

Вазомоторные симптомы климактерия: только ли приливы жара? Альтернативные (негормональные) методы коррекции с доказанной эффективностью (обзор литературы)

В.Н. Касян^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9773-1501, e-mail: victoria.kasyan@gmail.com

Л.В. Адамян^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3253-4512, e-mail: adamyanleila@gmail.com

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

С учетом современной продолжительности жизни в среднем треть своей жизни женщины живут в условиях дефицита женских половых гормонов, что негативно сказывается на качестве жизни и уровне заболеваемости лиц старшего возраста. У врачей иных специальностей, помимо акушерства и гинекологии, климактерический период прочно ассоциируется исключительно с приливами жара. Однако в симптомокомплекс ранних менопаузальных симптомов входят нарушения сна, изменения настроения, риск депрессии и соответствующее снижение самооценки, сексуальная дисфункция. Нередко именно преобладание вегетативных симптомов заставляет пациентку искать помощи не только у гинеколога, но и у других специалистов, однако дефицит знаний в вопросах медицины климактерия оставляет их без удовлетворения. В связи с этим терапевтический подход требует комплексного понимания проблемы.

«Золотой стандарт» ведения пациенток в климактерии – менопаузальная гормонотерапия. Однако есть женщины с противопоказаниями к этой группе препаратов или преобладанием именно вегетативных симптомов, когда только гормональной коррекции недостаточно. Среди альтернативных негормональных средств прочное лидерство с доказанной эффективностью в отношении комплекса симптомов занимают ингибиторы обратного захвата серотонина, в частности наиболее популярный для назначения препарат венлафаксин. Также изучены и другие медикаментозные средства, способные купировать как вазомоторные, так и вегетативные симптомы климактерия. В обзоре представлены литературные данные о роли альтернативных средств в коррекции вазомоторных симптомов климактерия наряду с известной эффективностью в отношении вегетативных жалоб для повышения эффективности консультирования женщин старшего возраста.

Ключевые слова: климактерий, приливы жара, вазомоторные симптомы, нарушения сна, депрессия, вегетативные жалобы

Для цитирования: Касян В.Н., Адамян Л.В. Вазомоторные симптомы климактерия: только ли приливы жара? Альтернативные (негормональные) методы коррекции с доказанной эффективностью (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;(21):192–198. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-192-198.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vasomotor menopausal symptoms: is it just hot flashes? Alternative non-hormonal methods of treatment with proven effectiveness (literature review)

Victoria N. Kasyan^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9773-1501, victoria.kasyan@gmail.com

Leila V. Adamyant^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3253-4512, e-mail: adamyanleila@gmail.com

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Taking into account the modern life expectancy, a third of their lives, on average, women live in conditions of estrogen deficiency, which negatively affects the quality of life and the level of morbidity in older people. For doctors of other specialties, besides ObGyn, the climacteric period is strongly associated exclusively with hot flashes. However, early menopausal symptoms include sleep disturbances, mood changes, the risk of depression and decrease in self-esteem, sexual dysfunction. The predominance of vegetative symptoms makes the patient seek help not only from the gynecologist, but also from other specialists, however, the lack of knowledge in menopause medicine leaves them unsatisfied. In this regard, a therapeutic approach requires a comprehensive understanding of the problem.

The “gold standard” for managing patients with climacteric complaints is menopausal hormone therapy. However, there are women with contraindications to this group of drugs or the predominance of vegetative symptoms, when only hormonal correction is not

enough. Among alternative non-hormonal agents, inhibitors of serotonin reuptake, in particular the most popular drug venlafaxine, hold a strong leadership with proven efficacy against a complex of symptoms. Also, other medications have been studied that can stop both vasomotor and vegetative symptoms of menopause. The review presents the literature data on the role of alternative agents in the correction of vasomotor symptoms of menopause, along with the known efficacy against autonomic complaints for increasing the effectiveness of counseling for older women.

Keywords: menopause, hot flashes, vasomotor symptoms, sleep disturbances, depression

For citation: Kasyan V.N., Adamyan L.V. Vasomotor menopausal symptoms: is it just hot flashes? Alternative non-hormonal methods of treatment with proven effectiveness (literature review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):192–198. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-192-198.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Климактерический период (климакс, климактерий) – физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе. Он характеризуется постепенным снижением и «выключением» функции яичников в связи с истощением запаса яйцеклеток и развитием симптомов эстрогенодефицита. Средний возраст наступления менопаузы (последней менструации в жизни женщины) во всем мире составляет 48,8 года, в РФ он колеблется от 49 до 51 года. Возрастная группа женщин в перименопаузе в нашей стране составляет более 21 млн, при этом женщины живут практически треть своей жизни в условиях дефицита женских половых гормонов [1].

