



Возможности медикаментозной коррекции климактерического синдрома у больных онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы

О.В. Шабалова¹ ✉, С.В. Юренева¹, Ж.Р. Гарданова^{1,2}, Е.И. Ермакова¹, С.В. Хохлова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить тяжесть климактерических симптомов (КС) и качество жизни у пациенток с менопаузой ятрогенного генеза в зависимости от получаемой терапии.

Дизайн: рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациенток репродуктивного возраста с менопаузой ятрогенного генеза после двусторонней овариэктомии, имевших в анамнезе злокачественные новообразования (ЗНО) органов репродуктивной системы. Пациентки были разделены на 2 группы методом простой рандомизации. Пациентки группы 1 ($n = 34$) получали эсциталопрам по схеме: 5 мг 1 раз в день — 7 дней, 10 мг 1 раз в день — 2 нед, в дальнейшем по 10 мг/сут (подгруппа 1а) или по 20 мг/сут (подгруппа 1б) — 12 нед. Дозировку 20 мг/сут использовали при отсутствии снижения количества и тяжести КС более чем на 50% за 3 нед приема препарата в дозе 10 мг/сут. Пациенткам из группы 2 ($n = 26$) назначали лекарственный растительный препарат цимицифуги кистевидной экстракт (BNO 1055) в дозе 6,5 мг по 1 таблетке 1 раз в день в течение 15 нед. Для оценки состояния пациенток использовали дневник-опросник для оценки количества приливов в сутки, опросник качества жизни SF-36, шкалу климактерических симптомов Грина и индекс выраженности бессонницы.

Результаты. Во всех подгруппах количество приливов снизилось, однако снижение было статистически достоверным только у пациенток подгруппы 1а. По шкале климактерических симптомов Грина в подгруппе 1а через 15 нед терапии получено значимое снижение выраженности КС, симптомов тревоги и депрессии, улучшение соматических проявлений, снижение тяжести вазомоторных симптомов, улучшение либидо по сравнению с исходным состоянием. У пациенток подгруппы 1б отмечено достоверное снижение выраженности КС и тревожного компонента. Пациентки группы 2 отметили значимое снижение выраженности КС и депрессии. При межгрупповом сравнении более выраженный эффект терапии на проявления КС, тревоги, депрессии и тяжести вазомоторных симптомов был получен в подгруппе 1а по сравнению с подгруппой 1б и группой 2. При оценке качества жизни выявлено значимое улучшение физического компонента здоровья у пациенток группы 2, а психологического компонента здоровья — в подгруппе 1а через 15 нед терапии. У пациенток подгруппы 1а происходило значительное снижение индекса выраженности бессонницы, тогда как у пациенток подгруппы 1б и группы 2 данный показатель снижался недостоверно.

Заключение. Пациенткам, имеющим противопоказания к менопаузальной гормональной терапии, в том числе гормонально-зависимые ЗНО, необходима терапия с целью улучшения качества жизни, лечения климактерического синдрома, коррекции психоэмоционального состояния и улучшения сна. В исследовании показана эффективность негормональной терапии как антидепрессантом эсциталопрамом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, так и лекарственным препаратом экстракта BNO 1055. При климактерическом синдроме легкой и средней степени тяжести рекомендуется терапия препаратом экстракта BNO, при тяжелом течении — эсциталопрамом в дозе 10 мг/сут с оценкой эффективности терапии через 3 нед после начала приема лекарственного средства.

Ключевые слова: менопауза, злокачественные новообразования, климактерический синдром, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты, цимицифуга кистевидная, BNO 1055.

Для цитирования: Шабалова О.В., Юренева С.В., Гарданова Ж.Р., Ермакова Е.И., Хохлова С.В. Возможности медикаментозной коррекции климактерического синдрома у больных онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы. Доктор.Ру. 2023;22(5):54–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-54-61



Possibilities of Drug Correction of Menopausal Syndrome in Reproductive Cancer Patients

O.V. Shabalova¹ ✉, S.V. Yureneva¹, Zh.R. Gardanova^{1,2}, E.I. Ermakova¹, S.V. Khokhlova¹

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Aim: To assess the severity of menopausal symptoms and quality of life in patients with iatrogenic menopause depending on the therapy.

✉ Шабалова Ольга Валерьевна / Shabalova, O.V. — E-mail: olga.shabalova93@gmail.com

Design: A randomised parallel group clinical study.

