

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 3

**Клиническая эффективность
негормональных методов терапии
у женщин в перименопаузе**

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕГОРМОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Овсянникова Т.В., **Макаров И.О.**, Куликов И.А.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: в статье представлен современный взгляд на причины возникновения приливов у женщин в перименопаузе и возможности негормональных методов коррекции в зависимости от показаний и противопоказаний.

Ключевые слова: климактерий, вазомоторные симптомы, терморегуляция, бета-аланин.

Климактерический период (климактерий) – естественный биологический процесс перехода женщины от активного репродуктивного периода к периоду старости, который сопровождается снижением уровня эстрогенов и развитием тяжелого комплекса вазомоторных симптомов [9,13].

Вазомоторные симптомы (ВМС), как наиболее ранние симптомы климактерия, включают в себя приливы жара и повышенную потливость, что наиболее интенсивно проявляется в ночное время суток. На приливы и повышенную потливость различной степени выраженности предъявляют жалобы около 70% женщин в перименопаузе. У большинства из них впервые симптомы появляются при нарушениях менструального цикла по типу олигоменореи в 45-47 лет [9,14].

Наиболее выраженная частота и интенсивность ВМС наблюдается в пременопаузе и в первые годы постменопаузы, а затем их частота и интенсивность постепенно уменьшаются. У 75-80% женщин приливы сохраняются в течение 1-7 лет, а у 15% из них – более 10 лет. Приливы жара и повышенной потливости являются не единственными проявлениями климактерического синдрома. Наиболее интенсивно выражены ВМС у женщин с хирургической менопаузой [15].

Продолжительность приливов колеблется от нескольких минут до получаса, а частота – варьирует от нескольких раз в месяц до 5-20 эпизодов в течение суток. У 25-30% женщин приливы сопровождаются сердцебиением, повышением артериального давле-

ния, головокружением, тошнотой, чувством «страха смерти». Ночные приливы вызывают нарушение сна, что приводит к раздражительности, плаксивости и снижению работоспособности [1,9].

Приливы и повышенная потливость имеют вазомоторную природу и характеризуются повышением температуры кожных покровов, расширением периферических сосудов, транзиторным учащением сердцебиений. Периодически возникающее чувство жара появляется внезапно в области лица и в виде волн распространяется на шею, грудь и верхние конечности. У большинства женщин приливы сочетаются с покраснением кожи и появлением пота на лице и шее. В результате термографических исследований было установлено, что во время прилива температура кожи повышается приблизительно на 5°C, но ощущается только в области лица и верхней половины грудной клетки. Чаще всего приливы провоцируются эмоциональным стрессом, возбуждением, страхом [1,14].

В настоящее время феномен приливов рассматривается как типичное проявление дисфункции гипоталамических центров. Тесная взаимосвязь выявлена между нейронами аркуатного ядра гипоталамуса, секретирующими гонадолиберин, и преоптических ядрами гипоталамуса, ответственными за терморегуляцию. В связи с этим не исключено, что влияние периодической импульсной секреции гонадолиберина может влиять на состояние нейронов и на процессы терморегуляции [1,7,10].

Если в норме каждая женщина имеет определенные границы терморегуляторной зоны, то у женщин с приливами наблюдается их значительное сужение. В результате даже незначительное повышение температуры тела вызывает расширение сосудов и гипертермическую реакцию организма. Тем не менее, многочисленные исследования, посвященные изучению патофизиологических механизмов возникновения приливов, до настоящего времени не позволяют окончательно установить природу приливов [1,11].

Low D. и соавт. (2011), изучавшие механизмы развития приливов в постменопаузе, сделали вывод о том, что повышение активности симпатической холинэргической активности вызывает расширение сосудов, усиление кровотока, что приводит к повышенному потоотделению [15].

В ряде исследований показано, что снижение уровня эстрогенов приводит к изменению уровня норадреналина, который является нейротрансмиттером, ответственным за состояние терморегуляторной зоны. Учитывая, что секреция норадреналина в ядре гипоталамуса подавляется эндорфинами и катехолэстрогенами, становится понятно, почему снижение содержания последних вызывает нарушение терморегуляции и появление приливов. Еще одним нейротрансмиттером, участвующим в процессах терморегуляции, считают серотонин, уровень которого снижается параллельно снижению концентрации эстрогенов у женщин после двусторонней овариэктомии и в постменопаузе [1,14].

Исследования по клинической эффективности ряда антидепрессантов показали возможность снижения приливов у 60% женщин в постменопаузе.

Принципиально новым подходом в объяснении причины приливов является изучение роли кальцитониноподобного пептида (КПП), который определяется в центральной и периферической нервной системе и обладает выраженным сосудорасширяющим эффектом. Основным источником пептида является место ветвления тройничного нерва. Показано, что прием эстрогенов увеличивает уровни КПП и метионин-энкефалина в преоптической зоне гипоталамуса. Сравнительное исследование экскреции КПП показало достоверное повышение суточной экскреции КПП с мочой у женщин с приливами по сравнению со здоровыми женщинами. Эти данные нашли свое подтверждение при суточном мониторинге женщин, у которых на фоне приливов выявлено повышение КПП и нейропептида Y [1,10].