КЛИМАКТЕРИЙ: РАННИЕ СИМПТОМЫ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ

Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев – средней или тяжелой степени выраженности. Приливы – это внезапные эпизоды сильного чувства жара, которые обычно начинаются на лице и груди и распространяются по всему телу, сопровождаются потливостью, гиперемией, ознобом, ощущением липкости, тревожностью и иногда учащенным сердцебиением и обычно длятся 1–5 мин [2]. Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы. Их средняя продолжительность составляет 4,9–7,4 года, однако в последнее время появляется все больше данных проспективных исследований о том, что у значительного числа женщин они могут продолжаться более 10 лет [1, 3, 4]. К факторам риска более тяжелых приливов также относят курение, низкий экономический статус, избыточную массу тела и насилие в детстве [5, 6].

Известно, что распространенность нарушений сна в популяции в целом составляет около 15%, при этом качество сна снижается само по себе с возрастом. Однако при достижении переходного периода этот показатель резко возрастает на фоне снижения уровней эстрогенов и мелатонина. Нарушения сна регистрируются практически у 40–50% женщин в перименопаузе и четко ассоциируются с возникновением таких симптомов, как тревога,

раздражительность, напряженность, сниженный фон настроения и депрессия (до 20–30% пациенток), хронический стресс – симптомы, которые типичны для вегетативной дисфункции, что приводит к значимому снижению качества жизни [2, 7]. Риск депрессии в этот период выше у пациенток с указанием на подобный эпизод в анамнезе, однако именно статус менопаузы является независимым предиктором [7]. В целом взаимосвязь депрессии и половых гормонов четко продемонстрирована в периоды «трех М»: становления менструального цикла (менархе), в послеродовом периоде (материнство) и в старшем возрасте (менопауза).

Ночные приливы в большей степени ассоциируются с легкой депрессией, усталостью, перепадами настроения в сравнении с дневными жалобами, вероятно, за счет изменений серотониновой и норадреналиновой активности на фоне эстрогендефицита, т. к. эстрогены регулируют синтез нейротрансмиттеров и проницаемость мембран [8, 9]. Помимо качества жизни, нарушения сна, в т. ч. апноэ во сне, могут увеличить риск метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Возможно, приливы жара следует рассматривать как триггер вегетативной дисфункции с тревожно-депрессивными проявлениями, столь характерными для женщин в перименопаузе.

Исследование SWAN (Исследование здоровья женщин в разных странах) показало, что вегетативные симптомы климактерия варьируют как индивидуально, так и среди расовых/этнических групп. У белых женщин преобладают психосоматические симптомы, у афроамериканок – приливы жара, у японок – артралгия [5, 6].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ В КЛИМАКТЕРИИ

Патофизиология приливов жара до настоящего времени полностью не раскрыта. Понятно, что изменения уровней половых гормонов играют основную роль и являются причиной возникновения вазомоторных симптомов, что подтверждается их исчезновением при приеме эстрогенов. Однако снижение уровня эстрогенов и закономерное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по механизмам обратной связи сами по себе не могут объяснить возникновение приливов, а также разнообразие тяжести и частоты симптомов, поскольку они не коррелируют с уровнями половых гормонов. Кроме того, несмотря на низкий уровень эстроге-

нов в постменопаузе, есть женщины с симптомами, а есть с их отсутствием. В основном обсуждается нарушение процессов терморегуляции в гипоталамусе в связи с дефицитом эстрогенов, что приводит к сужению терморегуляторной зоны и увеличению ее чувствительности к небольшим изменениям в температуре тела. Другие возможные теории включают серотонинергические, норадреналиновые и вегетативные системы, но их роль мало изучена [2]. Считается, что на фоне дефицита эстрогенов снижается продукция эндорфинов, что приводит к уменьшению концентрации серотонина в мозге и увеличению числа серотониновых рецепторов, что также сужает термонейтральную зону. Нормализация уровня серотонина способствует расширению терморегуляторной зоны [6]. Соответственно, нарушения серотонинового обмена объясняют и возникновение сопутствующих вегетативных симптомов (депрессия, тревога, нарушения сна).

ЛЕЧЕНИЕ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ В КЛИМАКТЕРИИ

Тесная взаимосвязь вегетативных симптомов (приливы, потливость, нарушения сна, тревога, депрессия) и общность их патогенеза диктует необходимость выбора терапии, способной устранить все вышеуказанные жалобы для сохранения качества жизни женщины в перименопаузе. «Золотой стандарт» – менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [1]. Помимо эффективного купирования приливов жара, применение эстрогенов способствует увеличению синтеза серотонина и активности норадреналина в мозге, возможно, за счет уменьшения обратного захвата и деградации в связи с ингибированием ферментов моноаминоксидазы и катехол-О-метилтрансферазы, а также up-регуляции рецепторов 5-гидрокситриптамина-1 и down-регуляции рецепторов 5-гидрокситриптамина-2, тем самым устраняя весь кластер вегетативных симптомов климактерия.

