

МЕСТО НЕГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА (Обзор литературы)

И.В.Мосягина

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE SIGNIFICANCE OF NONHORMONAL METHODS IN TREATMENT OF CLIMACTERIC SYNDROME (Review)

I.V.Mosyagina

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© И.В.Мосягина, 2010 г.

Представлен обзор данных литературы о применении медикаментозных негормональных методов лечения климактерического синдрома. Приведены основные группы современных негормональных препаратов, обсуждаются их фармакокинетика и эффективность в лечении вазомоторных симптомов климактерического синдрома, побочные эффекты.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, антидепрессанты, габапентин.

The article presents the review of data dealing with modern nonhormonal methods of treatment in menopause. Contraindications, side-effects and mechanism of action are discussed; the effectiveness in treatment of hot flashes is analyzed.

Key-words: menopause, climacteric syndrome, antidepressant, gabapentin.

Введение. Одной из основных проблем, с которой сталкиваются женщины в периоде пери- и постменопаузы, по праву считается климактерический синдром. Его проявления включают приливы, гипергидроз, тревогу, раздражительность, нарушения сна и другие вазомоторные и психоэмоциональные симптомы. В настоящее время заместительная гормональная терапия (ЗГТ) была и остается золотым стандартом лечения климактерического синдрома, так как она целенаправленно действует на основные звенья патогенеза как ранних (вазомоторных и психоэмоциональных), так и поздних (метаболических) симптомов. Однако заместительная гормональная терапия имеет ряд противопоказаний, среди которых наиболее значимы: наличие венозных и/или артериальных тромбозов в анамнезе, высокий риск их развития (включая курение, артериальную гипертензию и наследственные тромбофилии) и эстрогензависимые онкологические заболевания (рак молочной железы, рак эндометрия) [1]. Кроме того, многие женщины, находясь под влиянием средств массовой информации и собственных предубеждений, отказываются от приема гормональных средств, но, тем не менее, требуют помощи и купирования климактерического синдрома [2]. В связи с этим разработка и изучение негормональных препаратов для помощи женщинам в пери- и постменопаузе стала новым актуальным направлением в гинекологии.

Патогенез приливов и обоснование действия негормональных препаратов. Точные патофизиологические механизмы развития приливов неизвестны. Предполагается, что они связаны с нарушением функции центрального звена терморегуляции в гипо-

таламусе в результате резкого снижения уровня эстрогенов и/или других половых гормонов.

Норадреналин — основной нейротрансмиттер, отвечающий за снижение установочной точки терморегуляции. Показано, что уровень метаболитов норадреналина в плазме крови повышается до эпизода прилива и во время него. В результате повышения уровня норадреналина установочная точка терморегуляции снижается, что приводит к потере тепла, вазодилатации и появлению ощущения прилива.

Серотонин и эндорфины ингибируют продукцию норадреналина в головном мозге. При снижении уровня эстрогенов в плазме крови, уровни серотонина и эндорфинов также снижаются, что приводит к потере их тормозящего влияния на секрецию норадреналина (схема).

Влияние эстрогенов на систему, возможно, реализуется через блокирование фермента моноаминоксидазы (МАО), разрушающей серотонин, и накопление в головном мозге субстрата синтеза серотонина — триптофана [2, 3]. Таким образом, препараты, влияющие на приливы, должны повышать уровень эстрогенов, серотонина и эндорфинов или снижать продукцию норадреналина.

Негормональные препараты. В качестве негормональных препаратов, влияющих на климактерический синдром, использовались:

- фитоэстрогены;
- агонисты α -адренорецепторов;
- антидепрессанты;
- антиконвульсанты.

Поиск альтернативы заместительной гормональной терапии (ЗГТ) начался с исследования веществ