Materials and methods. The study enrolled 60 patients of reproductive age with iatrogenic menopause following bilateral ovariectomy who had a history of reproductive tumours. The patients were randomised into 2 groups. Group 1 (n = 34) was treated with escitalopram as follows: 5 mg once daily — 7 days, 10 mg once daily — 2 weeks, then 10 mg daily (subgroup 1a) or 20 mg daily (subgroup 1b) — 12 weeks. A dose of 20 mg daily was used where the frequency and severity of menopausal symptoms did not fall below 50 % in 3 weeks with a dose of 10 mg daily. Group 2 patients (n = 26) were prescribed an herbal product called cimicifuga racemosa essence (BNO 1055) at a dose of 6.5 mg 1 tablet once daily for 15 weeks. The patients' condition was assessed using a daily hot flash questionnaire; Quality of Life Questionnaire SF-36; Greene Climacteric Scale; and Insomnia Severity Index.

Results. The number of hot flushes reduced in all subgroups; however, the reduction was statistically significant only in subgroup 1a. Greene Climacteric Scale showed that following 15 weeks of therapy in subgroup 1a there was significant reduction in the intensity of menopausal symptoms, anxiety and depression, improved somatic signs, reduced severity of vasomotor symptoms, and improved libido vs. baseline. Subgroup 1b patients demonstrated statistically significant reduction in menopausal symptoms and anxiety. Group 2 had marked reduction in menopausal symptoms and depression. Intergroup comparison demonstrates that the most marked effect from the therapy on menopausal symptoms, anxiety, depression and severity of vasomotor symptoms was observed in subgroup 1a vs. subgroup 1b and group 2. Quality-of-life assessment showed significant improvement in the physical component in group 2 patients, while psychological improvements were better in subgroup 1a after 15 weeks of therapy. Subgroup 1a patients had significant reduction in Insomnia Severity Index, while subgroup 1b and group 2 patients did not demonstrate any significant reduction in this parameter.

Conclusion. Patients, for whom hormonal menopause therapy is contraindicated, including patients with hormone-driven malignancies, require therapy to improve their quality of life, manage their menopausal syndrome, correct psychoemotional state and improve sleep. The study demonstrated efficacy both of non-hormonal antidepressant escitalopram (a selective serotonin reuptake inhibitor) and BNO 1055 essence (a medicinal product). In mild and moderate menopausal syndrome, it is recommended to use BNO essence, while severe cases should be treated with 10 mg escitalopram daily, and therapy efficacy should be assessed after 3 weeks of therapy.

Key words: menopause, malignancies, menopausal syndrome, selective serotonin reuptake inhibitor, antidepressants, cimicifuga racemosa, BNO 1055.

For citation: Shabalova O.V., Yureneva S.V., Gardanova Zh.R., Ermakova E.I., Khokhlova S.V. Possibilities of drug correction of menopausal syndrome in reproductive cancer patients. Doctor.Ru. 2023;22(5):54–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-54-61

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения России преобладают онкологические заболевания органов репродуктивной системы (40,1%) [1].

Современные методы диагностики и противоопухолевого лечения ассоциированы с увеличением безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с ЗНО органов репродуктивной системы. Противоопухолевое лечение может оказывать негативные эффекты на ряд органов и систем, увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, остеопороза и низкоэнергетических переломов. Кроме того, оно ассоциировано с развитием субфертильности, аменореи и наступлением преждевременной недостаточности яичников/ранней менопаузы. Климактерические симптомы (КС) при ятрогенной менопаузе значительно более выражены по сравнению с симптомами, возникающими при естественной менопаузе, особенно у пациенток с ЗНО органов репродуктивной системы, что приводит к резкому снижению качества их жизни [2–5].

Золотым стандартом лечения КС является менопаузальная гормональная терапия (МГТ), однако она противопоказана пациенткам с гормонположительными ЗНО, что требует поиска наиболее эффективной и безопасной негормональной терапии для данной категории пациенток. В соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ к негормональным методам коррекции КС, рекомендованным к назначению пациенткам, имеющим противопоказания к МГТ, относятся антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) [6], β-аланин и экстракт цимицифуги кистевидной (ЦК) [7].

СИОЗС и СИОЗСН

По данным метаанализов и рандомизированных клинических исследований, наиболее эффективными и безопасными лекарственными средствами из группы СИОЗС являются

эсциталопрам и пароксетин [8]. Использование эсциталопрама в дозировке 10–20 мг/сут ассоциировано со значительным снижением количества и тяжести приливов и ночной потливости, улучшением сна и хорошим профилем переносимости [8]. Низкие дозы пароксетина (7,5 и 12,5 мг/сут) приводят к уменьшению количества и тяжести вазомоторных симптомов у женщин как с естественной, так и с хирургической менопаузой [8]. Установлено, что пароксетин является сильным ингибитором фермента цитохрома P-450 CYP2D6, который превращает тамоксифен в его активный метаболит эноксифен. Одновременный прием пароксетина в дозировке 10 мг/сут в течение 4 нед и тамоксифена ассоциирован со снижением концентрации эноксифена в плазме крови на 64% [9], в связи с чем пациенткам, получающим гормон-депривационную терапию тамоксифеном, прием пароксетина не рекомендован.