Однако есть женщины с противопоказаниями к назначению эстрогенов, не желающие использовать гормональную терапию (гормонофобы), или пациентки с закрытым окном терапевтических возможностей, когда поздний старт МГТ несет серьезные риски. Особое значение имеет выбор терапии климактерических жалоб у пациенток, перенесших рак молочной железы или гинекологический рак, когда хирургическая менопауза и назначение тамоксифена или ингибиторов ароматазы усугубляют частоту и тяжесть вазомоторных жалоб. Помочь пациенткам этой группы можно при помощи альтернативных негормональных средств, эффективность и безопасность которых обсуждается в данном обзоре литературы.

Считается, что 50–80% женщин используют как раз альтернативную терапию, а не гормональную. При этом от 50 до 75% женщин жалуются на недостаточное количество информации об эффективных негормональных методах коррекции вазомоторных симптомов [3]. При выборе альтернативной терапии также следует учитывать возможность воздействия на всю палитру климактерических жалоб, а не на каждый вегетативный симптом по отдельности.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ В КЛИМАКТЕРИИ: ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Большинство исследований по альтернативным средствам ограничены значительным эффектом плацебо (от 20 до 60%), который часто равен эффективности оцениваемого лекарства; большей однородностью участников и небольшими размерами выборки; отсутствием проверенных инструментов оценки эффективности и четкой регистрации побочных эффектов [3, 9].

Поведенческая терапия

Обычная поведенческая терапия (снижение комнатной температуры, использование портативных вентиляторов, многослойность одежды, позволяющая быстро приспособиться к окружающим условиям), избегание триггеров приливов (острая пища, кофеин, стресс) могут снизить число приливов, особенно у женщин с легким климактерическим синдромом [11], однако уровень доказательности этих мер остается крайне низким (Level V) [3]. Также по результатам Кохрановского обзора выявлена противоречивость и недостаточность клинических данных для формирования убедительных выводов [12]. Однако, по мнению Северо-Американской ассоциации по менопаузе, когнитивная поведенческая терапия и применение гипноза достоверно способствуют снижению частоты приливов жара (Level I), при этом позитивное влияние на эмоционально-поведенческие симптомы хорошо изучено [3].

Физические нагрузки и коррекция массы тела

Положительное влияние физических нагрузок, в т. ч. занятия йогой, на частоту приливов доказано не было (Level I) [3]. При этом регулярные умеренные физические нагрузки улучшают качество жизни, когнитивные функции и снижают смертность [13]. Использование акупунктуры и дыхательная гимнастика также демонстрируют разрозненные и неоднозначные данные [11].

Представляет интерес влияние снижения массы тела на частоту приливов. По данным the Women's Health Initiative Dietary Modification trial (n = 17 473), было показано, что снижение массы тела на 10% способствует уменьшению числа приливов жара [14]. Схожий эффект был получен в the Women's Healthy Eating and Living study и в исследовании Huang [15, 16]. Таким образом, коррекция массы тела может способствовать уменьшению числа или полному исчезновению приливов жара (Level II) [3, 11].

Фитопрепараты

В данной статье не будут подробно обсуждаться фитоэстрогены и препараты на основе трав. Согласно заключению Глобального консенсуса Международной ассоциации по менопаузе, эффективность фитоэстрогенов (препараты цимицифуги, сои, красного клевера), по данным рандомизированных исследований, не превышает плацебо. Кроме того, остаются вопросы по безопасности приема некоторых трав: стимуляция ткани молочной железы и эндометрия аналогично эстрогенам, гепатотоксичность. Поэтому

препараты на основе трав не рекомендуются для лечения приливов и других климактерических жалоб [11, 17]. Также, по мнению The Comité de l'Évolution des Pratiques en Oncologie (Комитет по развитию практики в онкологии, CEPO), применение фитопрепаратов недопустимо у пациенток, перенесших рак молочной железы [18].

Альтернативная негормональная терапия с эффективностью, превосходящей плацебо

Среди средств альтернативной группы наиболее изучены ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), габапентин и прегабалин, чья эффективность превосходит таковую у плацебо. Кроме того, появляются новые препараты, основной точкой приложения которых является снижение гиперактивности KNDу-нейронов как основной причины приливов жара.

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

Эффективность СИОЗС/СИОЗСН при депрессии и нарушениях сна хорошо известна. Изучение влияния препаратов этой группы на приливы жара началось в конце 1990-х гг. [19–21]. Первое рандомизированное исследование продемонстрировало значимое снижение числа приливов жара через 5 нед. применения пароксетина. Среднее количество приливов в день снизилось на 62,2 и 64,6% на фоне приема низкой и высокой дозы пароксетина соответственно в сравнении с 37,8% на фоне плацебо ($p = 0,007$ для низкой дозы пароксетина и $p = 0,03$ для высокой дозы пароксетина) [22].

Первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по эффективности ИОЗС у женщин, перенесших гинекологический рак и имевших противопоказания к приему гормональной терапии, доказало эффективность низкой дозы пароксетина 7,5 мг в купировании приливов жара. Кроме того, через 16 нед. терапии отмечено снижение числа ночных пробуждений на 54% в группе пароксетина и 43% в группе плацебо ($p = 0,0001$), продолжительность сна увеличилась на 35 и 23 мин соответственно ($p = 0,0102$) [23]. В 1998 г. была успешно завершена третья фаза клинических испытаний применения венлафаксина у пациенток, перенесших рак молочной железы [24].

В дальнейшем были накоплены доказательные данные о препаратах группы СИОЗС/СИОЗСН как эффективной методике лечения приливов у женщин, отказавшихся от приема МГТ или имеющих противопоказания к ней, при этом не отмечались такие побочные эффекты, как снижение либидо и прибавка массы тела. Низкая доза пароксетина 7,5 мг/сут была одобрена Food and Drug Administration (FDA) в качестве негормональной коррекции приливов жара, хотя исследования по другим препаратам группы также многочисленны [25].

В метаанализе 11 рандомизированных исследований с участием 2 069 женщин было показано превосходство различных СИОЗС/СИОЗСН в снижении числа умеренных и тяжелых приливов через 8 нед. лечения в сравнении с

плацебо. Частота побочных эффектов была сравнима с таковой в группе плацебо [26].

В исследовании С.Л. Loprinzi назначались разные дозы венлафаксина (37,5, 75 и 150 мг) в сравнении с плацебо, наблюдалась 191 пациентка. Снижение частоты приливов составило, соответственно, 30% для дозы 37,5 мг (95% CI 22–53; $p < 0,001$), 46% для дозы 75 мг (95% CI 36–63; $p < 0,001$) и 58% для дозы 150 мг (95% CI 42–67; $p < 0,001$) в сравнении с 19% в группе плацебо (95% CI 14–28), снижение степени тяжести приливов составило 37–61% для основных групп в сравнении с 27% в группе плацебо ($p < 0,001$). При этом достоверно улучшилось качество жизни женщин, что не всегда достигалось в исследованиях с другими СИОЗС [27].

В исследованиях J.S. Carpenter использовались низкие дозы венлафаксина (37,5 и 75 мг в течение 12 нед.). Согласно показателям кожного монитора отмечено снижение на 1,7 прилива в день на фоне дозы 37,5 мг (на 42% по данным дневников самоконтроля, $p < 0,001$) и на 1,4 на фоне 75 мг (25%, $p = 0,0001$), в группе плацебо достоверных изменений не было [28].

В дальнейших исследованиях было подтверждено снижение частоты (от 25 до 69%) и тяжести (от 27 до 61%) приливов жара на фоне применения пароксетина 20 мг, венлафаксина 75 мг, десвенлафаксина 50–100 мг, циталопрама 10–20 мг и эсциталопрама 20 мг [3, 8, 29]. Наибольшую эффективность в купировании приливов жара продемонстрировали пароксетин и венлафаксин, малоэффективны сертралин и флуоксетин. Эффект развивался достаточно быстро, в течение двух недель. Нормализация сна, улучшение настроения и снижение тревожности также приветствуются, т. к. в целом повышают качество жизни [9, 11, 30].

По данным анализа трех рандомизированных исследований Menopause Strategies: Finding Lasting Answers for Symptoms and Health (MsFLASH) с участием 899 женщин в постменопаузе, имеющих в среднем 14 вазомоторных симптомов в неделю, применение 0,5 мг эстрадиола, 75 мг венлафаксина и 10–20 мг эсциталопрама было эффективнее плацебо при сравнимой успешности (48, 49 и 54% соответственно). При этом сексуальное желание лучше восстанавливалось в группе эстрадиола, но венлафаксин был успешнее в лечении аноргазмии, боли и сухости во влагалище. Кроме того, во всех группах отмечено положительно влияние на качество и продолжительность сна [31].

При дальнейшем анализе пяти рандомизированных клинических исследований и трех дополнительных (оценка девяти различных вмешательств) с участием более 1 300 женщин в рамках проекта MsFLASH были сделаны следующие выводы: серотонинергические препараты и низкие дозы эстрадиола для перорального применения снижают среднюю частоту приливов в день на 50–60% в течение 8 нед. наблюдения и превосходят плацебо, эффективность которого составила около 30%. Для эсциталопрама и плацебо средняя разница в снижении частоты приливов составила 1,41 прилива в день ($p < 0,001$), для венлафаксина и плацебо – 1,8 ($p < 0,005$), для эстрадиола по сравнению с плацебо – 2,3 ($p < 0,001$) прилива в день. Таким образом,

венлафаксин (75 мг в день в течение 8 нед.) снижал частоту приливов сравнимо с пероральным эстрадиолом в дозе 0,5 мг – более 50% в сравнении с плацебо; улучшал симптомы бессонницы и качество сна по сравнению с плацебо. В свою очередь, коррекция приливов и нарушений сна значимо повышала качество жизни согласно опроснику MenQOL. При этом не отмечено изменений сексуальной функции на фоне различных видов лечения, хотя венлафаксин уменьшал сексуальную боль [32].