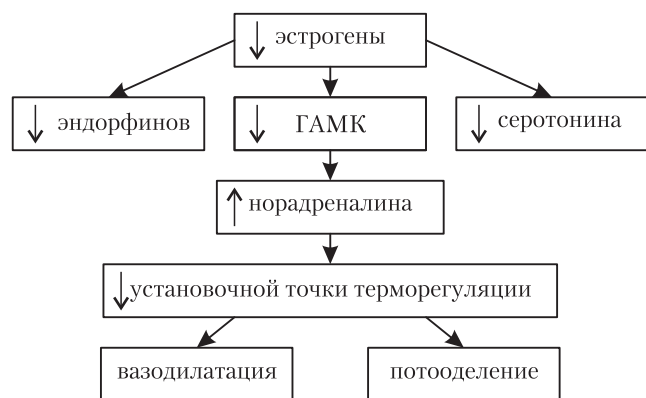


Схема. Механизм развития приливов

растительного происхождения, содержащих фитоэстрогены. Проведены исследования, свидетельствующие как о положительном влиянии этих препаратов на менопаузальные симптомы, так и об отсутствии эффекта по сравнению с плацебо, поэтому фитоэстрогены не могут быть рекомендованы в качестве средств для монотерапии климактерического синдрома [4]. По рекомендации Американской коллегии акушеров и гинекологов эти препараты могут применяться кратковременно в качестве дополнительных средств для лечения климактерического синдрома [5].

Два препарата из группы агонистов α -адренорецепторов — метилдопа и клонидин — также обладают умеренной эффективностью в отношении приливов. Механизм купирования приливов агонистами α -адренорецепторов остается до конца не изученным. Их действие объясняют возможным снижением биосинтеза норадреналина, влияющего на центр терморегуляции. Однако, как показал анализ проведенных исследований, снижение частоты и тяжести приливов под действием этих препаратов оказалось сравнительно невысоким: частота приливов уменьшилась только на 30%. Вместе с тем риск развития значимых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, функции печени, поджелудочной железы, центральной нервной и эндокринной систем достаточно высок. Следовательно, целесообразность применения этих препаратов для лечения климактерического синдрома в настоящее время рассматривается как сомнительная [4].

Антидепрессанты. Механизм действия антидепрессантов связан с повышением концентрации серотонина, уровень которого у женщин в пери- и постменопаузе снижен в связи с отсутствием полноценного эстрогенного влияния. Серотонин участвует в патогенезе как вазомоторных, так и психоэмоциональных симптомов. Он регулирует синтез норадреналина и, следовательно, терморегуляцию; играет основную роль в формировании эмоций, сна, сексуальности и аппетита.

В конце XX века появились данные, свидетельствующие об эффективности антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина не только для лечения депрессивных состояний, но и для купирования климактерического синдрома [5]. В дальнейшем была проведена оценка влияния на

климактерические симптомы препаратов из других групп антидепрессантов. К ним относятся:

- селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина,
- ингибиторы обратного захвата серотонина/агонисты серотонина,
- антидепрессанты рецепторного действия,
- активаторы обратного захвата серотонина,
- ингибиторы моноаминоксидазы типа А.

Все антидепрессанты, используемые в настоящее время для лечения климактерического синдрома, являются препаратами первого ряда, то есть их могут назначать врачи общей практики, не требуются специальные рецепты, они хорошо переносятся, не вызывают привыкания и не дают выраженных побочных эффектов [6].

В рандомизированных клинических исследованиях свою эффективность в отношении вазомоторных симптомов доказали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Особенности механизма действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) отражены в их названии. Блокада обратного захвата серотонина приводит к увеличению концентрации его активной фракции. Нормализация обмена серотонина положительно влияет на нарушения в центральной нервной системе при климактерическом синдроме.

СИОЗС используются для лечения психоэмоциональных и вазомоторных нарушений в менопаузе как в режиме монотерапии, так и в сочетании с препаратами ЗГТ. Изучена эффективность следующих представителей этой группы: флуоксетин [7–9], сертралин [10–12], циталопрам [13] и пароксетин [14, 15]. Выраженных различий между препаратами группы СИОЗС по эффективности купирования приливов в пери- и постменопаузе выявлено не было [4].

Назначение СИОЗС благоприятно влияет на выраженность вазомоторных симптомов: уменьшается частота и тяжесть приливов и гипергидроза, пациентки отмечают ослабление тревожности и раздражительности. Эти препараты оказались эффективнее плацебо в среднем в 1,13 раза [12, 13, 16]. Наилучшие результаты в отношении психоэмоциональных симптомов (тревога и нарушения когнитивной функции) получены у пациенток, принимавших ЗГТ и СИОЗС одновременно. Этот эффект можно объяснить синергизмом действия серотонина и эстрогенов. [17].

Длительность применения СИОЗС в режиме монотерапии и в комбинации с препаратами ЗГТ не превышала 12 недель. Данных о более длительном приеме антидепрессантов для лечения климактерического синдрома с позиций эффективности и безопасности в настоящее время нет.