Антидепрессанты из группы СИОЗСН венлафаксин 75 мг/сут и десвенлафаксин 100 мг/сут также эффективны в лечении вазомоторных симптомов, однако одним из частых побочных эффектов является сухость во рту и слизистых, что ограничивает их назначение пациенткам с выраженными симптомами генитоуринарного менопаузального синдрома [10].

Из группы СИОЗС препаратом выбора для лечения КС у пациенток с гормонально-зависимыми ЗНО может рассматриваться эсциталопрам, обладающий высокой эффективностью, хорошей переносимостью и не оказывающий значимого влияния на метаболизм селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена, который используют в качестве адъювантной терапии при гормональнозависимых ЗНО молочной железы [11].

С целью минимизации побочных эффектов при приеме СИОЗС и СИОЗСН показано постепенное увеличение дозировки препарата. Учитывая возможность развития синдрома отмены, для которого характерны бессонница, тошнота, рвота, зрительные нарушения и тремор, отмена СИОЗС и СИОЗСН проводится с постепенным снижением дозировки [12].

В России лекарственные препараты СИОЗС и СИОЗСН не имеют зарегистрированных показаний к лечению

менопаузальных симптомов, однако, учитывая их эффективность в лечении вазомоторных симптомов, согласно клиническим рекомендациям, могут быть рекомендованы для лечения вазомоторных симптомов вне утвержденных показаний (off-label) по решению врачебной комиссии [7].

Цимицифуга кистевидная

Основным компонентом ЦК, который связывается с рецепторами серотонина 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} и 5-HT₇, принимающими участие в терморегуляции, является тритерпеновый гликозид [13]. Рецептор 5-HT_{1A} взаимодействует с переносчиком серотонина в гипоталамусе, регулируя обратный захват серотонина. Препараты ЦК указаны в клинических рекомендациях для терапии женщин с КС легкой и средней степени тяжести при наличии у них противопоказаний к МГТ или иных факторов, препятствующих ее назначению [7].

Цель исследования — при помощи специализированных опросников оценить тяжесть КС и качество жизни пациенток с менопаузой ятрогенного генеза в зависимости от получаемой негормональной терапии антидепрессантом эсциталопрамом или экстрактом ЦК.

Дизайн — открытое проспективное, рандомизированное исследование в параллельных группах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, набор пациентов осуществляли в отделении гинекологической эндокринологии.

С сентября 2019 г. по ноябрь 2021 г. в исследование были включены 60 пациенток с менопаузой ятрогенного генеза после двусторонней овариэктомии, имевшие в анамнезе ЗНО органов репродуктивной системы. Все пациентки были информированы о содержании и терапии исследования и подписали информированное добровольное согласие на участие. Проведение исследования было рассмотрено и одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В соответствии с целью исследования методом простой рандомизации (метод конвертов) пациентки были распределены в следующие группы:

- группа 1 — 34 пациентки, получавших терапию препаратом эсциталопрам;
 - подгруппа 1а — 23 пациентки, доза препарата которых оставалась неизменной на протяжении терапии;
 - подгруппа 1б — 11 пациенток, доза препарата которых была увеличена через 3 нед с момента начала терапии в связи с низкой эффективностью проводимой терапии;
- группа 2 — 26 пациенток, получавших терапию экстрактом ЦК — препаратом BNO 1055.

Эсциталопрам назначали по схеме: 5 мг 1 раз в день — 7 дней, 10 мг 1 раз в день — 2 нед, в дальнейшем по 10 мг/сут (подгруппа 1а) или 20 мг/сут (подгруппа 2а) — 12 нед. Дозу 20 мг/сут использовали при отсутствии снижения количества и тяжести КС более чем на 50% за 3 нед приема препарата в дозе 10 мг/сут. BNO 1055 назначали в дозе 6,5 мг/сут (по 1 таблетке 1 раз в день) в течение 15 нед.

Критерии включения в исследование:

- ЗНО органов репродуктивной системы (рак молочной железы, рак яичников, рак тела матки и рак шейки матки) в анамнезе с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 12 мес;

- возраст 18–45 лет;
- наличие КС;
- оперативное лечение, объем которого включал двустороннюю овариэктомию;
- наличие регулярных менструаций до проведения оперативного лечения;
- наличие противопоказаний для назначения МГТ;
- категорический отказ от применения МГТ;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- наступление естественной менопаузы;
- наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, некомпенсированной эндокринологической патологии, почечной и печеночной недостаточности, острого тромбоза;
- в анамнезе предшествующий серотониновый синдром, биполярное расстройство личности, неконтролируемые судороги, суицидальные мысли и суицидальные попытки, органические поражения головного мозга с церебростеническим синдромом (последствия черепно-мозговой травмы, инсульта), эндогенные психические расстройства;
- прием ингибиторов моноаминоксидазы (и период менее 2 нед после их отмены), пимозиды, добавок льняного семени, сои и мелатонина в течение 30 дней до включения в исследование;
- использование локальной и системной гормональной терапии в течение последних 6 мес.