Сегодня СИОЗС/СИОЗСН рекомендованы к применению с целью купирования вазомоторных симптомов при невозможности применения МГТ Американским обществом клинических эндокринологов, Северо-Американской ассоциацией по менопаузе, Международной ассоциацией по менопаузе [3, 17, 33], упоминаются в отечественных клинических рекомендациях [1]. Кроме того, доказанная эффективность в лечении депрессии делает эту группу препаратов вариантом выбора у женщин с вегетативными симптомами менопаузы, отвечая запросам по всем направлениям, например, достоверное снижение уровня стресса на фоне приема венлафаксина в сравнении с плацебо [33, 34].

Метаанализ 18 исследований по альтернативной терапии приливов жара с участием 5 178 пациенток, перенесших рак молочной железы, продемонстрировал наибольшее число участников именно в группе венлафаксина, подтверждавшее его эффективность в медицине климактерия, при этом показан наилучший профиль соотношения «риск – польза» в сравнении с другими средствами [35]. Кстати, в Великобритании, согласно опросу 665 пациенток с раком молочной железы в анамнезе и 185 практикующих врачей, самыми назначаемыми лекарственными препаратами альтернативной коррекции климактерических жалоб были средства из группы СИОЗС, среди которых наиболее часто и успешно выписывался венлафаксин (76,9% врачей) по сравнению с другими представителями группы, хотя в целом терапию приливов получали не более 25% женщин [36].

Среди побочных эффектов применения препаратов группы СИОЗС/СИОЗСН обсуждаются изменения настроения, сухость во рту, сонливость, головокружение и серотониновый синдром (судороги, гиперрефлексия, агитация, лихорадка выше 38 °С), обычно требующие простой отмены препарата. Побочные эффекты обычно наблюдаются при применении более высоких доз, однако в коррекции вазомоторных жалоб эффективны низкие дозы, что повышает комплаентность пациенток за счет благоприятного профиля побочных эффектов [11]. Противопоказания к применению данных групп препаратов включают имеющийся нейрелептический синдром, серотониновый синдром в анамнезе и сопутствующий прием ингибиторов MAO. С осторожностью следует сочетать у пациенток с раком молочной железы с приемом тамоксифена за счет ингибирования цитохрома CYP2D6, особенно пароксетин и флуоксетин [3, 33], при этом венлафаксин практически не оказывает влияние на данный цитохром [35].

К сожалению, в настоящее время не выработаны рекомендации по длительности применения СИОЗС/СИОЗСН, поскольку длительность исследований составляла от 8 до

24 нед. Данные о рецидиве вазомоторных симптомов через 2–3 года непрерывного применения отсутствуют [3].

КОМБИНАЦИЯ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (SERM) БАЗЕДОФОКСИФЕНА И КОНЬЮГИРОВАННЫХ ЭКВИН-ЭСТРОГЕНОВ

Базедофоксифен – препарат из группы селективных модуляторов рецепторов к эстрогенам (SERM) с доказанной эффективностью в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза. В настоящее время доступен в комбинации с конъюгированными эквин-эстрогенами под названием «тканеселективный комплекс» (TSEC). В нашей стране пока недоступен. Сами по себе представители семейства SERM, наряду с положительным эффектом на костную ткань, не влияют на эндометрий и на риск рака молочной железы (по данным исследований на животных, клинические исследования ограничены), но при этом могут вызывать приливы. Комбинация TSEC снижает выраженность вазомоторных симптомов, устраняет сухость во влагалище в сравнении с монотерапией SERM при сравнимом тромботическом риске и отсутствии риска гиперплазии эндометрия [37, 38].

ГАБАПЕНТИН

Это антиэпилептический препарат, который обычно применяется при диабетической нейропатии и постгерпетической невралгии. В 12-недельном исследовании с участием 54 женщин отмечено снижение частоты приливов на 45% при приеме габапентина в дозе 900 мг/сут в сравнении с 20% на фоне плацебо ($p = 0,02$) [39]. Эффективность очень высоких доз габапентина (2 400 мг/сут) была сравнима с таковой у эквин-эстрогенов в дозе 0,625 мг/сут [40]. В рандомизированном исследовании N. Saadati также была подтверждена успешность 900 мг/сут габапентина в купировании приливов в сравнении с плацебо [41].

По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 600 женщин с семью и более тяжелыми приливами в день на протяжении не менее 6 мес. применение габапентина в дозе 1 800 мг/сут было эффективнее плацебо в отношении купирования вазомоторных жалоб и нормализации сна, хотя частота побочных эффектов была выше, чем в группе плацебо [42].