К побочным эффектам СИОЗС относятся гастроинтестинальные нарушения (чаще встречается тошнота), головная боль и тремор [18, 19]. Мнения авторов об увеличении риска развития рака молочной железы при приеме СИОЗС неоднозначны. В одних исследованиях

связи между приемом антидепрессантов и раком молочной железы выявлено не было [20–22], а в других относительный популяционный риск возрастал до 1,58 [23, 24]. Таким образом, для окончательного вывода о риске рака молочной железы, связанном с приемом антидепрессантов, требуются дальнейшие исследования.

На сегодня эффективность применения СИОЗС в пери- и постменопаузе подтверждена данными многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, что позволило экспертам включить их в рекомендации Международной ассоциации по менопаузе и Североамериканской ассоциации по менопаузе с 2004 г. в качестве препаратов для лечения климактерического синдрома [25].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. В литературе имеются данные о применении антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗСиН) для лечения вазомоторных и психоэмоциональных изменений в пери- и постменопаузе. СИОЗСиН венлафаксин и милнаципран влияют на работу ферментного насоса, обеспечивающего обратный захват серотонина и норадреналина из синаптической щели, повышая тем самым активность не только серотонинергической, но и норадренергической систем [26].

При оценке влияния венлафаксина на вазомоторные симптомы в рандомизированных контролируемых исследованиях всеми исследователями получены хорошие результаты — частота и тяжесть приливов уменьшались в среднем на 60%, уменьшалась выраженность гипергидроза и других вазомоторных нарушений. Максимальная эффективность препарата выявлена у женщин в перименопаузе [27, 28]. Милнаципран (100–150 мг в сутки) показал хорошую эффективность в купировании психоэмоциональных нарушений в менопаузе, особенно в сочетании с ЗГТ. Влияние препарата на вазомоторные нарушения изучено не было [29].

Побочными эффектами препаратов группы СИОЗСиН являются тошнота, головная боль и бессонница. Тяжесть этих симптомов незначительна и обычно не требует отмены препаратов [27, 30]. Венлафаксин является ингибитором цитохрома P450, что ограничивает его применение у женщин, получающих гормональную терапию по поводу рака молочной железы [31].

Венлафаксин включен в рекомендации Международной ассоциации по менопаузе с 2004 г., как наиболее эффективный и изученный препарат этой группы [25].

Антиконвульсанты. Габапентин, препарат из группы антиконвульсантов, впервые привлек внимание гинекологов в 2000 г., когда в литературе появилось сообщение о развитии эпизодов гипотермии у пациента, получавшего габапентин для лечения эпилепсии [31]. С тех пор были проведены рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, в которых была изучена возможность использования габапентина для купирования вазомоторных симптомов климактерического синдрома.

Габапентин, структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), повышает синтез ГАМК в ткани

мозга и изменяет концентрацию аминокислот в пользу ГАМК. Точный механизм влияния габапентина на приливы остается неизвестным. Предполагают, что ГАМК, универсальный тормозный нейротрансмиттер, блокирует продукцию норадреналина, а также обладает собственными противотревожным (анксиолитическим) и антидепрессивным (тимоаналептическим) эффектами [30].

Было изучено применение габапентина в пери- и постменопаузе в дозах от 300 до 2400 мг [32–35]. Длительность исследований составила от 6 до 17 недель. По данным этих работ, габапентин является достаточно эффективным средством для лечения климактерических симптомов, уменьшая количество и тяжесть приливов в среднем на 60%. Авторы отмечают благоприятное действие габапентина на тревожность, раздражительность, плаксивость и возбудимость, однако прицельное изучение влияния габапентина на психоэмоциональные симптомы не проводилось [32, 33, 35]. Габапентин, по данным метаанализов, оказался эффективнее плацебо в 2,05 раза [4].

Эффективность препарата в отношении менопаузальных симптомов зависит от дозы. По данным исследования Pandya K.J. (2003 г.), дозы 300 и 600 мг менее эффективны по сравнению с более высокими [34]. Описано успешное применение габапентина в терапии климактерического синдрома, резистентного к ЗГТ и СИОЗС [36].

Из побочных эффектов наиболее часто отмечены головокружение, утомляемость и тошнота, которые обычно проявлялись в начале лечения и носили транзиторный характер [30]. На фоне приема препарата возможно возникновение периферических отеков и снижение содержания общего белка в сыворотке крови [31].

