

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-07>

## Терапевтические подходы в коррекции вазомоторных и психоэмоциональных менопаузальных симптомов

Е.В. Петрова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, доцент,  
Д.И. Чиж<sup>1</sup>,  
Н.А. Герцог<sup>2</sup>,  
И.В. Метальникова<sup>2</sup>,  
Е.С. Панина<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
В.И. Струков<sup>3</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
М.И. Скороделова<sup>1</sup>,  
Д.Г. Елистратов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Пензенский государственный университет

<sup>2</sup>Отделенческая клиническая больница на ст. Пенза ОАО «РЖД»

<sup>3</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России

<sup>4</sup>ООО "Парафарм", Пенза

E-mail: petrovaelena2010@yandex.ru

Одними из наиболее распространенных симптомов во время климактерия являются вазомоторные нарушения в виде приливов жара и ночной потливости и психоэмоциональные расстройства, отрицательно влияющие на качество жизни женщин. В связи с сохраняющимися проблемами менопаузальной гормонотерапии (МГТ) продолжают поиски альтернативных методов лечения.

**Цель работы:** изучить эффективность препарата Фемо-Клим в коррекции вазомоторных и психоэмоциональных менопаузальных симптомов.

**Материал и методы.** Проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование с участием 40 женщин с климактерическим синдромом (КС) средней степени тяжести. Методом случайной выборки пациентки были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 20 женщин с КС средней степени тяжести, получавших Фемо-Клим в дозе 2 драже 3 раза в сутки в течение 3 мес. Во 2-ю группу вошли 20 женщин с КС средней степени тяжести, получавших плацебо с таким же режимом приема. Динамика симптомов климактерического синдрома отслеживалась по менопаузальной шкале Грина (Green Climacteric Scale) и Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale). Окончательный результат оценивали через 3 мес терапии (на 90-й день).

**Результаты.** К концу лечения было продемонстрировано статистически значимое уменьшение выраженности КС в группе пациенток, принимавших Фемо-Клим, где показатель тяжести составил  $9,4 \pm 1,7$  против исходного  $17,3 \pm 1,25$  ( $p < 0,001$ ) и по сравнению с конечными показателями в группе плацебо. В группе принимавших Фемо-Клим снижение выраженности вазомоторных нарушений (приливов и ночной потливости) составило 71,8% ( $p < 0,001$ ); снижение психоэмоциональных нарушений – 50,8% ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Терапия препаратом Фемо-Клим является эффективным средством в отношении коррекции вазомоторных и психоэмоциональных расстройств у женщин в менопаузальный период. Фемо-Клим является эффективным альтернативным препаратом для женщин с противопоказаниями к использованию МГТ.

**Ключевые слова:** менопауза, климактерический синдром, вазомоторные симптомы, приливы, ночная потливость, психоэмоциональные нарушения, качество жизни в менопаузе, терапия приливов, Фемо-Клим.

**Для цитирования:** Петрова Е.В., Чиж Д.И., Герцог Н.А. и др. Терапевтические подходы в коррекции вазомоторных и психоэмоциональных менопаузальных симптомов. Врач. 2020; 31 (11): 37–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-07>

В настоящее время актуальность вопросов, связанных с изучением климактерического (менопаузального) периода не вызывает сомнения. Возрастная группа женщин в пери- и постменопаузе в нашей стране составляет >21 млн, при этом практически треть своей жизни женщины живут в условиях дефицита эстрогенов [1]. Несмотря на то, что климактерий является физиологическим событием, у более чем 50% женщин возрастное падение продукции эстрогенов вызывает различные расстройства, к которым относятся:

- «ранние» симптомы — вазомоторные (приливы жара, повышенная потливость); психоэмоциональные (повышенная утомляемость, неустойчивость настроения с тенденцией к депрессии и тревожно-фобическим расстройствам, невнимательность, забывчивость) и нарушения сна;
- «средневременные» — урогенитальные расстройства, сексуальная дисфункция (снижение либидо, аноргазмия, диспареуния), пролапс половых органов, атрофические изменения кожи, ногтей, волос и слизистых;
- «поздние» обменные и дегенеративные нарушения — остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), когнитивные расстройства различной степени тяжести, вплоть до развития болезни Альцгеймера [1–4].

Клинические проявления климактерического синдрома (КС) оказывают негативное влияние на качество жизни женщин [5], что определяет значимость этой проблемы для общественного здоровья и здравоохранения.