Критерии исключения из исследования:

- отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в исследовании со стороны пациента;
- развившиеся нежелательные побочные и аллергические реакции на фоне проводимой терапии;
- желание пациентки добровольно прекратить участие в исследовании.

В исследовании оценивали количество приливов в сутки, а также использовали опросники:

- анкетирование для оценки тяжести КС по шкале Грина, которая включает в себя 21 симптом-вопрос для оценки психоэмоционального состояния, в частности симптомов депрессии (1–6 вопросы) и тревоги (7–11 вопросы), соматических проявлений (12–18 вопросы), вазомоторного (19 и 20 вопросы) и сексуального (21 вопрос) статусов [14].
- анкетирование для оценки качества жизни (SF-36) [15]. Данный опросник состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.
- анкетирование для оценки субъективных характеристик сна или индекс выраженности бессонницы (ISI) [16]. Опросник для оценки тяжести бессонницы разработан канадским сомнологом Ч. Морином как инструмент для психотерапевтов. С его помощью можно интерпретировать выраженность проблем со сном.

Для статистической обработки данных и построения графиков использовали электронные таблицы «Microsoft Excel» и пакет программ GraphPad Prism 6 (GraphPad Software). Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино–Пирсона. При анализе параметрических данных рассчитывали среднее значение и среднеквадратичное отклонение, использовали ANOVA. При анализе непараметрических данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах, использовали тест Краскела–Уоллиса. При анализе качественных данных (абсолютные значения и доля в процентах) использовали точный тест Фишера, для межгруппового сравнения — апостериорные тесты. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования мы провели оценку сопоставимости клинико-антропометрических данных пациенток в обеих группах. Возраст и индекс массы тела пациенток были сопоставимыми (табл. 1).

На момент включения пациенток в исследование с момента оперативного лечения (двусторонней овариэктомии) в среднем прошло 130 (67–540) дней у пациенток группы 1 и 223 (98–470) дней у пациенток группы 2, статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,612$).

Далее мы проанализировали особенности образа жизни пациенток, включенных в исследование. Подавляющее большинство пациенток имели высшее образование. Курили 9 (15,0%) пациенток, регулярно употребляли алкоголь — 3 (5,0%), регулярно занимались спортом или иной физичес-

кой активностью — 15 (25,0%). Статистически значимых различий между изучаемыми группами не выявлено.

В структуре ЗНО, по поводу которых в рамках хирургического лечения была произведена двусторонняя овариэктомия, первое место занимал рак яичников, второе — рак тела матки (табл. 2). Реже встречались рак шейки матки и рак молочной железы (РМЖ). У больных РМЖ билатеральная риск-редуцирующая операция выполнялась в случае выявления мутации генов *BRCA*. Значимых различий структуры онкологической патологии у пациенток групп 1 и 2 не выявлено.

В нашей работе мы оценили количество приливов до терапии и через 15 нед терапии изучаемыми препаратами. Как следует из данных табл. 3, количество приливов снизилось во всех группах терапии, однако статистически достоверным оно было только у пациенток подгруппы 1а.

Далее мы проанализировали степень выраженности КС по шкале КС Грина. Результаты опросников были объединены в 5 кластеров с целью оценки симптомов тревоги и депрессии, соматических, вазомоторных и сексуальных проявлений. Исходно пациентки исследуемых групп были

Таблица 2 / Table 2

Структура ЗНО в исследуемых группах женщин с ятрогенной менопаузой, имеющих в анамнезе ЗНО органов репродуктивной системы

Malignancies structure in study groups of women with iatrogenic menopause who had a history of reproductive cancer

ЗНО	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 26)	p
Первично-множественный рак (рак тела матки + рак яичников; РМЖ + рак яичников; рак шейки матки + рак щитовидной железы)	5 (14,7%)	2 (7,7%)	0,339
Рак яичников	13 (38,2%)	12 (46,2%)	0,362
Рак тела матки	11 (32,4%)	5 (19,2%)	0,200
Рак шейки матки	3 (8,8%)	5 (19,2%)	0,214
РМЖ	2 (5,9%)	2 (7,7%)	0,586