Наиболее частыми побочными эффектами были сонливость и головокружение, часть пациенток отказалась от продолжения приема препарата именно по этой причине. По данным других исследований, эффективность габапентина составила 45–51% [35]. Он может быть препаратом выбора у пациенток с нарушениями сна и ночными приливами и потливостью, прием одной дозы перед сном позволит снизить частоту побочных эффектов [3].

В последние годы все чаще обсуждается персонализация ведения пациентов. Так, в коротком 4-недельном исследовании с участием 66 женщин 56 пациенток высказали свои предпочтения о применяемой терапии: 68% предпочли венлафаксин, а 32% – габапентин [43].

КЛОНИДИН

Клонидин в дозировке 100–150 мкг/сут снижает число приливов жара эффективнее плацебо, однако побочные эффекты, такие как тошнота, усталость, сухость во рту, запоры, сонливость и бессонница, развиваются практически у каждой второй женщины, что ограничивает его применение [44].

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА НЕЙРОКИНИНА-3

В последние годы ведущая роль в генезе приливов жара отдается гиперактивации группы нейронов, вырабатывающих кинспептин, нейрокинин и динорфин (KNDу-нейроны) аркуатного ядра гипоталамуса, которые являются основным «дирижером» пульсативной активности гонадолиберина и гонадотропинов соответственно, регуляции женской репродуктивной системы и обратной регуляции уровня эстрогенов, а также имеют тесную связь с центром терморегуляции [45]. Назначение нейрокинина В в эксперименте женщинам в пременопаузе способствовало возникновению приливов жара, аналогичных симптомам у женщин в климактерии [46]. По данным популяционного исследования J.K. Prague, вариации гена рецептора к нейрокинину-3 могут быть объяснением различий в интенсивности и частоте приливов жара у женщин в постменопаузе [47].

С 2016 г. продолжают исследования по изучению перорального антагониста рецептора нейрокинина-3 в коррекции приливов жара. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования J.K. Prague, уже на 3-й день приема отмечено снижение частоты приливов на 72% от исходного уровня (95% CI от -81,3 до -63,3%, $p < 0,0001$) и степени тяжести на 38% (95% CI от -46,1 до -29,1%, $p < 0,0001$), при этом закономерно улучшилось качество сна. Эффект сохранился в течение 4 нед. терапии, при этом зарегистрировано улучшение показателей качества жизни по данным психосоциальных и физических доменов шкалы MenQoL [48]. В плацебо-контролируемом исследова-

нии Н. Деруреге назначение перорального антагониста рецептора нейрокинина-3 в течение 12 нед. привело к снижению частоты приливов жара на 93% в сравнении с 46% в группе плацебо, их степени тяжести, улучшению качества сна на фоне хорошей переносимости препарата [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общность патогенеза приливов жара и симптомов вегетативной дисфункции с преобладанием тревожно-депрессивных симптомов у женщин в перименопаузе (дефицит эстрогенов, дисбаланс серотонинергических и норадренергических систем) диктует необходимость комплексного междисциплинарного подхода к ведению данной группы пациенток. Не следует концентрироваться на ведущем симптоме пациентки, целесообразно тщательно собрать жалобы и анамнез женщины, выявить скрытые проблемы. Владение знаниями о тесной взаимосвязи вазомоторных и эмоционально-поведенческих симптомов у женщин в перименопаузе позволяет выбрать наиболее эффективную терапию, мишенями для которой станет весь комплекс климактерических симптомов, а не каждый по отдельности, чтобы избежать полипрагмазии.

Альтернативная негормональная терапия, в частности СИОЗС/СИОЗСН, по праву может считаться одним из грамотных подходов в ведении пациенток в климактерии, учитывая накопленные научные доказательные данные не только о влиянии на качество сна, настроение и самооценку, но и непосредственно на приливы жара. Одним из препаратов выбора может заслуженно считаться венлафаксин, достоверно снижающий частоту и степень тяжести приливов жара, депрессивных симптомов, нормализующий параметры и качество сна, сексуальную функцию и в целом качество жизни пациенток в особый для них период при благоприятном профиле побочных эффектов. 

Поступила / Received 02.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2020