Одними из наиболее распространенных симптомов во время менопаузального перехода являются вазомоторные (ВМС) — в виде приливов жара и ночной потливости, отмечающиеся у женщин в 60–80% случаев и сохраняющиеся в среднем в течение 7,5 года [6]. ВМС являются основной менопаузальной проблемой, побуждающей женщин обращаться за медицинской помощью [7] и, по данным разных авторов, накладывающей существенное бремя расходов на общество [8, 9]. Исследования показывают, что приливы являются не только неприятным внешним и субъективным проявлением, но затрагивают и жизненно важные органы. Так, в момент прилива у 76% женщин происходит резкое снижение кровотока в отдельных областях головного мозга, в том числе в гиппокампе, ответственном за механизмы запоминания и хранения памяти [10]. Кратковременные, но частые эпизоды ишемии вносят свой вклад в развитие дегенеративных процессов в головном мозге, что особенно следует учитывать у женщин с неблагоприятной наследственностью по дементным расстройствам. Также полагают, что приливы могут являться индикаторами латентно протекающих ССЗ [11].

Патогенез ВМС (приливов) до сих пор изучается, однако уже установлено, что основной причиной их

развития является значительное уменьшение продукции эстрогенов. Терморегуляторный центр, расположенный в медиальной части преоптической области гипоталамуса, иннервируется KNDy-нейронами, которые стимулируются нейропептидами kiss-1 и нейрокинином В [12, 13] и ингибируются эстрогеном по механизму обратной связи, который поддерживает женскую репродуктивную сферу [14–17]. Этот баланс нарушается при снижении уровня эстрогена в менопаузе, при этом высказано предположение, что последующая нерегулируемая активация KNDy-нейронов является одним из ключевых компонентов, лежащих в основе возникновения ВМС [17, 18].

Кроме того, менопауза связана с уменьшением термонейтральной зоны тела, а это означает, что незначительное увеличение температуры тела может вызвать чрезмерную терморегуляторную реакцию и способствовать рассеиванию тепла с периферической вазодилатацией и потоотделением. Терморегуляторная дисфункция также является результатом дезадаптации головного мозга к снижению синтеза эстрогенов и изменения функции норадренергических и серотонинергических путей [19], влияющих на стабилизацию термонейтральной зоны.

В связи с тем, что эстрогены играют важную роль в нормальном функционировании нейротрансмиттерных систем, отвечающих за формирование эмоций, их снижение обуславливает развитие психоэмоциональных нарушений в климактерическом периоде. Также следует учитывать, что само осознание происходящего увядания организма становится для женщин с КС психотравмирующим фактором и способствует накоплению переживаний, повышению тревожности и угнетенности, приводящих к смене жизненных стереотипов. Депрессия и тревога значительно отягощают течение КС, снижают социальное функционирование и отрицательно сказываются на качестве жизни [20].

Сегодня наиболее широкое применение в терапии КС находят препараты патогенетической направленности для коррекции вазомоторных, психоэмоциональных и сексуальных нарушений, профилактики урогенитальных осложнений и расстройств сна, улучшения качества жизни при менопаузе из групп заместительной менопаузальной гормональной (МГТ) и альтернативной терапии.

Согласно обновленным клиническим рекомендациям ведущих мировых организаций по менопаузе (2016, 2017) — International Menopause Society, North American Menopause Society, Российской ассоциации по менопаузе — в настоящее время МГТ является «золотым стандартом» лечения женщин в менопаузе. Согласно исследованиям D. Sturdee, N. Panay, в мире гормонотерапию применяют около 35% женщин [21], в России этот показатель составляет около 3%. Среди гинекологов-женщин МГТ применяется несколько чаще: в Москве — у 33%, в Санкт-Петербурге — поряд-

ка 17% [22]. Многие женщины имеют предрасположение к приему гормонов и ищут альтернативные способы облегчения симптомов – фитопрепараты, антидепрессанты, транквилизаторы, сердечно-сосудистые средства, препараты кальция, магния.

В систематическом обзоре по эффективности терапии климактерических симптомов показано, что наиболее изучаемыми фармакопрепаратами в менопаузе являются эстрогены, изофлавоны и антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина / ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС / СИОЗСН). Установлено, что эстрогены наиболее эффективны в купировании вазомоторных симптомов. СИОЗС / СИОЗСН снимают ВМС менее эффективно, чем эстрогены, но сопровождаются наибольшим улучшением показателей психического благополучия. Вагинальное введение эстрогенов уменьшает боль во время секса, а использование препаратов тестостерона повышает сексуальную активность. В долгосрочной перспективе эстроген в сочетании с прогестагеном оказывает как полезные эффекты (меньше остеопоротических переломов), так и вредные (повышенный риск развития рака молочной железы, толстой кишки, заболеваний желчного пузыря, ИБС, венозных тромбозомболических осложнений и инсульта) [23].