Таблица 1 / Table 1

Исходные клинико-антропометрические характеристики пациенток

Baseline clinical and anthropometric characteristics of patients

Параметр	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 26)	p
Возраст, лет	37,9 ± 7,8	39,1 ± 8,1	0,609
Рост, см	166,5 ± 5,9	165,3 ± 3,9	0,396
Вес, кг	66,0 ± 11,7	69,9 ± 17,4	0,320
Индекс массы тела, кг/м ²	23,9 ± 4,2	25,5 ± 6,0	0,223

Таблица 3 / Table 3

Количество приливов исходно и через 15 нед терапии в исследуемых группах женщин с ятрогенной менопаузой, имеющих в анамнезе ЗНО органов репродуктивной системы, Ме (Q₁–Q₃)

Baseline number of hot flushes and number of hot flushes after 15 weeks of therapy in study groups of women with iatrogenic menopause, Me (Q₁–Q₃)

Срок исследования	Подгруппа 1а (n = 23)	Подгруппа 1б (n = 11)	Группа 2 (n = 26)	p*
До терапии	15 (10–23,75)	12 (8,5–32,5)	10 (7,25–20,00)	0,682 $p_{1a-1b} = 0,548$ $p_{1a-2} = 0,154$ $p_{1b-2} = 0,535$
Через 15 нед терапии	1 (0–4,5) $p = 0,0001^*$	8 (5–20) $p = 0,125^*$	8,5 (3–15) $p = 0,518^*$	0,002 $p_{1a-1b} = 0,001$ $p_{1a-2} = 0,001$ $p_{1b-2} = 0,254$

*По сравнению с показателем до терапии.

*Vs. pre-therapy values.

сопоставимы по показателям шкалы КС Грина (табл. 4). В подгруппе 1а через 15 нед терапии установлено значимое снижение выраженности КС, симптомов тревоги и депрессии, улучшение соматических проявлений, снижение тяжести

Таблица 4 / Table 4

Оценка КС по шкале Грина исходно и через 15 нед терапии у женщин с ятрогенной менопаузой, имеющих в анамнезе ЗНО органов репродуктивной системы, Ме (Q_1 – Q_3)
Baseline Greene Climacteric Scale and Greene Climacteric Scale after 15 weeks of therapy in women with iatrogenic menopause, Me (Q_1 – Q_3)

КС	Подгруппа 1а (n = 23)	Подгруппа 1б (n = 11)	Группа 2 (n = 26)	p*
<i>До терапии</i>				
Тревога	8 (7–9)	7 (5–12)	6 (4–7,5)	0,548 $p_{1a-16} = 0,245$ $p_{1a-2} = 0,542$ $p_{16-2} = 0,345$
Депрессия	7 (5–11)	7 (5–8)	5 (3–7)	0,154 $p_{1a-16} = 0,542$ $p_{1a-2} = 0,541$ $p_{16-2} = 0,654$
Соматические проявления	6 (4–9)	5 (3–6)	4 (2–6)	0,548 $p_{1a-16} = 0,245$ $p_{1a-2} = 0,215$ $p_{16-2} = 0,345$
Вазомоторный статус	5 (4–5)	5 (3–6)	4 (2–5)	0,157 $p_{1a-16} = 0,245$ $p_{1a-2} = 0,214$ $p_{16-2} = 0,645$
Потеря интереса к сексу	2 (0–3)	2 (0,75–3)	2 (0,5–2)	0,543 $p_{1a-16} = 0,354$ $p_{1a-2} = 0,324$ $p_{16-2} = 0,542$
Сумма баллов	25 (20–31)	24,5 (15,75–34,25)	22 (18–27,5)	0,237 $p_{1a-16} = 0,582$ $p_{1a-2} = 0,634$ $p_{16-2} = 0,245$
<i>Через 15 нед терапии</i>				
Тревога	2 (1–4) $p < 0,0001^*$	6 (5–9) $p = 0,047^*$	5 (3–7) $p = 0,168^*$	0,007 $p_{1a-16} = 0,005$ $p_{1a-2} = 0,015$ $p_{16-2} = 0,154$
Депрессия	1 (1–3) $p < 0,0001^*$	5 (3–7) $p = 0,063^*$	4 (2–7) $p = 0,026^*$	0,006 $p_{1a-16} = 0,005$ $p_{1a-2} = 0,015$ $p_{16-2} = 0,245$
Соматические проявления	2 (1–4) $p < 0,0001^*$	3 (2–6) $p = 0,320^*$	4 (2–6) $p = 0,278^*$	0,051 $p_{1a-16} = 0,125$ $p_{1a-2} = 0,097$ $p_{16-2} = 0,542$
Вазомоторный статус	1,5 (0–2) $p < 0,0001^*$	3 (2–4) $p = 0,059^*$	3 (1–4) $p = 0,090^*$	0,007 $p_{1a-16} = 0,016$ $p_{1a-2} = 0,015$ $p_{16-2} = 0,421$
Потеря интереса к сексу	1 (0–2) $p = 0,003^*$	1,5 (0,75–2,25) $p = 0,504^*$	1 (0–2) $p = 0,083^*$	0,257 $p_{1a-16} = 0,442$ $p_{1a-2} = 0,345$ $p_{16-2} = 0,542$
Сумма баллов	13 (10,5–23,5) $p < 0,0001^*$	22 (13,5–25,25) $p = 0,035^*$	18 (10–24) $p = 0,030^*$	0,004 $p_{1a-16} = 0,002$ $p_{1a-2} = 0,012$ $p_{16-2} = 0,045$

