

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Н. П. Лапочкина^{1*}, доктор медицинских наук,
А. В. Маташева²,
Е. А. Крупенина³

¹ ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России,

² ГУ «Главный клинический военный госпиталь» ФСБ России, 143041, Россия, Московская обл., Одинцовский р-н, г. Голицино, Можайское шос., д. 48.

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5

РЕЗЮМЕ *Цель* – оценить эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в коррекции психовегетативных нарушений у женщин с климактерическим синдромом.

Материал и методы. Обследованы 69 женщин в возрасте 45–55 лет с климактерическим синдромом различной степени тяжести, из них 36 пациенток получали пароксетин (рексетин) в дозе 20 мг в сутки, поскольку заместительная гормональная терапия была противопоказана; а 33 женщины – заместительную гормональную терапию трансдермальным эстрадиолом (дивигель) в дозе 1 мг в сутки. Выполнено комплексное обследование. Психосоматические, соматические, вазомоторные и сексуальные проявления климактерических симптомов у женщин оценены по шкале Грина (Green Climacteric Scale – GCS). Оценку показателей осуществляли до начала лечения, спустя один и три месяца.

Результаты. Высокая эффективность в лечении приливов при климактерическом синдроме получена при использовании как пароксетина, так и заместительной гормональной терапии, однако полное исчезновение приливов статистически значимо чаще происходило при гормональной терапии, а у пациенток, принимавших пароксетин, эффект чаще был частичный в виде уменьшения частоты и интенсивности приливов, улучшения общего самочувствия. У 4 больных отсутствовал эффект от проводимого лечения пароксетином. Через 1 и 3 месяца приема пароксетина уменьшалось психозмоциональное напряжение, снижалась тревожность и выраженность депрессивного состояния, соматических, вегетативных и сексуальных расстройств. Однако аналогичные эффекты эстрадиола были статистически значимо выше, чем пароксетина. *Выводы.* Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина у женщин с климактерическим синдромом уменьшают выраженность психовегетативных нарушений и могут быть назначены при наличии противопоказаний к заместительной гормонотерапии.

Ключевые слова: перименопауза, менопауза, приливы, заместительная гормональная терапия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, психовегетативные нарушения.

* Ответственный за переписку (corresponding author): lapochkina_n@mail.ru

Климактерический синдром, являясь одним из наиболее частых состояний, возникающих в период перименопаузы и значительно ухудшающих качество жизни женщин, представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем. Частота климактерического синдрома, по данным разных авторов, варьирует от 2 до 60% и коррелирует с возрастом и длительностью постменопаузы. Так, в пременопаузе она составляет 20–30%, после наступления менопаузы – 35–60%, снижаясь в течение 25 лет после нее до 2–3% [7, 8, 11, 16]. В связи с напряженным ритмом жизни современных женщин климактерический синдром у них имеет тенденцию к длительному течению и почти у каждой второй женщины продолжается дольше 15 лет после наступления менопаузы. Все чаще выявляются его тяжелые и

среднетяжелые формы, значительно снижающие работоспособность и ухудшающие качество жизни [2, 6, 9, 12].

В последние годы «золотым стандартом» в лечении климактерического синдрома по праву считают заместительную гормональную терапию, эффективность которой достаточно высока [5, 14]. Тем не менее известно, что абсолютно все гормональные препараты имеют внушительный перечень противопоказаний и побочных эффектов. Пациенткам с наличием в анамнезе или семейном анамнезе рака эндометрия, рака молочной железы часто рекомендуют избегать использования гормональных препаратов. Атеросклероз, гипертоническая болезнь, доброкачественные опухоли матки и придатков матки, молочных желез, тромбозы и тромбоземболии

являются противопоказанием для назначения заместительной гормональной терапии. Сознательный отказ женщины от их применения также может быть мотивирован материально-финансовыми проблемами, страхом перед онкологическими заболеваниями, увеличением массы тела, возможностью появления нерегулярных маточных кровотечений [10]. Таким образом, большой интерес сейчас вызывает возможность применения негормональных лекарственных средств, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин и др.). Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования эффектов пароксетина показали его высокую активность по сравнению с другими средствами этой группы: его применение значительно снижает частоту и силу приливов [3, 4]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина широко используются в настоящее время в лечении депрессий периода перименопаузы, причем их эффективность равна эффективности трициклических антидепрессантов, однако благодаря селективному действию на рецепторы они лучше переносятся пациентами [1, 13, 15].

