975-4011.
4. Eden J. Endocrine dilemma. Managing menopausal symptoms after breast cancer. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 174(3): R71-77.
5. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(17): 2831-2837.
6. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM et al. Low-dose paroxetine 7,5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause*. 2013; 20(10): 1027-1035.
7. Reame NK. Equalizing equol for hot flash relief? Still more questions than answers. *Menopause*. 2015; 22(5): 480-482.
8. Elchaninov DV. Climateric syndrome in early postmenopause: system metabolic changes and non-hormonal correction: abstract dis. ... cand. of medical sciences. Omsk, 2012. 22 p. Russian (Ельчанинов Д.В. Климактерический синдром в ранней постменопаузе: системные метаболические изменения и их негормональная коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2012. 22 с.)
9. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Roudsari R et al. Redclover for treatment of hot flashes and menopausal symptoms: Asystematic review and meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol.* 2016; 36(3): 301-311.
10. Reed SD, Guthrie KA, Newton KM et al. Menopausal quality of life: RCT of yoga, exercise, and omega-3 supplements. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210(3): 244.

* * *