*По сравнению с показателем до терапии.

*Vs. pre-therapy values.

вазомоторных симптомов, улучшение либидо. Для пациенток подгруппы 1б характерно достоверное снижение выраженности КС и тревожного компонента. Пациентки группы 2 отметили значимое снижение выраженности КС и депрессии. При межгрупповом сравнении наиболее выраженный эффект на КС, симптомы тревоги, депрессии и тяжести вазомоторных симптомов был выявлен в подгруппе 1а по сравнению с подгруппой 1б и группой 2.

Оценку качества жизни проводили по опроснику SF-36, который включает в себя оценку физического и психологического компонентов здоровья. Физический компонент здоровья был оценен по следующим параметрам: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли и общее состояние здоровья. Психологический компонент

здоровья складывается из таких параметров, как жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и психическое здоровье.

До начала терапии физический и психологический компоненты здоровья в группах сравнения были сопоставимы (табл. 5). В процессе лечения отмечено значимое улучшение физического компонента здоровья у пациенток группы 2, психологического компонента здоровья — в подгруппе 1а через 15 нед терапии. В то же время у пациенток подгруппы 1б этот показатель качества жизни в результате лечения практически не изменился.

Индекс выраженности бессонницы исходно был сопоставим в группах сравнения (табл. 6). Через 15 нед лечения у пациенток подгруппы 1а индекс выраженности

Таблица 5 / Table 5

Оценка по опроснику SF-36 «Оценка качества жизни» исходно и через 15 нед терапии у женщин с ятрогенной менопаузой, имеющих в анамнезе ЗНО органов репродуктивной системы, Me (Q₁–Q₃)
Baseline Quality of Life Questionnaire values and Quality of Life Questionnaire values after 15 weeks of therapy in women with iatrogenic menopause, Me (Q₁–Q₃)

Компонент здоровья	Подгруппа 1а (n = 23)	Подгруппа 1б (n = 11)	Группа 2 (n = 26)	p*
<i>До терапии</i>				
Физический	47,5 (41,66–50,54)	42 (36,6–53,8)	40,9 (32,7–45,1)	0,111 p _{1а-1б} = 0,153 p _{1а-2} = 0,124 p _{1б-2} = 0,965
Психологический	32,1 (26,8–40,9)	28,5 (23,6–37,3)	44,1 (44,1–52,6)	0,131 p _{1а-1б} = 0,453 p _{1а-2} = 0,245 p _{1б-2} = 0,421
<i>Через 15 нед терапии</i>				
Физический	51,6 (43,7–55,6) p = 0,055*	43,1 (39,3–53,3) p = 0,346*	45,8 (42,8–52,6) p = 0,004*	0,387 p _{1а-1б} = 0,351 p _{1а-2} = 0,542 p _{1б-2} = 0,546
Психологический	53 (49–57,1) p < 0,0001*	39,1 (26,2–54,3) p = 0,365*	46,9 (40,2–54,3) p = 0,520*	0,025 p _{1а-1б} = 0,011 p _{1а-2} = 0,198 p _{1б-2} = 0,128

*По сравнению с показателем до терапии.

*Vs. pre-therapy values.

Таблица 6 / Table 6

Индекс выраженности бессонницы, Me (Q₁–Q₃)
Insomnia Severity Index, Me (Q₁–Q₃)

Срок исследования	Подгруппа 1а (n = 23)	Подгруппа 1б (n = 11)	Группа 2 (n = 26)	p*
До терапии	16 (12–17)	15 (11–18)	14 (6,5–16,5)	0,282 p _{1а-1б} = 0,215 p _{1а-2} = 0,245 p _{1б-2} = 0,354
Через 15 нед терапии	5 (1–8) p < 0,0001**	10 (7,5–6,5) p = 0,210**	10,5 (3–15,75) p = 0,332**	0,079 p _{1а-1б} = 0,152 p _{1а-2} = 0,124 p _{1б-2} = 0,249

*По сравнению с показателем до терапии.