Цель исследования – оценить эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в коррекции психовегетативных нарушений у женщин с климактерическим синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи были обследованы 69 женщин в возрасте 45–55 лет с климактерическим синдромом различной степени тяжести без выраженной экстрагенитальной патологии. Собран анамнез, выполнены объективное и гинекологическое обследование, клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, кольпоскопия, оценка гормонального статуса, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, УЗИ молочных желез и/или маммография, рентгенография органов грудной клетки, исследованы цитологические мазки с зоны трансформации шейки матки. По показаниям пациентов консультировали невропатолог, терапевт, при необходимости – психиатр. Консультация психиатра проводилась после получения от пациентки письменного информированного согласия. Психосоматические, соматические, вазомоторные и сексуальные проявления климактерических симптомов оценены по шкале Грина (Green Climacteric Scale – GCS) [10].

Первую (основную) группу составили 36 пациенток, которые получали для терапии климактери-

ческого синдрома препарат группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина пароксетин (рексетин) в дозе 20 мг в сутки, поскольку заместительная гормональная терапия была противопоказана, вторую (контрольную) группу – 33 женщины, которым назначалась общепринятая заместительная гормональная терапия трансдермальным эстрадиолом (дивигель) в дозе 1 мг в сутки. Гель наносили 1 раз в сутки на чистую кожу нижней части передней стенки живота, поясничной области либо поочередно на правую или левую ягодицы, ежедневно чередуя места нанесения. Каждую пациентку знакомили с правилами приема препаратов и возможными побочными эффектами. Лечение проводилось в течение 12 недель.

Оценку клинко-инструментальных и лабораторных показателей осуществляли до начала выполнения комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, затем спустя один и три месяца.

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи пакета программ Statistica for Windows 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки имели высшее (1-я группа – 58,3%; 2-я – 57,6%, $p > 0,05$) или среднее (41,7 и 42,4% соответственно, $p > 0,05$) образование. Большинство обследованных были замужем (66,6 и 78,8%, $p > 0,05$), разведенными были 27,8 и 18,2% соответственно ($p < 0,001$). У каждой пятой пациентки был неблагоприятный микроклимат в семье (19,4 и 21,2%, $p > 0,05$).

У обследованных обеих групп наблюдались заболевания сердечно-сосудистой системы (38,89 и 30,4%, $p > 0,05$), артериальная гипертензия 1–2 стадии (36,1 и 45,5%, $p > 0,05$), патология желудочно-кишечного тракта (22,2 и 42,4%, $p > 0,05$), печени и желчевыводящих протоков (33,33 и 22,2%, $p > 0,05$), метаболические нарушения (19,4 и 30,3%, $p > 0,05$).

Менструальная функция всех женщин не имела особенностей. Репродуктивная функция в обеих группах статистически значимо не отличалась по количеству беременностей (1-я группа – $3,8 \pm 1,4$; 2-я – $3,6 \pm 1,2$, $p > 0,05$), родов ($1,8 \pm 0,4$ и $1,9 \pm 0,5$, $p > 0,05$), выполненных искусственных абортов ($2,3 \pm 0,9$ и $2,1 \pm 0,6$, $p > 0,05$).

Большинство пациенток были прооперированы по поводу опухоли матки и яичников (1-я группа – 50%, 2-я – 75,8%, $p < 0,05$) с придатками (19,4 и 15,2% соответственно, $p > 0,05$) или без них (30,6 и 60,6%, $p > 0,05$).

Средняя продолжительность климактерического синдрома у обследованных составила в 1-й группе $2,3 \pm 1,2$ года, во 2-й – $2,1 \pm 1,4$ года ($p > 0,05$). Одним из ведущих проявлений климактерического синдрома у женщин обеих групп были приливы (в 1-й группе – у 86,1%, во 2-й – 81,8%, $p > 0,05$), преимущественно средней (19,5 и 9,1% соответственно, $p < 0,05$) и тяжелой степени (66,6 и 72,7%, $p > 0,05$). По шкале Грина у пациенток преобладало психоэмоциональное напряжение: оценка по шкале психических симптомов составила $15,2 \pm 1,3$ и $9,7 \pm 1,4$ балла в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,05$), по шкале тревоги – $6,7 \pm 0,7$ и $6,1 \pm 0,8$ балла ($p > 0,05$), по шкале депрессии – $6,7 \pm 0,7$ и $3,6 \pm 0,8$ балла ($p < 0,001$). Также высоким был уровень вегетативных расстройств ($4,0 \pm 0,4$ и $4,5 \pm 0,5$ балла, $p > 0,05$) и частота снижения сексуальной функции (44,4 и 51,5%, $p > 0,05$).

