

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛАТОНИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Е. Усольцева**, кандидат медицинских наук  
Южно-Уральский государственный медицинский университет,  
Челябинск  
**E-mail:** elena-usoltseva@yandex.ru

*В результате исследования установлено, что терапия климактерического синдрома у женщин в перименопаузе мелатонином пролонгированного действия (2 мг/сут) на протяжении 2 мес эффективно купирует вегетосудистые симптомы, а также частоту и интенсивность приливов.*

**Ключевые слова:** гинекология, перименопауза, климактерический синдром, мелатонин, мелатонин пролонгированного действия (с контролируемым высвобождением).

Мелатонин (МТ) — гормон эпифиза — знаменует собой новую и многообещающую эру в современной медицине. МТ тесно связан с циркадным ритмом и циркадными *clock*-генами. Первым ученым, удостоенным Нобелевской премии (2015) за открытие и изучение роли *clock*-генов, был турецкий биохимик А. Sancar. Он доказал, что супрахиазматическое ядро гипоталамуса экспрессирует эти гены ритмично. Например, дневные изменения в *clock*-гене *per1* зависят от состояния шишковидной железы и секреции МТ. Аффинность естественного гормона МТ выше к рецепторам МТ1 (они преобладают в коже и центральной нервной системе), чем к МТ2 (анксиолитический эффект, нормализация сна). Период полувыведения эндогенного МТ — очень короткий (в среднем — 20–30 мин, максимум — 45 мин). Поэтому были созданы синтетические препараты МТ с контролируемым высвобождением и более продолжительным периодом полувыведения — до 3,5–4,0 ч (МТ пролонгированного действия). МТ с контролируемым высвобождением (Circadin®, Neurim, Израиль и Великобритания) получил одобрение ЕМА (Европейское медицинское агентство) как средство лечения бессонницы (в дозе 2 мг в день) у пациентов старше 55 лет. В исследовании, проведенном у пациентов с амиотрофическим латеральным склерозом, доказано, что даже доза 300 мг в день в течение 2 лет безопасна [1].

Наряду с МТ пролонгированного действия в России зарегистрированы препараты МТ немедленного высвобождения с суточной дозой 3 мг; период их полувыведения — достаточно короткий. Показаниями к их назначению являются десинхронизация, метеочувствительность, утомляемость, депрессия и нарушения сна.

МТ пролонгированного действия Циркадин (2 мг) — единственный лицензированный препарат, доступный в России. Циркадин предназначен для пациентов с первичной бессонницей в возрасте старше 55 лет, но более широко используется вне прямых рекомендаций (*off-label*) для коррекции нарушения сна, особенно в педиатрической практике [2].

К настоящему времени доказано наличие взаимосвязи между снижением синтеза МТ и наступлением менопаузы [3]. С помощью одномоментной магнитно-резонансной томографии у женщин выявлено достоверное снижение объема эпифиза на протяжении перименопаузального периода, что свидетельствует об участии эпифиза в угасании репродуктивной функции и наступлении менопаузы [4]. В исследовании, проведенном под руководством Л.И. Мальцевой, установлено, что МТ выступает как модулятор изменений, возникающих при развитии климактерических расстройств, влияя на гормональные, медиаторные и биохимические показатели организма женщины [5]. G. Bellipanni и соавт. в плацебоконтролируемом клиническом исследовании показали, что существует связь между сниженным ночным содержанием МТ в слюне и началом менопаузы, а прием женщинами в период перименопаузы и постменопаузы МТ в дозе 3 мг ежедневно в течение 6 мес ликвидирует гормональные и нейровегетативные расстройства, восстанавливает менструальный цикл и функцию щитовидной железы [6].

Что касается использования МТ пролонгированного действия *off-label*, в доступной литературе отсутствует информация о влиянии такого препарата МТ, как Циркадин, на климактерический синдром у женщин в перименопаузе, что и определило цель настоящего исследования — изучить эффективность применения МТ пролонгированного действия в лечении климактерического синдрома у женщин в перименопаузе.

Проведено проспективное клиническое лонгитудинальное исследование, критериями включения в которое являлись возраст женщин >45 лет; наличие климактерического синдрома в период менопаузального перехода или в постменопаузе; умение читать и писать на русском языке; письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали женщин старше 65 лет, получающих фитогормоны или менопаузальную гормональную терапию (МГТ), принимающих кортикостероиды, отказавшихся от участия в исследовании.