Принята в печать / Accepted 08.12.2020

Список литературы / References

1. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренина С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации*. 2016. 49 с. Режим доступа: https://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baryatyuk%40mail.ru/2017/11/02/%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%83%D0%B7%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%9A%D0%A1%20%D1%83%20%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D1%89%D0%B8%D0%BD_dhjQ8WW.pdf.
2. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. *Menopause and climacteric condition in women. Clinical guidelines*. 2016. 49 p. (In Russ.) Available at: https://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baryatyuk%40mail.ru/2017/11/02/%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%83%D0%B7%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%9A%D0%A1%20%D1%83%20%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D1%89%D0%B8%D0%BD_dhjQ8WW.pdf.
3. Tella S.H., Gallagher G.H. Efficacy of desvenlafaxine succinate for menopausal hot flashes. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(16):2407–2418. doi: 10.1517/14656566.2014.964641.
4. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155–1174. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
5. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
6. Gold E.B., Colvin A., Avis N., Bromberger J., Greendale G.A., Powell L. et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition. *Am J Public Health*. 2006;96(7):1226–1235. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
7. Krause M.S., Nakajima S.T. Hormonal and nonhormonal treatment of vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):163–179. doi: 10.1016/j.ogc.2014.09.008.
8. Kravitz H.M., Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):567–568. doi: 10.1016/j.ogc.2011.06.002.
9. Handley A.P., Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015;27(1):54–61. doi: 10.1002/2327-6924.12137.
10. McGarry K., Geary M., Gopinath V. Beyond estrogens: treatment options for hot flashes. *Clin Ther*. 2018;40(10):1778–1786. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.08.010.
11. Hall M.H., Okun M.L., Sowers M., Matthews K.A., Kravitz H.M., Hardin K. et al. Sleep is associated with the metabolic syndrome in a multi-ethnic cohort of midlife women: the SWAN Sleep Study. *Sleep*. 2012;35(6):783–790. doi: 10.5665/sleep.1874.
12. Pinkerton J.V., Santen R.J. Managing vasomotor symptoms in women after cancer. *Climacteric*. 2019;22(6):544–552. doi: 10.1080/13697137.2019.1600501.
13. Daley A., Stokes-Lampard H., Thomas A., Macarthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD006108. doi: 10.1002/14651858.CD006108.pub4.