В связи с сохраняющимися проблемами МГТ продолжают поиски эффективных методов коррекции лечения климактерических симптомов, к которым относятся фитопрепараты [24, 25]. В настоящее время среди лекарственных средств существуют разнообразные фитопрепараты, изучение которых с позиции доказательной медицины только начинается.

Фемо-Клим является пероральным препаратом, содержащим фитостероиды, схожих по своей структуре с эстрадиолом и эстроном – одними из основных гормонов женского организма. Эти вещества связываются с рецепторами эстрогенов и активируют их. При этом фитостероиды действуют гораздо мягче, чем человеческие гормоны.

Препарат Фемо-Клим содержит β-аланин (170 мг); гомогенат трутневый адсорбированный (торговая марка «НДВА органик комплекс»; 100 мг); глицин (90 мг); траву клевера красного (25 мг); корни солодки голой (25 мг); листья шалфея лекарственного (25 мг); пиридоксина гидрохлорид (0,2 мг).

Аминокислота β-аланин посредством активации глициновых рецепторов способствует сохранению границ терморегуляторной зоны; оказывает седативный эффект, антигистаминное действие, стабилизирует энергетический метаболизм. Данные клинических исследований демонстрируют, что β-аланин реализует быстрый и медленный эффекты купирования приливов. Быстрый эффект происходит за счет связывания с гистаминовыми (H3) и глициновыми рецепторами. Медленный эффект связан с метаболизмом β-аланина

в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и с последующим накоплением карнозина и пантотеновой кислоты в организме, что стабилизирует энергетический метаболизм, снижая вероятность приливов и оказывая длительный защитный эффект [26].

*Гомогенат трутневый адсорбированный*, включенный в состав препарата для устранения дефицита андрогенов при климаксе, обладает гонадотропным действием. Организм человека использует его в качестве строительного материала для производства собственного тестостерона. Выработка андрогенов усиливается. Оказывает на организм женщины как прямое действие – через рецепторы к тестостерону, так и опосредованное – служит предшественником эстрогенов [27, 28].

*Глицин* – агонист глицинового участка NMDA-рецептора глутаматергических структур. Он оптимизирует метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативное и антидепрессивное действие, нормализует процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе (ЦНС), повышает умственную работоспособность, влияет на процессы вегетативной регуляции.

*Трава клевера красного* благодаря наличию изофлавонов (фитоэстрогенов) перспективна для лечения болезненных проявлений КС. Метаанализ рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований показал, что экстракты клевера красного достоверно уменьшали проявление приливов при КС [29, 30]. Другие исследования показывают достоверное снижение концентрации инсулиноподобного фактора (ИПФР-1) в сыворотке крови, увеличивающего риск возникновения рака молочной железы в период климактерия, после 1 мес приема 86 мг/сут экстракта красного клевера [31–34].

Фитоэстрогены *корня солодки голой* обладают антиоксидантными, противовоспалительными, нейропротекторными, антиатерогенными свойствами.

Эффективность *шалфея лекарственного* для лечения приливов во время менопаузы была доказана мультицентровыми открытыми клиническими исследованиями в конце 1990-х гг. итальянскими учеными и в 2011 г. – в Швейцарии. Препарат свежего шалфея продемонстрировал клиническую ценность в купировании вазомоторных и других симптомов менопаузы, а также высокий профиль безопасности [35].

*Витамин B<sub>6</sub> (пиридоксин)* способствует лучшему усвоению магния, обладает нейропротективным и ангиолитическим действием. В связи с тем, что витамин B<sub>6</sub> оказывает благоприятное влияние на центральный синтез серотонина и ГАМК-нейротрансмиттеров, которые отвечают за контроль настроения, он может способствовать улучшению настроения. Благоприятно воздействует на ЦНС и периферическую нервную систему, способствует повышению умственной и физической работоспособности.

В этой работе мы представляем пилотное клиническое исследование, проведенное в 2018–2019 гг. на клинических базах кафедр неврологии, нейрохирургии и психиатрии Медицинского института Пензенского государственного университета (МИ ПГУ) в соответствии с Правилами проведения клинических испытаний (ОСТ №42 от 29.12.98) и Приказом №103 от 24.03.00 «О проведении клинических исследований». Целью исследования было изучение профиля эффективности препарата Фемо-Клим в отношении пациенток с КС.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование были включены 40 женщин, страдающих симптомами КС средней степени тяжести, в периоде пери- и ранней постменопаузы, средний возраст которых составил  $50,5 \pm 4,8$  года, длительность постменопаузы –  $3,02 \pm 1,4$  года.