Обследованы 12 женщин в перименопаузе, у 5 из которых был период менопаузального перехода и у 7 — постменопауза, которая наступила у них в возрасте 51,3±3,1 года. Средний возраст обследованных — 53,8±7,7 года. Из анамнеза: менархе наступило в 13,2±1,7 года. У 8 (66,7%) пациенток менструальный цикл был нормальным, у 4 (33,3%) имелись нарушения. В среднем у каждой женщины было по 4 беременности (от 2 до 8), 1 роды (от 1 до 2), 2 аборта (0–6) и ни одного выкидыша.

Из гинекологических заболеваний в анамнезе на 1-м месте были патология шейки матки — у 8 (66,7%) и миома тела матки — у 6 (50,0%), на 2-м месте — заболевания молочных желез — у 7 (58,3%), из них у 1 — рак молочной железы после комплексного лечения; 3-е место заняли воспалительные заболевания органов малого таза — у 4 (33,3%), бесплодие, кисты яичников — у 3 (25%). Последнее место заняли гиперплазия эндометрия — у 2 (16,7%), аденомиоз — у 1 (8,3%).

В структуре соматических заболеваний у 7 (58,3%) женщин преобладал остеохондроз позвоночника, заболевания желудочно-кишечного тракта, у 6 (50%) — различные заболевания глаз, у 4 (33,3%) — сердечно-сосудистые заболевания, варикозная болезнь нижних конечностей, у 3 (25%) — гипертоническая болезнь, патология мочевыделительной системы, остеопороз. Эндокринные нарушения — заболева-

ния щитовидной железы – выявлены у 2 (16,7%) пациенток, у 1 (8,3%) – сахарный диабет. Переломы костей в анамнезе были у 3 (25%) женщин, при этом остеопения диагностирована у 1 (8,3%).

До лечения индекс массы тела соответствовал норме ( $22,9 \pm 7,8$  кг/м<sup>2</sup>), средняя масса тела составила  $68,0 \pm 13,4$  кг. Отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) также было нормальным –  $0,79 \pm 0,08$ . За последние несколько лет пациентки отмечали изменения массы тела в среднем на 1,5 (от -3 до +10) кг.

Все женщины получали 2 мг МТ пролонгированного действия (препарат Циркадин) внутрь за 1 ч до сна в течение 2 мес. Из исследования были исключены 2 пациентки в связи с появлением у одной выраженной сонливости и чувства «разбитости» по утрам (4 дня лечения), а у другой – отеков лица,

верхних и нижних конечностей (3 дня лечения). После отмены препарата все перечисленные симптомы исчезли.

Обследование проводили двукратно – до лечения и через 2 мес терапии. Применялся клинико-анамнестический метод. Степень тяжести климактерического синдрома оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана. Дополнительно автором предложено использование визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для определения выраженности таких симптомов, как приливы и потливость (цена деления – 0,5; 0 баллов – полное отсутствие симптомов, 10 баллов – наиболее выраженные проявления).

При статистическом анализе использовали руссифицированную версию Statistica 6.0. Признаки с нормальным распределением описывали как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), а при отличном от нормального распределения – как медиану и интерквартильный размах ( $Me$ , от 25-го до 75-го перцентиля). При сравнении результатов лечения с исходным состоянием пациенток применяли непараметрический метод для связанных групп (тест Уилкоксона); нулевая гипотеза отклонялась при  $p < 0,05$ .

У всех 12 пациенток диагностирован климактерический синдром легкой степени, ММИ –  $23,8 \pm 10,3$  балла (рис. 1). У 2 (16,7%) пациенток выявлен менопаузальный метаболический синдром и у 2 – генитоуринарный менопаузальный синдром.

Уровень половых гормонов в сыворотке крови свидетельствовал также о гипоэстрогении: фолликулостимулирующий гормон –  $54,98$  ( $17,43-60,28$ ) мМЕ/мл, лютеинизирующий гормон –  $24,85$  ( $21,18-26,88$ ) мМЕ/мл, эстрадиол –  $37$  ( $37-73$ ) пмоль/л. Концентрация остальных гормонов крови была в пределах нормы: тестостерон –  $1,02$  ( $0,61-1,33$ ) нмоль/л, пролактин –  $224,44$  ( $130,29-315,15$ ) мЕД/л.

При лечении женщин МТ пролонгированного действия в дозе 2 мг/сут через 2 мес установлено снижение ММИ до  $14,4 \pm 5,5$  балла ( $p=0,005$ ). Компоненты ММИ претерпели неоднородные изменения: так, выраженность вегетососудистых симптомов снизилась с  $13,7 \pm 6,2$  до  $6,5 \pm 2,9$  балла ( $p=0,009$ ). Остальные симптомы имели тенденцию к снижению: психоэмоциональные – с  $7,2 \pm 4,5$  до  $5,5 \pm 2,5$  балла ( $p=0,124$ ), обменно-эндокринные – с  $2,9 \pm 2,0$  до  $2,4 \pm 1,9$  балла ( $p=0,173$ ). Однако при анализе суммы психоэмоциональных и обменно-эндокринных симптомов установлена их статистически значимая редукция –  $10,2 \pm 5,2$  против  $7,9 \pm 3,9$  балла ( $p=0,038$ ).