Согласно данным опросов и клинических исследований более 70% женщин при наступлении климактерия, особенно при появлении первых проявлений вазомоторных симптомов, обращаются к врачу с целью выбора адекватного и эффективного метода терапии. Естественно, что патогенетически обоснованными и максимально эффективными считают гормональные препараты (эстрогены, комбинированные с эстроген-прогестагенные препараты, тиболон) [2,5,6,8]. Тем не менее, существует ряд проблем, ограничивающих длительное применение этой терапии в постменопаузе. Наличие противопоказаний к применению гормональных препаратов, а также нежелание самой женщины использовать эти препараты диктует поиск новых методов терапии ВМС [9,14].

Альтернативными методами терапии считают правильное питание, занятия спортом, полноценный отдых, прием витаминов и фитопрепаратов. В последние годы в ряде клинических исследований в комп-

лекс терапии ВМС, особенно в сочетании с депрессией и нарушением сна, включаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Однако мнения об эффективности этих препаратов в лечении ВМС противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Неоднозначно отношение специалистов к терапии приливов габапентином, так как, несмотря на снижение интенсивности приливов у 50-70% женщин, развивается риск толерантности к препарату и снижение его эффективности [3,15,17].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению эффективности терапии женщин с вазомоторными симптомами негормональным препаратом – бета-аланином.

Бета-аланин является бета-аминокислотой, которая синтезируется в организме человека и необходима для синтеза карнозина и пантотеновой кислоты. Кроме того, бета-аланин является агонистом глициновых рецепторов головного мозга [1,4].

Карнозин максимально концентрируется в головном мозге и в мышечной ткани, регулирует уровень внутриклеточного кальция и силу мышечных сокращений. Предполагают, что достаточное количество карнозина нормализует работу мышечного слоя сосудов и способствует нормализации терморегуляции.

Пантотеновая кислота (витамин В5) необходима для синтеза ацилкоэнзима А – центрального кофермента биохимических процессов, вовлеченных в метаболизм белков, жиров и углеводов. Симптомы дефицита витамина В5 – астения, раздражительность, утомляемость, апатия, парестезии, спазм мышц и др. Бета-аланин способствует накоплению пантотеновой кислоты, вызывая стабилизацию энергетического метаболизма, что приводит к регуляции терморегуляции и уменьшению приливов.

Прямое воздействие бета-аланина на глициновые рецепторы ЦНС было продемонстрировано в ряде исследований и считается основой клинического эффекта препарата в плане снижения частоты и интенсивности приливов, несмотря на то, что это воздействие бета-аланина несколько слабее, чем самого глицина.

Таким образом, комплексное воздействие негормонального препарата бета-аланина, которое он оказывает в организме человека (синтез пантотената и накопление карнозина, активация глициновых рецепторов), с одной стороны, способствует сохранению границ терморегуляторной зоны, а с другой – стабилизации энергетического метаболизма [1,12].

Эффективность изучена в ряде клинических исследований. Под наблюдением находились женщины с естественной, хирургической менопаузой и пациентки после оперативного лечения рака молочной железы и женских половых органов. Препарат назначался в дозе 400-800 мг и лечение проводилось в течение 1-2 месяцев. Эффективность терапии оценивалась по снижению частоты приливов, составляя 70% в группе женщин, получавших бета-аланин, и 33% – в группе

плацебо. Заслуживает внимания возможность применения негормонального препарата бета-аланина у пациенток после оперативного вмешательства по поводу онкологических заболеваний женских половых органов и молочных желез, когда гормональные препараты категорически противопоказаны. Побочные эффекты бета-аланина не были выявлены ни у одной женщины.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проведено у женщин с естественной и искусственной менопаузой и вазомоторными симптомами различной частоты и интенсивности [6]. Бета-аланин в дозе 1200 мг в сутки (3 таблетки) и плацебо назначали в течение 60 дней. При оценке клинической эффективности проводимой терапии учитывалось снижение частоты, интенсивности, переносимости приливов, а также снижение степени тяжести климактерического синдрома. Частота и интенсивность приливов к концу 1-го месяца лечения была достоверно ниже в группе женщин, получавших бета-аланин, по сравнению с группой плацебо, и этот уровень эффективности сохранялся в течение 2 месяцев. Хорошие и очень хорошие результаты были отмечены у женщин с вазомоторными симптомами на фоне терапии бета-аланином в 84% случаев. В группе женщин, получавших плацебо, положительный эффект составил лишь 3%.

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Rouesche J. и соавт. продемонстрировали эффективность применения бета-аланина, по сравнению с плацебо, у женщин с климактерическим синдромом и выраженными приливами. Достоверное снижение частоты приливов было отмечено на 4-й неделе приема бета-аланина и этот эффект сохранялся на протяжении последующих 8 недель проводимой терапии. У женщин, принимавших плацебо, снижение частоты приливов на фоне терапии было статистически недостоверным по отношению к исходным показателям. Полное исчезновение приливов

отмечено на 8-й неделе терапии у 40% женщин, принимавших бета-аланин, и у 12% – плацебо, причем различия между группами по данному показателю были статистически достоверны уже на 7-й неделе проводимого лечения [10].