После 1-недельного периода скрининга пациентки были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю группу включили 20 женщин с КС средней степени тяжести, получавших Фемо-Клим в дозе 2 драже 3 раза в сутки в течение 3 мес; во 2-ю – 20 женщин с КС средней степени тяжести, получавших плацебо с таким же режимом приема. Для обеспечения ослепления плацебо было идентично активному препарату в отношении внешнего вида, вкуса и запаха. Все оследуемые давали письменное информированное согласие до начала исследования.

**Критерии включения:** женщины в возрасте от 45 до 60 лет с естественной менопаузой и установленным диагнозом «климактерический синдром».

**Критерии исключения:** наличие медицинских состояний, которые могли исказить результаты исследования (лекарственная или алкогольная зависимость, большое депрессивное расстройство или рекуррентная депрессия, суицидальное поведение в течение последних 3 лет, активное заболевание печени, повышение ферментов печени, нарушение функции почек); применение медикаментов из списка запрещенной терапии (МГТ, СИОЗС, СИОЗСН, транквилизаторы и снотворные средства); онкологические заболевания.

Комплексное клиническое обследование включало сбор клинико-anamnestических данных, анкетирование с оценкой степени тяжести климактерических симптомов, результаты исследования гормонального (фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, лютеинизирующий гормон – ЛГ, эстрон, тестостерон), биохимического и липидного профиля, УЗИ органов малого таза, маммографическое исследование.

Выраженность и динамика симптомов КС отслеживалась по менопаузальной шкале Грина (GCS – Green Climacteric Scale), Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale). Окончательный результат оценивали через 3 мес (на 90-й день терапии).

В GCS используются 4 основные области измерения выраженности климактерических симптомов: психоэмоциональные (пункты 1–11), физические (пункты 12–18), вазомоторные (пункты 19, 20), сексуальные (пункт 21). Степень выраженности симптома определяется по 4-балльной шкале (от 0 баллов – нет симптома до 3 баллов – выраженное проявление симптома). На основании суммы полученных баллов выделяют легкую ( $\leq 10$  баллов), умеренную (от 11 до 20 баллов) и тяжелую ( $> 20$  баллов) степени проявления КС. В исследовании подсчет баллов проводился отдельно по группам симптомов, а также оценивалась общая сумма баллов.

HADS включает 14 утверждений, составляющих 2 подшкалы: «тревога» (нечетные пункты – 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) и «депрессия» (четные пункты – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области его значений: 0–7 баллов – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8–10 баллов – субклиническая тревога и (или) депрессия;  $\geq 11$  баллов – клинически выраженная тревога и (или) депрессия.

**Статистическая обработка.** Данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Статистический анализ проводили в программе Excel (Microsoft, США) и с помощью программы Statistica 8 (Statsoft Inc., США) Для оценки достоверности различий между группами использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни, предназначенный для сравнения двух независимых выборок. Критерий  $\chi^2$  применялся для сравнения групп по качественным признакам, принимающим только 2 значения. Различия между группами считали статистически достоверным при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При первом визите (до начала терапии) тяжесть течения КС у женщин, включенных в исследование, была расценена как умеренная. Среднее количество баллов в 1-й группе составило  $17,3 \pm 1,25$ ; во 2-й группе  $16,9 \pm 1,1$ . При втором визите (через 1 мес терапии) в 1-й группе средняя тяжесть КС по шкале Грина выявлена у 11 (55%) пациенток, легкая – у 9 (45%). Во 2-й группе КС средней тяжести отмечен у 17 (75%), у 3 (25%) определена как легкая, последнее можно расценить как проявление феномена плацебо у обследуемых. Среднее значение по шкале Грина к этому периоду составило в 1-й группе  $12,4 \pm 1,8$ ; во 2-й –  $16,0 \pm 1,7$ . В конце периода наблюдения (через 3 мес) в 1-й группе средняя тяжесть определялась у 6 (30%) пациентов, легкая – у 14 (70%); во 2-й у всех пациенток выявлена средняя степень КС. К концу лечения в группе прини-

мавших Фемо-Клим продемонстрировано статистически значимое уменьшение степени выраженности КС



**Рис. 1.** Динамика уровня степени выраженности климактерического синдрома по шкале Грина на фоне терапии.

**Примечание.** Различия с исходными показателями достоверны: \* – при  $p < 0,001$ .

**Fig. 1.** Dynamics of the severity of climacteric syndrome according to the Greene Climacteric Scale during therapy.

**Note.** Differences from baseline values are considered significant: \*  $p < 0,001$ .

по отношению к исходным показателям и показателям группы плацебо –  $9,4 \pm 1,7$  ( $p < 0,001$ ) (рис. 1), во 2-й группе этот показатель остался практически на уровне исходного –  $17,55 \pm 1,1$  баллов.