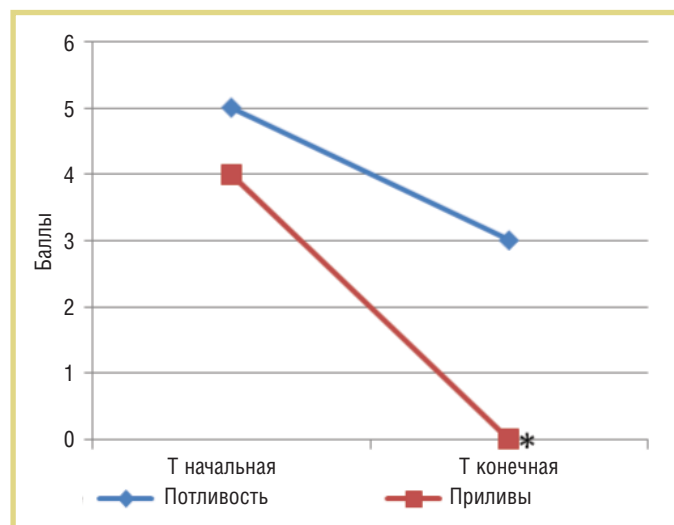
Анализ отдельных симптомов, по данным ВАШ, на фоне лечения выявил весьма интересные данные. Так, потливость имела тенденцию к уменьшению через 2 мес терапии с 5 (3–8) до 3 (2–4) баллов ( $p=0,069$ ). С другой стороны, выраженность приливов снизилась статистически значимо – с 4 (0–6) до 0 (0–3) баллов ( $p=0,018$ ); рис. 2.

До лечения масса тела женщин составляла  $68,0 \pm 13,4$  кг и к концу исследования практически не изменилась –  $67,8 \pm 14,8$  кг ( $p=0,753$ ). Отношение ОТ к ОБ также оставалось прежним –  $0,79 \pm 0,08$  против  $0,78 \pm 0,08$  ( $p=0,834$ ).

Положительное действие МТ на самочувствие женщин в перименопаузе с климактерическим синдромом подтверждено в ряде зарубежных и отечественных работ. Некоторые исследователи предлагают использовать препараты МТ как первую ступень лечения климактерических расстройств еще до начала менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [6].



**Рис. 1.** Изменение ММИ и его компонентов на фоне терапии МТ пролонгированного действия; здесь и на рис. 2: Т – точка исследования; \* –  $p < 0,05$



**Рис. 2.** Динамика отдельных симптомов по ВАШ при лечении МТ пролонгированного действия

Другие авторы, напротив, при анализе исследований, посвященных альтернативной терапии климактерических расстройств, не обнаружили убедительных данных о купировании приливов лекарственными препаратами МТ [7].

Отечественными учеными установлено, что у женщин с легкой формой климактерического синдрома, получавших МТ в дозе 3 мг/сут в режиме монотерапии, повторная оценка клинических, гормональных и биохимических параметров уже через 1 мес выявила положительную динамику. Однако наилучший эффект при тяжелом климактерическом синдроме без проявления побочных эффектов наблюдался именно при комбинированном использовании МТ и МГТ [5].

В 2016 г. мы анализировали результаты нашего исследования, посвященного эффективности МТ немедленного высвобождения в дозе 3 мг/сут у женщин с климактерическим синдромом. Установлено статистически значимое снижение ММИ, в том числе ослабление вегетососудистых симптомов, через 3 мес лечения. Однако психоэмоциональные и обменно-эндокринные симптомы, приливы и потливость по ВАШ имели только тенденцию к уменьшению [8]. В доступной нам научной литературе отсутствуют данные об эффективности МТ пролонгированного действия при климактерическом синдроме у женщин в перименопаузе. В нашем исследовании применялся именно МТ с контролируемым высвобождением (Циркадин) в дозе 2 мг/сут. Несмотря на небольшую группу пациенток, установлено, что этот препарат статистически значимо редуцирует не только ММИ, в том числе вегетососудистые симптомы, но и приливы по данным ВАШ. Потливость также снизилась к концу курса лечения, но статистически незначимо. Показано, что на фоне терапии МТ пролонгированного действия в дозе 2 мг/сут масса тела пациенток и отношение ОТ к ОБ оставались прежними. Полученная информация соответствует данным ряда публикаций, посвященных влиянию препаратов, содержащих МТ, на менопаузальный метаболический синдром. А. Goyal и соавт. изучали влияние МТ при метаболическом синдроме у людей. В течение первых 10 нед участницы получали или 8 мг МТ, или плацебо за 1 ч до сна. Затем следовал 6-недельный период выведения препарата, после чего в течение еще 10 нед участницы исследования получали альтернативную терапию. Анализ результатов показал, что при приеме МТ ОТ уменьшилась в среднем на 0,9 см, а в группе, получающей плацебо, установлена тенденция к ее увеличению на 1 см [9].