*Vs. pre-therapy values.

бессонницы значительно снизился, тогда как у пациенток подгруппы 1б и группы 2 он снижался незначимо.

Нежелательными явлениями на фоне терапии эсциталопрамом были головная боль — 3 (8,8%) и яркие сновидения — 1 (2,9%), которые нивелировались к 2–3-й неделе терапии. Пациентки, получающие BNO1055, отмечали тошноту — 3 (11,5%), которая проходила в течение 1 нед.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании установлено, что у пациенток репродуктивного возраста с ятрогенной менопаузой, имеющих ЗНО органов репродуктивной системы, эффективной дозой эсциталопрама для коррекции КС является 10 мг/с. Использование эсциталопрама в дозе 10 мг/с в течение 15 нед ассоциировано со снижением выраженности КС, количества и тяжести приливов, улучшением соматических показателей, улучшением качества жизни за счет психологического компонента здоровья, психоэмоционального состояния и сна. В исследовании E.W. Freeman и соавт. также показано, что терапия эсциталопрамом в дозе 10–20 мг/с ассоциирована со значительным снижением частоты приливов ($p = 0,004$) и их тяжести ($p = 0,003$) [17]. K.E. Ensrud и соавт. также выявлено снижение количества и тяжести вазомоторных симптомов, что, в свою очередь, было связано с улучшением сна ($p < 0,001$) [18]. При анализе полученных данных мы оценили эффективность терапии эсциталопрамом по его влиянию на вазомоторные симптомы в группе 2. Нам удалось установить, что увеличение дозировки эсциталопрама до 20 мг/с не оказало значимого влияния на вазомоторные симптомы у 67% пациенток, что может быть ассоциировано с генетическими особенностями пациенток, в том числе полиморфизмом гена *ABCB1*, который является АТФ-зависимым мембранным транспортером и участвует в выведении из клетки лекарственных препаратов. Такое же предположение было выдвинуто A.B. Singh и соавт., показавшими, что однонуклеотидные полиморфизмы в *rs1045642 ABCB1* могут влиять на биодоступность эсциталопрама, что может объяснить индивидуальный ответ пациенток на различные дозировки эсциталопрама [19]. В связи с этим можно сделать вывод, что если через 3 нед приема эсциталопрама снижение количества и тяжести вазомоторных симптомов составляет менее 50%, то необходимо увеличить дозировку препарата вдвое и провести оценку эффективности через 2 нед терапии, и в случае его неэффективности решить вопрос о смене лекарственного средства.

В нашем исследовании терапия лекарственным препаратом BNO 1055 в дозе 6,5 мг/сут привела к значимому снижению выраженности КС и тяжести приливов, снижению тревожного компонента, а также повышению качества жизни за счет физического компонента здоровья. В исследовании C. Wang и др. было также показано достоверное снижение выраженности КС при использовании ЦК у больных РМЖ, получающих эндокринную терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона [20]. В метаанализе 2023 г., включающем более 2000 женщин, установлено, что использование экстракта ЦК было ассоциировано со значительным снижением тяжести КС (95% ДИ 0,283–0,867; $p < 0,001$), в том числе снижением вазомоторных проявлений (95% ДИ 0,107–0,524; $p = 0,003$) и улучшением соматического состояния пациенток (95% ДИ 0,165–0,670; $p = 0,001$). При этом ЦК не оказывала существенного влияния на симптомы тревоги и депрессии, в отличие от результатов нашего исследования, где было получено достоверное снижение выраженности тревожного компонента [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с гормонально-зависимыми ЗНО с целью улучшения качества их жизни, лечения КС, коррекции психоэмоционального состояния и улучшения сна показана негормональная терапия антидепрессантом эсциталопрамом из группы СИОЗС либо растительным лекарственным препаратом из экстракта ЦК.

На основании полученных результатов можно сделать вывод об эффективности и хорошей переносимости негормональной терапии эсциталопрамом и экстрактом ЦК проявлений КС у пациенток с ЗНО. Терапия эсциталопрамом способствовала значительному повышению качества жизни пациенток за счет клинически значимого улучшения психологического компонента здоровья и снижения тяжести КС. Эсциталопрам оказал положительный эффект на все компоненты КС: вазомоторные, психоэмоциональные, соматические и сексуальные. Терапия лекарственным препаратом ЦК была ассоциирована с достоверным улучшением качества жизни за счет физического компонента здоровья и значимого снижения выраженности КС за счет преимущественного воздействия на вазомоторные симптомы и тревогу. Учитывая вышесказанное, подбор лекарственной терапии КС у пациенток с ЗНО органов репродуктивной системы должен носить персонализированный характер с учетом индивидуальных потребностей пациентки.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Шабалова О.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Юренева С.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Гарданова Ж.Р., Ермакова Е.И. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала; Хохлова С.В. — разработка дизайна исследования.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Shabalova, O.V. — study design, patient selection, examination and management, clinical material collection, thematic publications reviewing, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article; Yureneva, S.V. — study design, patient selection, examination and management, clinical material collection, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Gardanova, Zh.R., Ermakova, E.I. — study design, patient selection, examination and management, clinical material collection; Khokhlova, S.V. — study design.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Проведение исследования было рассмотрено и одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

The study was reviewed and approved by the biomedical research ethics commission V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine.