При анализе динамики показателей менопаузальных симптомокомплексов установлено достоверное снижение степени выраженности вазомоторных, психоэмоциональных и сексуальных нарушений в 1-й группе на фоне терапии препаратом Фемо-Клим по сравнению с исходными показателями и показателями группы плацебо (см. таблицу).

В 1-й группе пациенток через 1 мес терапии снижение выраженности показателей ВМС (приливов и ночной потливости) составило 51,3% по сравнению с исходным ( $p < 0,01$ ), через 3 мес терапии – 71,8% ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

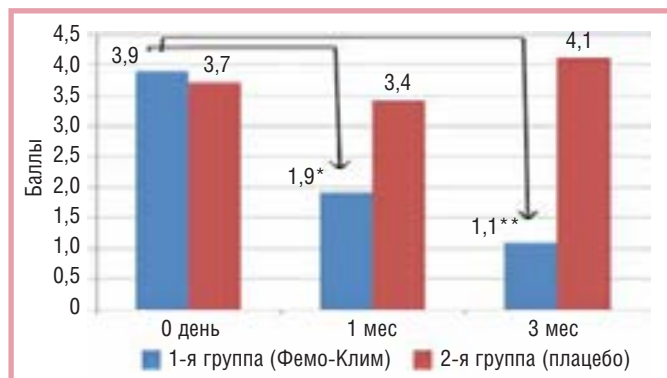
Достоверный положительный результат был достигнут и в психоэмоциональной сфере: улучшился сон, уменьшились чувство усталости или отсутствия энергии, раздражительность, повысилось настроение, легче стало концентрировать внимание. На фоне терапии препаратом Фемо-Клим через 1 мес лечения в 1-й

**Динамика показателей менопаузальных симптомокомплексов по шкале Грина на фоне терапии**  
**Dynamics of changes in menopausal symptom complexes according to the Greene Climacteric Scale during therapy**

Параметры оценки	1-я группа (n=20)			2-я группа (n=20)		
	исходно	через 1 мес	через 3 мес	исходно	через 1 мес	через 3 мес
Психоэмоциональные нарушения	$7,95 \pm 1,6$	$5,7 \pm 1,9^*$	$3,95 \pm 1,8^{**}$	$8,0 \pm 2,1$	$7,55 \pm 2,0$	$8,2 \pm 1,9$
Физические нарушения	$4,0 \pm 1,3$	$3,6 \pm 1,4$	$3,4 \pm 1,6$	$3,8 \pm 1,2$	$3,8 \pm 1,3$	$3,8 \pm 1,4$
ВМС	$3,9 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,4^{**}$	$1,1 \pm 0,04^{***}$	$3,7 \pm 0,9$	$3,4 \pm 0,5$	$4,1 \pm 1,3$
Сексуальные нарушения	$1,45 \pm 1,0$	$1,2 \pm 1,0$	$0,95 \pm 0,03^{**}$	$1,4 \pm 0,7$	$1,25 \pm 0,6$	$1,45 \pm 0,8$

**Примечание.** Различия с исходными показателями достоверны: \* – при  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

**Note.** Differences from baseline values are considered significant: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

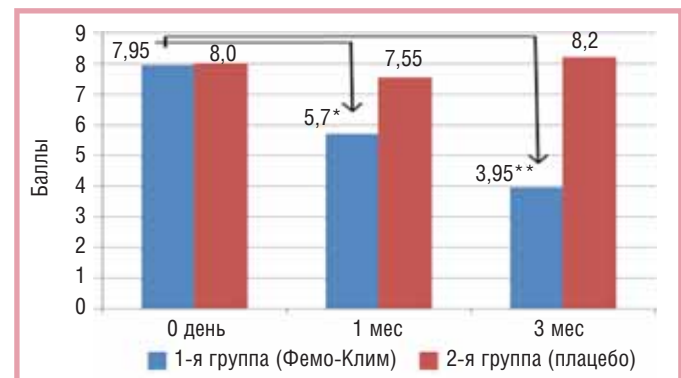


**Рис. 2.** Динамика показателей вазомоторных нарушений по шкале Грина на фоне терапии.

**Примечание.** Различия с исходными показателями достоверны: \* – при  $p < 0,01$ ; \*\* – при  $p < 0,001$ .

**Fig. 2.** Dynamics of vasomotor disorders according to the Greene Climacteric Scale during therapy.

**Note.** Differences from baseline values are considered significant: \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$ .



**Рис. 3.** Динамика показателей психоэмоциональных нарушений по шкале Грина на фоне терапии.

**Примечание.** Различия с исходными показателями достоверны: \* – при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ .

**Fig. 3.** Dynamics of psychoemotional disorders according to the Greene Climacteric Scale during therapy.

**Note.** Differences from baseline values are considered significant: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

группе снижение психоэмоциональных нарушений составило 21,8% по сравнению с исходным ( $p < 0,05$ ), через 3 мес – 50,8% ( $p < 0,01$ ) (рис. 3). Показатель сексуальных расстройств к окончанию терапии в 1-й группе снизился на 44,5% ( $p < 0,01$ ), что является значимым компонентом качества жизни женщины.

Позитивное влияние терапии на психоэмоциональную сферу было подтверждено и шкалой HADS. Динамическое изменение показателей тревоги и депрессии у пациенток 1-й группы на фоне применения препарата Фемо-Клим и группы плацебо представлено на рис. 4. Если до лечения средний уровень тревоги расценивался как клинический и составлял по шкале HADS –  $11,5 \pm 0,9$  балла, то к концу 1-го месяца лечения он уменьшился до субклинического –  $8,3 \pm 1,3$ , а к окончанию терапии до уровня нормы –  $5,8 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,01$ ). В группе плацебо показатели уровня тревоги были следующими: 0-й день –  $11,7 \pm 1,1$  балла; 1 мес –  $9,1 \pm 0,8$ ;

3 мес –  $10,3 \pm 1,2$  балла (изменения в динамике также можно расценить как эффект плацебо).

Средний уровень депрессии в 1-й группе по шкале HADS в начале терапии приближался к клиническому –  $10,5 \pm 0,4$  балла, через 1 мес – снизился до  $7,6 \pm 0,9$ , к контрольному 90-му дню исследования показатели депрессии редуцировались до нормы –  $5,3 \pm 0,8$  балла ( $p < 0,01$ ). В группе плацебо начальный показатель был сопоставим с 1-й группой –  $10,1 \pm 1,3$ , но в течение терапии не менялся и концу терапии составил  $9,8 \pm 0,5$  балла.

Исходя из полученных пилотных результатов можно предположить, что основной механизм действия препарата Фемо-Клим на вазомоторную и психоэмоциональную симптоматику КС заключается в воздействии его основных компонентов на структуры головного мозга, где преобладают рецепторы эстрогенного (РЭ) типа  $\beta$ . Связываясь с широкопредставленными в лимбико-ретикулярном комплексе и гипоталамусе РЭ типа  $\beta$ , фитоэстрогены,  $\beta$ -аланин и глицин, содержащиеся в препарате Фемо-Клим, нормализуют активность центра терморегуляции и тонус вегетативной нервной системы. Одновременно достигается противотревожный и антидепрессивный эффект, что в целом способствует улучшению качества жизни женщин в период менопаузы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования позволяют заключить, что терапия препаратом Фемо-Клим является эффективным средством в отношении коррекции вазомоторных и психоэмоциональных расстройств у женщин в период менопаузы, что клинически выражается в снижении выраженности показателей приливов и ночной потливости на 71,8%, а тревожно-депрессивных нарушений – на 50,8%. Фемо-Клим может являться альтернативным препаратом для женщин с противопоказаниями к использованию МГТ.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии финансовых и иных конфликтных интересов.

### Литература/Reference

1. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: ФГБУ НЦГАиП, 2015; 49 с. [Menopausal hormonal therapy and preserving health in women of mature age (Treatment protocol). M.: Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 2015; 49 p. (in Russ.)].
2. Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса (обзор литературы). *Вятский мед. вестн.* 2017; 1 (53): 7–15 [Dvoryanskiy S.A., Emelyanova D.I., Yagovkina N.V. Climacteric syndrome: current status of the issue (literature review). *Vyatskii med. vestn.* 2017; 1 (53): 7–15 (in Russ.)].
3. Бохан Н.А., Лукьянова Е.В., Симуткин Г.Г. Депрессивные расстройства у женщин в климактерическом возрасте (обзор зарубежной литературы за 2012–2016 гг.). *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 100–113 [Bokhan N.A., Lukiyanova E.V., Simutkin G.G. Depressive disorders in women of climacteric age (review of foreign literature for 2012–2016). *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (2): 100–113 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-100-113