В исследование Е. Walecka-Kapica и соавт. были включены 56 женщин 51–65 лет. После обследования женщинам рекомендовались сбалансированное питание (1500 ккал/сут) и прием МТ в дозе 5 мг в 21.00. При приеме МТ в течение 16 нед у женщин с ожирением индекс массы тела снизился с  $29,6 \pm 3,69$  до  $27,8 \pm 3,14$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Тенденция к снижению массы тела наблюдалась и у женщин, не страдающих ожирением. Отношение ОТ к ОБ тоже снизилось, однако статистически незначимо [10].

Наше исследование ограничено 2 мес терапии и группой пациенток была небольшой. Возможно, при более дли-

тельном курсе лечения МТ пролонгированного действия и увеличении числа пациенток данные о массе их тела были бы другими, но это подлежит дополнительному исследованию.

Таким образом, МТ пролонгированного действия в дозе 2 мг/сут хорошо переносится женщинами в перименопаузе с климактерическим синдромом, частота побочных эффектов невелика. Терапия женщин в перименопаузе с климактерическим синдромом легкой степени препаратом МТ пролонгированного действия в дозе 2 мг/сут эффективно купирует патологические проявления климактерия. Наибольшее влияние МТ с контролируемым высвобождением оказывает на редукцию вегетососудистых симптомов, в частности снижает не только частоту, но и интенсивность приливов. На фоне лечения препаратом отсутствовала патологическая прибавка массы тела.

## Литература

1. Emet M., Ozcan H., Ozel L. et al. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs // *Eurasian J. Med.* – 2016; 48 (2): 135–41. DOI:10.5152/eurasianjmed.2015.0267.
2. Chua H., Hauet R., Swedrowska M. et al. Dissolution of Intact, Divided and Crushed Circadin Tablets: Prolonged vs. Immediate Release of Melatonin // *Pharmaceutics*. – 2016; 8 (1): E2. DOI:10.3390/pharmaceutics8010002.
3. Diaz B., Llana P. Endocrine regulation of the course of menopause by oral melatonin: first case report // *Menopause*. – 2008; 15: 388–92.
4. Иванов С.В. Менопауза – ключевой аспект старения: роль эпифиза // *Успехи геронтологии*. – 2007; 20 (4): 19–24.
5. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А., Гарипова Г.Х. Роль мелатонина в регуляции функции половых желез и возможности его применения в лечении симптомов патологического климакса // *Успехи геронтологии*. – 2007; 20 (4): 68–74.
6. Bellipanni G., Di Marzo F., Blasi F. et al. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2005; 1057: 393–402.
7. Kelley K., Carroll D. Evaluating the evidence for over-the-counter alternatives for relief of hot flashes in menopausal women // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2010; 50 (5): 106–15.
8. Брюхина Е., Усольцева Е. Мелатонин – ключ к адаптации женского организма при климактерическом синдроме // *Врач*. – 2016; 4: 68–71.
9. Goyal A., Terry P., Superak H. et al. Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: a randomized controlled trial // *Diabetol. Metabol. Syndrome*. – 2014; 6: 124. DOI: 10.1186/1758-5996-6-124.
10. Walecka-Kapica E., Klupinska G., Chojnacki J. et al. The effect of melatonin supplementation on the quality of sleep and weight status in postmenopausal women // *Prz. Menopauzalny*. – 2014; 13 (6): 334–8. DOI: 10.5114/pm.2014.47986.

## EFFICIENCY OF CONTROLLED-RELEASE MELATONIN IN CASE OF THE CLIMACTERIC SYNDROME TREATMENT

*E. Usoltseva, Candidate of Medical Sciences  
South-Ural State Medical University, Chelyabinsk*

*The research established that therapy of a climacteric syndrome in perimenopause women with appointment controlled-release melatonin of 2 mg a day during two months effectively stops neurovegetative symptoms and also reduces the frequency and intensity of hot flashes.*

**Key words:** gynecology, perimenopause, climacteric syndrome, melatonin, controlled-release melatonin.