Об авторах / About the authors

Шабалова Ольга Валерьевна / Shabalova, O.V. — аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4016-7660. <https://orcid.org/0000-0001-5957-4584>. E-mail: olga.shabalova93@gmail.com

Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3623-9149. <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>. E-mail: syureneva@gmail.com

Гарданова Жанна Робертовна / Gardanova, Zh.R. — д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; зав. кафедрой психотерапии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2941-7620. <https://orcid.org/0000-0002-9796-0846>. E-mail: zanna7777@inbox.ru

Ермакова Елена Ивановна / Ermakova, E.I. — к. м. н., отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4240-6601. <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>. E-mail: ermakova.health@mail.ru

Хохлова Светлана Викторовна / Khokhlova, S.V. — д. м. н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 6009-4616. <https://orcid.org/0000-0002-4121-7228>. E-mail: svkhokhlova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.; 2022. 252 с. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)* / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova (eds.). Moscow; 2022. 252 p. (in Russian)
2. Marino J.L., Saunders C.M., Emery L.I. et al. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause*. 2014;21(3):267–724. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182976f46
3. Carter J., Stabile C., Gunn A., Sonoda Y. The physical consequences of gynecologic cancer surgery and their impact on sexual, emotional, and quality of life issues. *J. Sex. Med.* 2013;10(Suppl 1):21–34. DOI: 10.1111/jsm.12002
4. Murphy C.C., Bartholomew L.K., Carpentier M.Y. et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012;134(2):459–478. DOI: 10.1007/s10549-012-2114-5
5. Hershman D.L., Shao T., Kushi L.H. et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011;126(2):529–537. DOI: 10.1007/s10549-010-1132-4
6. Drugs for menopausal symptoms. *Med. Lett. Drugs Ther.* 2020;62(1604):124–128.
7. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». М.; 2021. *Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Menopause and climacteric condition in women"*. Moscow; 2021. (in Russian)
8. Azizi M., Khani S., Kamali M., Elyasi F. The efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review of clinical trials. *Iran J. Med. Sci.* 2022;47(3):173–93. DOI: 10.30476/ijms.2020.87687.1817
9. Orleans R.J., Li L., Kim M.-J. et al. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flushes. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(19):1777–1779. DOI: 10.1056/NEJMp1402080
10. Caan B., LaCroix A.Z., Joffe H. et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. *Menopause*. 2015;22(6):607–615. DOI: 10.1097/GME.0000000000000364
11. Haque R., Shi J., Schottinger J.E. et al. Tamoxifen and antidepressant drug interaction among a cohort of 16 887 breast cancer survivors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016;108(3):1–8. DOI: 10.1093/jnci/djv337
12. Shams T., Firwana B., Habib F. et al. 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
13. Mohapatra S., Iqbal A., Ansari M.J. et al. Benefits of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for women health: an up-close and in-depth review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):278. DOI: 10.3390/ph15030278
14. Greene J.G. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas*. 2008;61(1–2):78–84. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.09.011
15. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 health survey manual & interpretation guide. Boston; 1993.
16. Bastien C.H., Vallières A., Morin C.M. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297–307. DOI: 10.1016/s1389-9457(00)00065-4
17. Freeman E.W., Guthrie K.A., Caan B. et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(3):267–274. DOI: 10.1001/jama.2010.2016
18. Ensrud K.E., Joffe H., Guthrie K.A. et al. Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2012;19(8):848–855. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182476099
19. Singh A.B., Bousman C.A., Ng C.H. et al. ABCB1 polymorphism predicts escitalopram dose needed for remission in major depression. *Transl. Psychiatry*. 2012;2(11):e198. DOI: 10.1038/tp.2012.115
20. Wang C., Huang Q., Liang C.-L. et al. Effect of cimicifuga racemosa on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer. *J. Ethnopharmacol.* 2019;238:111840. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111840
21. Sadahiro R., Matsuoka L.N., Zeng B.-S. et al. Black cohosh extracts in women with menopausal symptoms: an updated pairwise meta-analysis. *Menopause*. 2023;30(7):766–773. DOI: 10.1097/GME.0000000000002196

Поступила / Received: 09.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 10.07.2023