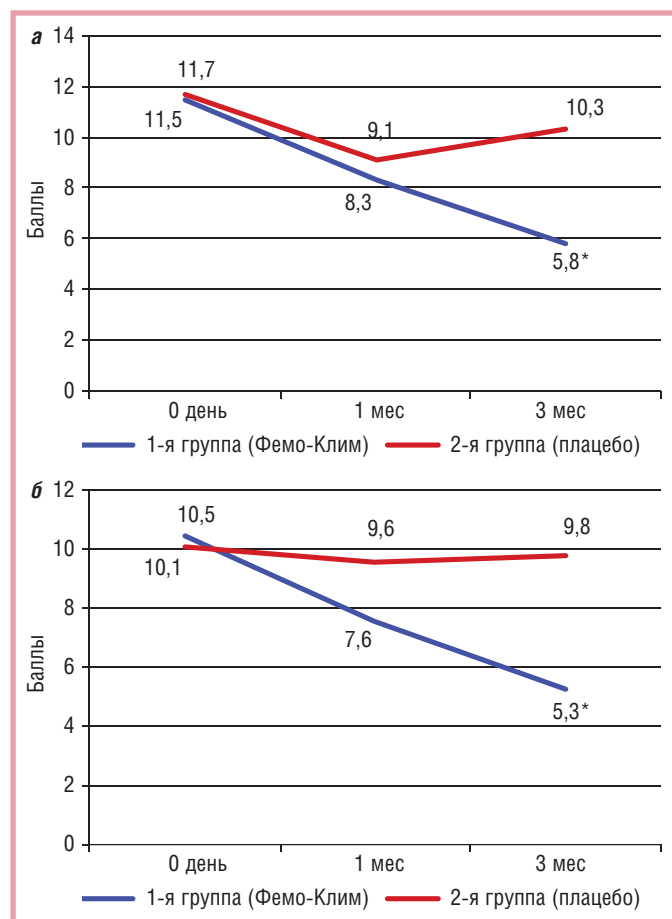


Рис. 4. Динамика показателей тревоги (а) и депрессии (б) по шкале HADS на фоне терапии.

Примечание. Различия с исходными показателями достоверны: \* – при  $p < 0,01$ .

Fig. 4. Dynamics of the indicators of anxiety (a) and depression (b) according to the HADS scale.

Note. Differences from baseline values are considered significant: \* –  $p < 0,01$ .