13. Anderson D, Seib C. Does exercise alleviate menopausal symptoms in women? *Maturitas*. 2015;80(1):1–2. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.10.011.
14. Kroenke C.H., Caan B.J., Stefanick M.L., Anderson G., Brzycki R., Johnson K.C. et al. Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2012;19(9):980–988. doi: 10.1097/gme.0b013e31824f606e.
15. Caan B.J., Emond J.A., Su H.I., Patterson R.E., Flatt S.W., Gold E.B. et al. Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1492–1497. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8597.
16. Huang A.J., Subak L.L., Wing R., West D.S., Hernandez A.L., Macer J., Grady D. Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise Investigators. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flashes in women. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1161–1167. doi: 10.1001/archinternmed.2010.162.
17. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
18. L'Espérance S., Frenette S., Dionne A., Dionne J.Y. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer*. 2013;21(5):1461–1474. doi: 10.1007/s00520-013-1732-8.
19. Loprinzi C.L., Pisansky T.M., Fonseca R., Sloan J.A., Zahasky K.M., Quella S.K. et al. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2377–2381. doi: 10.1200/JCO.1998.16.7.2377.
20. Loprinzi C.L., Sloan J.A., Perez E.A., Quella S.K., Stella P.J., Mailliard J.A. et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1578–1583. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1578.
21. Stearns V., Isaacs C., Rowland J., Crawford J., Ellis M.J., Kramer R. et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol*. 2000;11(1):17–22. doi: 10.1023/a:1008382706068.
22. Stearns V., Beebe K.L., Iyengar M., Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(21):2827–2834. doi: 10.1001/jama.289.21.2827.
23. Capriglione S., Plotti F., Montero R., Luvero D., Lopez S., Scaletta G. et al. Role of paroxetine in the management of hot flashes in gynecological cancer survivors: Results of the first randomized single-center controlled trial. *Gynecol Oncol*. 2016;143(3):584–588. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.006.
24. O'Connell M.J. Phase III randomized study of venlafaxine for hot flashes in women with prior breast cancer. *Physician Data Query*. 1998.
25. Pollack A. F.D.A. Approves a Drug for Hot Flashes. *The New York Times*. 2013. Available at: <https://www.nytimes.com/2013/06/29/business/fda-approves-a-drug-for-hot-flashes.html>.
26. Shams T., Firwana B., Habib F., Ashahrani A., Alnoub B., Murad M.H., Ferwana M. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med*. 2014;29(1):204–213. doi: 10.1007/s11606-013-2535-9.
27. Loprinzi C.L., Kugler J.W., Sloan J.A., Mailliard J.A., LaVasseur B.I., Barton D.L. et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2059–2063. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03403-6.
28. Carpenter J.S., Storniolo A.M., Johns S., Monahan P.O., Azzouz F., Elam J.L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist*. 2007;12(1):124–135. doi: 10.1634/theoncologist.12-1-124.
29. Nelson H.D., Vesco K.K., Haney E., Fu R., Nedrow A., Miller J. et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057–2071. doi: 10.1001/jama.295.17.2057.
30. Davari-Tanha F., Soleymani-Farsani M., Asadi M., Shariat M., Shirazi M., Hadizadeh H. Comparison of citalopram and venlafaxine's role in treating sleep disturbances in menopausal women, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(5):1007–1013. doi: 10.1007/s00404-015-3900-1.
31. Guthrie K.A., LaCroix A.Z., Ensrud K.E., Joffe H., Newton K.M., Reed S.D. et al. Pooled analysis of six pharmacologic and nonpharmacologic interventions for vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2015;126(2):413–422. doi: 10.1097/AOG.0000000000000927.
32. Reed S.D., La Croix A.Z., Anderson G.L., Ensrud K.E., Caan B., Carpenter J.S. et al. Lights on MsFLASH: a review of contributions. *Menopause*. 2020;27(4):473–484. doi: 10.1097/GME.0000000000001461.
33. Cobin R.H., Goodman N.F. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause-2017 Update. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869–880. doi: 10.4158/EP171828.PS.
34. Kornstein S.D., Pedersen P.D., Holland P.J., Nemeroff C.B., Rothschild A.J., Thase M.H. et al. Influence of Sex and Menopausal Status on Response, Remission, and Recurrence in Patients With Recurrent Major Depressive Disorder Treated With Venlafaxine Extended Release or Fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(1):62–68. doi: 10.4088/JCP.12m07841.
35. Li T., Yang J., Lv Y., Yin F., Xu L., Liu H. et al. Quantitative comparison of drug efficacy in treating hot flashes in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(3):511–520. doi: 10.1007/s10549-018-5029-y.
36. Fenlon D., Morgan A., Khambaita P., Mistry P., Dunn J., Ah-See M.L. et al. Management of hot flashes in UK breast cancer patients: clinician and patient perspectives. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2017;38(4):276–283. doi: 10.1080/0167482X.2017.1350163.
37. Sharifi M., Lewiecki E.M. Conjugated estrogens combined with bazedoxifene: the first approved tissue selective estrogen complex therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(3):281–291. doi: 10.1586/17512433.2014.893819.
38. Mitlak B.H., Cohen F.J. Selective estrogen receptor modulators: a look ahead. *Drugs*. 1999;57(5):653–663. doi: 10.2165/00003495-1999570500001.
39. Butt D.A., Lock M., Lewis J.E., Ross S., Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2008;15(2):310–318. doi: 10.1097/gme.0b013e3180dca175.
40. Reddy S.Y., Warner H., Guttuso T.Jr., Messing S., DiGrazio W., Thornburg L., Guzik D.S. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(1):41–48. doi: 10.1097/O1.AOG.000022383.43913.ed.
41. Saadati N., Mohammadjafari R., Natanj S., Abedi P. The effect of gabapentin on intensity and duration of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Glob J Health Sci*. 2013;5(6):126–130. doi: 10.5539/gjhs.v5n6p126.
42. Pinkerton J.V., Kagan R., Portman D., Sathyanarayana R., Sweeney M. Phase 3 randomized controlled study of gastroretentive gabapentin for the treatment of moderate-to-severe hot flashes in menopause. *Menopause*. 2014;21(6):567–573. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a7c073.
43. Bordeleau L., Pritchard K.I., Loprinzi C.L., Ennis M., Jugovic O., Warr D. et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5147–5152. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9230.
44. Woyka J. Consensus statement for non-hormonal-based treatments for menopausal symptoms. *Post Reproductive Health*. 2017;23(2):71–75. doi: 10.1177/2053369117711646.
45. Szeliga A., Czyzyk A., Podfigurna A., Genazzani A.R., Genazzani A.D., Meczekalski B. The role of kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in pathomechanism of vasomotor symptoms in postmenopausal women: from physiology to potential therapeutic applications. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(11):915–919. doi: 10.1080/09513590.2018.1480711.
46. Jayasena C.N., Comninou A.N., Stefanopoulou E., Buckley A., Narayanaswamy S., Izz-Engbeaya C. et al. Neurokinin B administration induces hot flashes in women. *Sci Rep*. 2015;5:8466. doi: 10.1038/srep08466.
47. Prague J.K., Roberts R.E., Comninou A.N., Clarke S., Jayasena C.N., Nash Z. et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10081):1809–1820. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30823-1.
48. Prague J.K., Roberts R.E., Comninou A.N., Clarke S., Jayasena C.N., Mohideen P. et al. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause*. 2018;25(8):862–869. doi: 10.1097/GME.0000000000001090.
49. Depypere H., Timmerman D., Donders G., Sieprath P., Ramael S., Combalbert J. et al. Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms With Fezolinetant, a Neurokinin 3 Receptor Antagonist: A Phase 2a Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):5893–5905. doi: 10.1210/je.2019-00677.

Информация об авторах:

Касян Виктория Николаевна, к.м.н., доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: victoria.kasyan@gmail.com
Адамян Лейла Вагоевна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отделения оперативной гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета постдипломного образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: adamyanleila@gmail.com

Information about the authors:

Victoria N. Kasyan, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Reproductive Medicine and Surgery, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: victoria.kasyan@gmail.com
Leila V. Adamyanyan, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Head of Department of Gynecological Surgery, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Head of Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Postgraduate Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: adamyanleila@gmail.com