Динамика выраженности приливов отражена в таблице 1.

Лечение приливов при климактерическом синдроме было высокоэффективным при использовании как пароксетина, так и заместительной гормональной терапии (75 и 81,8% соответственно, $p > 0,05$). Полный клинический эффект в виде исчезновения приливов статистически значимо чаще был достигнут у женщин, получавших заместительную гормональную терапию (69,7% во 2-й группе и 36,1% в 1-й, $p < 0,05$), а частичный – в виде уменьшения частоты и интенсивности приливов, улучшения общего самочувствия – у пациенток, принимавших пароксетин (38,89% в 1-й группе и 12,12% во 2-й, $p < 0,05$). У 11,11% больных с климактерическим синдромом отсутствовал эффект от проводимого лечения пароксетином ($p < 0,05$).

Таблица 1. Динамика степени тяжести приливов у обследуемых женщин

Степень тяжести	Группы	До лечения		Через 1 месяц		Через 3 месяца	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отсутствие приливов и потливости	1-я (n = 36)	5	13,9	6	16,7	18	50,0*
	2-я (n = 33)	6	18,2	13	39,4	29	87,9**
1-я степень	1-я (n = 36)	–	–	1	2,8	5	13,9
	2-я (n = 33)	–	–	–	–	–	–
2-я степень	1-я (n = 36)	7	19,5	13	36,1*	9	25,0*
	2-я (n = 33)	3	9,1	10	32,3*	4	12,1
3-я степень	1-я (n = 36)	24	66,6	16	44,4*	4	11,1*
	2-я (n = 33)	24	72,7	10	30,3*	–	–

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с показателями до лечения; # – по сравнению с показателями 1-й группы.

Таблица 2. Динамика выраженности климактерических симптомов по шкале Грина

Симптомы	Группы	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца
Психические симптомы	1-я (n = 36)	$15,2 \pm 1,3$	$11,5 \pm 1,2^*$	$7,1 \pm 1,2^*$
	2-я (n = 33)	$9,7 \pm 1,4^{\#}$	$6,1 \pm 0,9^{**}$	$2,6 \pm 0,4^{**}$
Тревога	1-я (n = 36)	$8,6 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,6^*$	$4,0 \pm 0,7^*$
	2-я (n = 33)	$6,1 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,6^{**}$	$1,6 \pm 0,2^{**}$
Депрессия	1-я (n = 36)	$6,7 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,5^*$
	2-я (n = 33)	$3,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,4^{**}$	$1,0 \pm 0,2^{**}$
Соматические	1-я (n = 36)	$6,9 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,6^*$
	2-я (n = 33)	$4,0 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,4^{**}$	$1,6 \pm 0,3^{**}$
Вегетативные	1-я (n = 36)	$4,0 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,3^*$	$1,3 \pm 0,3^*$
	2-я (n = 33)	$4,5 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2^{**}$
Сексуальные	1-я (n = 36)	$1,1 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2^*$
	2-я (n = 33)	$1,4 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,1^*$

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с показателями до лечения; # – по сравнению с показателями 1-й группы.

Выраженность климактерического синдрома по шкале Грина у женщин после лечения пароксетином (1-я группа) и заместительной гормональной терапии (2-я группа) отражены в таблице 2.