Все рандомизированные контролируемые исследования габапентина в пери- и постменопаузе отмечают его высокую эффективность по сравнению с плацебо при минимальных побочных эффектах, что ставит габапентин в один ряд с СИОЗС по безопасности и эффективности купирования менопаузальных симптомов. Использование габапентина в менопаузе включено в рекомендации Международной ассоциации по менопаузе с 2004 года [25].

Заключение. В настоящее время существуют эффективные негормональные препараты для лечения климактерического синдрома у женщин, имеющих противопоказания к ЗГТ или отказывающихся от приема гормональных средств. К этим препаратам относятся СИОЗС (флуоксетин, сертралин, циталопрам, пароксетин), венлафаксин и габапентин. Они включены в рекомендации большинства обществ по менопаузе как альтернативные ЗГТ.

Продолжается поиск новых средств, которые были бы эффективны в отношении менопаузальных нарушений, а также безопасны при длительном приеме и не обладали бы противопоказаниями и побочными эффектами, характерными для ЗГТ.

Учитывая большое количество работ, исследующих действие антидепрессантов на климактерический синдром у пациенток, принимающих тамоксифен, требуется проведение рандомизированных ис-

следований негормональных препаратов у пациенток без онкологических заболеваний, что поможет более точно оценить их эффективность в популяции.

Таким образом, сегодня необходимо проведение дальнейших рандомизированных плацебо-контроли-

руемых исследований по безопасности длительного приема средств негормональной коррекции климактерического синдрома, подбору минимальных терапевтических доз и оценке сравнительной эффективности препаратов различных групп.

Литература

1. Репина М.А. Заместительная гормональная терапия в вопросах и ответах / Репина М.А. — М.: «МЕДпресс-информ», 2005. — 96 с.
2. Медицина климактерия / под ред. Сметник В.П. — Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. — 848 с. — С. 349–438.
3. Shanafelt T.D. Pathophysiology and treatment of hot flashes / Shanafelt T.D., Barton D.L., Adjei A.A., Loprinzi C.L. // Mayo Clin. Proc. — 2002. — № 77 (11). — P. 1207–1218.
4. Nelson H.D. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis / Nelson H.D., Vesco K.K., Haney E. et al. // JAMA — 2006. — № 3. — P. 2057–2071.
5. Carroll D.G. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. / Carroll D.G. // Am. Fam. Physician. — 2006. — № 1; 73 (3). — P. 457–464.
6. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / Смулевич А.Б. — М.: МИА., 2003 г. — 432 с.
7. Cassano P. Antidepressant response and well-being in pre-, peri- and postmenopausal women with major depressive disorder treated with fluoxetine / Cassano P., Soares C.N., Cusin C. et al. // Psychother. Psychosom. — 2005. — № 74 (6). — P. 362–365.
8. Bondi M. Metabolic effects of fluoxetine in obese menopausal women / Bondi M., Menozzi R., Bertolini M. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2000. — № 23 (5). — P. 280–286.
9. Suvanto-Luukkonen E. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study / Suvanto-Luukkonen E., Koivunen R., Sundstrom H. et al. // Menopause. — 2005. — № 12 (1). — P. 18–26.
10. Gordon P.R. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population / Gordon P.R., Kerwin J.P., Boesen K.G. et al. // Menopause. — 2006. — № 4. — P. 568–575.
11. Кулаков В.И. Аффективные расстройства после овариоэктомии: психосоматические и терапевтические аспекты / Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н. и др. // Журнал акушерства и женских болезней — 1999 — вып. № 4. — С. 26–29.
12. Ниаури Д.А. Психоэмоциональные расстройства у женщин в постменопаузе и их коррекция / Ниаури Д.А., Петрова Н.Н., Чанышева О.Г. и др. // Журнал акушерства и женских болезней — 2001. — № 50, 4. — С. 90–95.
13. Soares C.N. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms / Soares C.N., Poitras J.R., Prouty J. et al. // J. Clin. Psychiatry — 2003. — № 64 (4). — P. 473–479.
14. Stearns V. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial / Stearns V., Slack R., Greep N. et al. // J. Clin. Oncol. — 2005. — № 20; 23 (33). — P. 8549.
15. Yonkers K.A. Paroxetine treatment of mood disorders in women: premenstrual dysphoric disorder and hot flashes / Yonkers K.A. // Psychopharmacol. Bull. — 2003. — № 37. — Suppl 1. — P. 135–147.
16. Huttner R.P. Gonadal steroids, selective serotonin reuptake inhibitors, and mood disorders in women / Huttner R.P., Shepherd J.E. // Med. Clin. North. Am. — 2003. — № 87 (5). — P. 1065–1076.
17. Schneider L.S. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial / Schneider L.S., Small G.W., Hamilton S. et al. // Am. J. Geriatr. Psychiatry. — 1997. — № 5. — P. 97–106.
18. Carrasco J.L. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview / Carrasco J.L., Sandner C. // International Journal of Clinical Practice. — 2005. — Vol. 59. — № 12. — P. 1428–1434.
19. Edwards J.G. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors / Edwards J.G., Anderson I. // Drugs. — 1999. — № 57. — P. 507–533.
20. Coogan P.F. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of breast cancer / Coogan P.F., Palmer J.R., Strom B.L. et al. // Am. J. Epidemiol. — 2005. — № 162 (9). — P. 835–838.
21. Kelly J.P. Risk of Breast Cancer According to Use of Antidepressants, Phenothiazines, and Antihistamines / Kelly J.P., Rosenberg L., Palmer J.R. et al. // American Journal of Epidemiology. — 1999. — Vol. 150. — № 8. — P. 861–868.
22. Wang P.S. Antidepressant use and the risk of breast cancer: a non-association / Wang P.S., Walker A.M., Tsuang M.T. et al. // J. Clin. Epidemiol. — 2001. — № 54. — P. 728–734.
23. Wallace W.A. Male breast neoplasia in association with selective serotonin re-uptake inhibitor therapy: a report of three cases / Wallace W.A., Balsitis M., Harrison B.J. // Eur. J. Surg. Oncol. — 2001. — № 27 (4). — P. 429–431.