В исследованиях отечественных авторов бета-аланин назначался в дозе 800-1200 мг с суток в зависимости от степени тяжести климактерического синдрома. Уменьшение частоты приливов отмечено у 50% женщин уже через 10 минут при легкой и средней степени тяжести климактерического синдрома. Положительный эффект бета-аланина в отношении снижения частоты и интенсивности приливов отмечен у 83% женщин, принимавших препарат в течение 90 дней, а улучшение когнитивных функций – у 75% из них [2].

В результате клинических исследований показана способность бета-аланина оказывать патогенетическое воздействие на основные звенья развития вазомоторных симптомов климактерия. Препарат влияет на периферическую вазодилатацию, которая является причиной вегетативных реакций у женщин с климактерическим синдромом, противодействуя высвобождению гистамина. Ни у одной пациентки не было отмечено таких побочных реакций, как сонливость, слабость, снижение работоспособности.

Бета-аланин рекомендуется женщинам с вазомоторными симптомами при естественной и искусственной менопаузе. Препарат может назначаться до и после окончания приема заместительной гормональной терапии, если женщину беспокоят только вазомоторные симптомы. Бета-аланин является альтернативным методом терапии вазомоторных симптомов климактерия у женщин, которым противопоказано применение гормональных препаратов, в т.ч. женщинам после онкологических операций и химиотерапии. Прерывистые курсы лечения могут назначаться на протяжении всего периода вазомоторных нарушений.

Литература:

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманов О.А. и др. Патопфизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) в период менопаузы у женщин и механизмы воздействия β-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. Гинекология. 2010; 12 (2): 3-1.
2. Геворкян М.А., Фаталиева К.З. Роль гормонотерапии в профилактике менопаузального метаболического синдрома. Акушерство, гинекология и репродукция. 2009; 6: 4-9
3. Давыдов О.С. Антиконвульсанты при неэпилептических состояниях. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 3: 54-55.
4. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения клималанина при вазомоторных пароксизмах у женщин в климактерическом периоде. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 3: 92-97.
5. Ледина А.В., Куликов А.Ю. Комплексное лечение и профилактика эстрогензависимых урогенитальных расстройств: клинические аспекты и фармакоэкономический анализ. Фармакоэкономика. 2009; 1: 13-18.
6. Лихачев А.В., Галаянская Е.Г., Шевлягина Л.С., Полянская И.Б. Терапия эстроген-дефицитных состояний в климактерическом периоде. Акушерство, гинекология и репродукция. 2008; 1: 4-6.
7. Одинцова Г.В., Королева Н.Ю., Чугунова А.А., Сайкова Л.А. Эпидемиология возраста дебюта женской эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3: 29-32
8. Спиридонова Н.В., Басина Е.И., Крылова О.В. Сравнительная эффективность различных схем терапии климактерических расстройств. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 3: 49-55.9. Руководство по климактерию. Под ред. В.Н. Кулакова, В.П. Сметник. М. 2001; 125-432.
10. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. Быстрый эффект клималанина (β-аланина) при приливах: сравнительное исследование взаимодействий бета-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами. Гинекология. 2012; 2: 25-29.
11. Berensen H.H. The role of serotonin in hot flashes. Maturitas. 2000; 30 (3): 155-164.
12. Delaroux P. Abufen 400 mg. Double blind placebocontrolled trial. Laboratories Adrian-Mariniere. 1978; data on file.
13. Freeman E.W., Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world:

- a systematic review. *Climacteric*. 2007; 10 (3): 197-214.
14. Heine R., Schmidt G., Knoch R. et al. Postmenopausal Hormone Therapy. *J. of Clin. Endocrinol. & Metab.* 2010; 95: 1: 7: 1-65.
15. Low D.A., Humbling K.A., Coso J. Mechanisms of cutaneous vasodilatation during the postmenopausal hot flash. *Menopause*. 2011; 18: 4: 359-365.
16. Roueche J. et al. Clinical trial report of double-blind study of beta-alanine versus placebo in the treatment of hot flushes caused by climacteric syndrome and by the menopause. *Laboratories DOMS-Adrian*. 1991; data on file.
17. Tracker H.L. Assessing risks and benefits of nonhormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal women. *J. Womens Health*. 2011; 4: 74-89.

CLINICAL EFFICACY OF NON-HORMONAL METHODS OF THERAPY IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

Ovsyannikova T.V., Makarov I.O., Kulikov I.A.

State Federal-Funded Educational Institution of Higher Vocational Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract: this article presents a contemporary look at the causes of the appearance of hot flashes in menopausal women, and the possibility of non-hormonal methods of correction, based on indications and contraindications.

Key words: menopause, vasomotor symptoms, thermoregulation, beta-alanine.