Через 1 и 3 месяца лечения у больных с климактерическим синдромом, получавших пароксетин, отмечался статистически значимый выраженный клинический эффект в виде уменьшения психоэмоционального напряжения, снижения тревожности и депрессивного состояния, уменьшения соматических, вегетативных и сексуальных расстройств. Однако эффект лечения 17 β -эстрадиолом был статистически значимо выше, чем при приеме пароксетина (см. табл. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Астенические состояния : пособие для врачей / М. М. Одинак [и др.]. – СПб. : Военно-медицинская академия, 2003. – 61 с.
2. Балан, В. Е. Эпидемиология климактерических расстройств у женщин Москвы / В. Е. Балан, Н. А. Елисеева // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 3. – С. 49–50.
3. Мосолов, С. П. Клиническое применение антидепрессантов / С. П. Мосолов. – СПб. : Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
4. Мочалова, Е. М. Статистический анализ состояния и рациональная коррекция психоэмоциональных расстройств у женщин в климактерическом периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 05.13.01 / Мочалова Екатерина Михайловна. – Воронеж, 2004. – 24 с.
5. Сметник, В. П. Альтернативные пути коррекции климактерических расстройств / В. П. Сметник, С. Н. Карелина // Климактерий. – 2004. – № 4. – С. 3–6.
6. Сравнительная клинко-гормональная характеристика состояния здоровья и качество жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой [Электронный ресурс] / Т. И. Рубченко [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 3. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/8690311.htm> (дата обращения: 12.12.2015).
7. Хашаева Т. Х. Климактерический синдром у многодетных женщин : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Хашаева Тамара Хаджимурадовна. – М., 1991. – 48 с.
8. Arpels, J. C. The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause: A hypothesis and review of supporting data / J. C. Arpels // J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 41 (9). – P. 633–639.
9. Depression, quality of life (QoL) and will to live of community-dwelling postmenopausal women in three Asian countries: Korea, China and Japan / K. Ina [et al.] // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2010. – May 31.
10. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression / M. Bloch [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 924–930.
11. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women / J. A. Perez, F. C. Garcia, S. Palacios, M. Perez // Maturitas. – 2009. – Vol. 62 (1). – P. 30–36.
12. Factors related to quality of life in post-menopause / D. R. de Lorenzi [et al.] // Revista da Associa Medica Brasileira. – 2006. – Vol. 52 (5). – P. 312–317.
13. Greene, J. G. Constructing a standard climacteric scale / J. G. Greene // Maturitas. – 1998. – Vol. 29. – P. 25–31.
14. Rubig, A. Drospirenon: a new cardiovascular – active progestin with antiandrogenic and antiandrogenic properties / A. Rubig // Climacteric. – 2003. – Vol. 6, № 3. – P. 49–54.
15. Soares, C. N. Practical strategies for diagnosing and treating depression in women: menopausal transition / C. N. Soares // J. Clin. Psychiatry. – 2008. – Vol. 69 (10). – P. 30.
16. The frequency of depression and menopause-related symptoms in postmenopausal women living in a province in Eastern Turkey, and the factors that affect depressive status / S. E. Deveci [et al.] // Med. Sci Monit. – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 40–47.

ВЫВОДЫ

Сравнительная оценка динамики показателей климактерических симптомов выявила выраженную клиническую эффективность пароксетина в виде снижения тяжести приливов, тревоги, уменьшения выраженности проявлений депрессии у женщин с климактерическим синдромом и противопоказаниями к заместительной гормонотерапии. Однако аналогичные эффекты заместительной гормональной терапии были более выраженными, что по-прежнему позволяет считать ее «золотым стандартом» в лечении климактерического синдрома.

SELECTIVE INHIBITORS OF SEROTONIN REVERSE CAPTURE IN THE CORRECTION OF PSYCHO-VEGETATIVE DISORDERS IN WOMEN WITH CLIMACTERIC SYNDROME

N. P. Lapochkina, Doctor of Medical Science,
A. V. Matasheva,
E. A. Krupenina

ABSTRACT

Aim – to evaluate the efficacy of selective inhibitors of serotonin reverse capture in the correction of psycho-vegetative disorders in women with climacteric syndrome.

Materials and methods. 69 women aged 45–55 years with climacteric syndrome of various severity degree were examined; among them 36 patients took paroxetine (rexitin) in the dose of 20 mg per day because substitutive hormone therapy was contraindicative; and 33 women were administered substitutive hormone therapy by transdermal estradiol (divigel) in the dose of 1 mg daily. The treatment was conducted within 12 weeks. Complex examination was performed. Psycho-somatic, somatic, vasomotor and sexual manifestations of climacteric symptoms in women were evaluated by Green Climacteric Scale (GCS). These parameters were estimated before the treatment and one and three months after it.

Results. High efficacy in the treatment for hot flush in climacteric syndrome was obtained in the administration both paroxetine and that of substitutive hormone therapy but complete hot flush disappearance took place statistically frequently for certain in hormone therapy. Partial effect namely the decrease of hot flush frequency and intensity also general perceived well-being improvement took place in patients who were administered paroxetine. There was no effect of paroxetine therapy in 4 patients. It was demonstrated that psycho-emotional tension, anxiety and depression manifestation, somatic, vegetative and sexual disorders were decreased in 1 and 3 months of paroxetine intake. But analogous estradiol effects were proved to be statistically higher than those ones of paroxetine.

Conclusions. Selective inhibitors of serotonin reverse capture reduced the manifestation of psycho-vegetative disorders and may be administered in the presence of contradictions to substitutive hormone therapy in women with climacteric syndrome.

Key words: selective inhibitors of serotonin reverse capture, psycho-vegetative disorders, correction, hot flush, roxetine.