24. *Steingart A.* Antidepressant medication use and breast cancer risk: a case-control study / Steingart A., Cotterchio M., Kreiger N. et al. // *Int. J. Epidemiol.* — 2003. — № 32 (6). — P. 961–966.
25. *North American Menopause Society.* Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society / North American Menopause Society // *Menopause.* — 2004. — № 11 (1). — P. 11–33.
26. *Дробижев М.Ю.* Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Больше различий, чем сходства / Дробижев М.Ю. // *Психиатрия и психофармакотерапия.* — 2005. — Том 7. — № 4. — С. 69–71.
27. *Evans M.L.* Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial / Evans M.L., Pritts E., Vittinghoff E. et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — № 105 (1). — P. 161–166.
28. *Loprinzi L.* Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes / Loprinzi L., Barton D.L., Sloan J.A. et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 2002. — № 77 (11). — P. 1159–1163.
29. *Каменецкая Г.Я.* Терапия депрессивных нарушений при хирургической менопаузе / Каменецкая Г.Я. // *Акушерство и гинекология* — 2005. — № 3. — С. 37–40.
30. *Арана Д.* Фармакотерапия психических расстройств / Арана Д., Розенбаум Д. — «Бином». — М., 2004. — 415 с. — С. 89–181.
31. *Guttuso T.Jr.* Gabapentin's effects on hot flashes and hypothermia / Guttuso T.Jr. // *Neurology.* — 2000. — № 54. — P. 2161–2163.
32. *Albertazzi P.* Gabapentin for the management of hot flashes: a case series / Albertazzi P., Bottazzi M., Purdie D.W. // *Menopause.* — 2003. — № 10 (3). — P. 214–217.
33. *Reddy S.Y.* Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial / Reddy S.Y., Warner H., Guttuso T.Jr. et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2006. — № 108 (1). — P. 41–48.
34. *Pandya K.J.* Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial / Pandya K.J., Morrow G.R., Roscoe J.A. et al. // *Lancet.* — 2005. — № 3–9; 366 (9488). — P. 818–824.
35. *Loprinzi L., Barton D.L., Sloan J.A. et al.* Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes / Loprinzi L., Barton D.L., Sloan J.A. et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 2002. — № 77 (11). — P. 1159–1163.
36. *Guttuso T.Jr.* Hot flashes refractory to HRT and SSRI therapy but responsive to gabapentin therapy / Guttuso T.Jr. // *J Pain Symptom Manage.* — 2004. — 27 (3). — P. 274–276.