4. Эбзиева З.Х. Дифференцированный подход к ведению женщин в постменопаузе с нарушением сна. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2020; 114 с. [Ebzieva Z.H. Differentiated approach to the treatment of postmenopausal women with sleep disorders. Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences. M., 2020; 114 p. (in Russ.)]
5. Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии. *РМЖ*. 2017; 25 (2): 105–8 [Prilepskaya V.N. Climacteric syndrome: novel modalities for menopausal therapy. *RMJ*. 2017; 25 (2): 105–8 (in Russ.)].
6. Gold E., Colvin A., Avis N. et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the men-opausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Public Health*. 2006; 96 (7): 1226–35. DOI: 10.2105/AJPH.2005.066936
7. Williams R., Kalliani L., Di Benedetti D. et al. Healthcare seeking and treatment for menopausal symptoms in the United States. *Maturitas*. 2007; 58 (4): 348–58. DOI: 10.1016/j.maturitas.2007.09.006
8. Assaf A., Bushmakina A., Joyce N. et al. The relative burden of menopausal and postmenopausal symptoms versus other major conditions: a retrospective analysis of the Medical Expenditure Panel Survey data. *Am Health Drug Benefits*. 2017; 10 (6): 311–21.
9. Sarrel P., Portman D., Lefebvre P. et al. Incremental direct and indirect costs of untreated vasomotor symptoms. *Menopause*. 2015; 22 (3): 260–6. DOI: 10.1097/GME.0000000000000320
10. Lucas R., Ganio M., Pearson J. et al. Brain blood flow and cardiovascular responses to hot flashes in postmenopausal women. *Menopause*. 2013; 20 (3): 299–304. DOI: 10.1097/GME.0b013e31826e45f0
11. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. *Climacteric*. 2011; 14: 535–6. DOI: 10.3109/13697137.2011.599058
12. Skrapits K., Borsay B., Herczeg L. et al. Neuropeptide co-expression in hypothalamic kisspeptin neurons of laboratory animals and the human. *Front Neurosci*. 2015; 9: 29. DOI: 10.3389/fnins.2015.00029
13. Fergani C., Navarro V. Expanding the role of tachykinins in the neuroendocrine control of reproduction. *Reproduction*. 2016; 153 (1): 1–14. DOI: 10.1530/REP-16-0378
14. Rance N., Dacks P., Mittelman-Smith M. et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol*. 2013; 34 (3): 211–27. DOI: 10.1016/j.yfrne.2013.07.003
15. Padilla S., Johnson C., Barker F. et al. A neural circuit underlying the generation of hot flashes. *Cell Rep*. 2018; 24 (2): 271–7. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.06.037
16. Skorupskaitė K., George J., Anderson R. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update*. 2014; 20 (4): 485–500. DOI: 10.1093/humupd/dmu009
17. Ruka K., Burger L., Moenter S. Both estrogen and androgen modify the response to activation of neurokinin-3 and k-opioid receptors in arcuate kisspeptin neurons from male mice. *Endocrinology*. 2016; 157 (2): 752–63. DOI: 10.1210/en.2015-1688
18. Rometo A., Krajewski S., Voytko M. et al. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (7): 2744–50. DOI: 10.1210/jc.2007-0553
19. Gomez-Santos C., Saura C.B., Lucas J.A.R. et al. Menopause status is associated with circadian- and sleep-related alterations. *Menopause*. 2016; 23: 682. DOI: 10.1097/GME.0000000000000612
20. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Лечение климактерических расстройств в менопаузе. *РМЖ*. 2018; 5 (1): 37–40 [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M. Treatment of climacteric disorders in menopause. *RMJ*. 2018; 5 (1): 37–40 (in Russ.)].
21. Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010; 13 (6): 509–22. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875
22. Сметник В.П. Заместительная гормонотерапия в климактерии. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2011. 2 (5): 50–4 [Smetnik V.P. Hormone replacement therapy in menopause. *StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Infertile marriage*. 2011; 2 (5): 50–4 (in Russ.)].
23. Grant M.D., Marbella A., Amy M.S., et al. Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness of Therapies. *Comparative Effectiveness Review*. 2015; 147: 1–106.
24. Pinkerton J., Santoro N. Compounded bioidentical hormone therapy: identifying use trends and knowledge gaps among US women. *Menopause*. 2015; 22 (9): 926–36. DOI: 10.1097/GME.0000000000000420
25. Tao M., Teng Y., Shao H. et al. Knowledge, perceptions and information about hormone therapy (HT) among menopausal women: a systematic review and meta-synthesis. *PLoS One*. 2011; 6 (9): e24661. DOI: 10.1371/journal.pone.0024661
26. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. Быстрый эффект клималанина (β-аланина) при приливах: сравнительное исследование взаимодействий бета-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами. *Гинекология*. 2012; 2: 25–9 [Torshin I.Y., Gromova O.A., Limanova O.A. Rapid effect of beta-alanine in the therapy of hot flashes: a comparative biophysical modeling of interactions beta-alanine, taurine and glycine with the glycine receptors. *Gynecology*. 2012; 2: 25–9 (in Russ.)].
27. Петрова Е.В., Калистратов В.Б., Полубояринов П., и др. Применяемый при климаксе препарат Фемо-Клим – лучшее негормональное решение гормональных проблем. *Врач*. 2019; 30 (1): 46–8 [Petrova E., Kalistratov V., Polyboyarinov P. et al. The menopause drug Femo-Klim is the best nonhormonal solution of hormonal problems. *Vrach*. 2019; 30 (1): 46–8 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-08>
28. Джоунс О., Струков В.И. Коморбидный остеопороз: проблемы и новые возможности терапии (Ч. 2). *Врач*. 2017; 11: 25–8 [Jones O., Strukov V., Kislov A. et al. Comorbid osteoporosis: challenges and new diagnostic opportunities (Part 2). *Vrach*. 2017; 11: 25–8 (in Russ.)].
29. Потупчик Т.В. Возможности применения препарата Фемо-Клим в климактерическом периоде. *Врач*. 2019; 30 (8): 80–5 [Potupchik T. Possibilities of using Femo-Klim in the menopausal period. *Vrach*. 2019; 30 (8): 80–5 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-08-17>
30. Gartoulla P., Han M.M. Red clover extract for alleviating hot flashes in postmenopausal women: a meta-analysis. *Maturitas*. 2014; 79 (1): 58–64 DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.06.018
31. Cegiela U., Folwarczna J., Pytlak M. et al. Effects of Extracts from Trifolium medium L. and Trifolium pratense L. on Development of Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 12: 921684. DOI: 10.1155/2012/921684
32. Hwang J., Wang J., Morazzoni P. et al. The phytoestrogen equol increases nitric oxide availability by inhibiting superoxide production: an antioxidant mechanism for cell-mediated LDL modification. *Free Radic Biol Med*. 2003; 34: 1271–82. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00104-7
33. Milan M.T., Dotlic J., Maricic S. Influence of red clover-derived isoflavones on serum lipid profile in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009; 35 (6): 1091–5. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2009.001059.x
34. Campbell M.J., Woodside J.V., Honour J.W. et al. Effect of red clover-derived isoflavone supplementation on insulin-like growth factor, lipid and antioxidant status in healthy female volunteers: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58: 173–9. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601764
35. Плаксина Н.Д., Симоновская Х.Ю. Возможности негормональной коррекции вазомоторных пароксизмов в постменопаузе. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2014; 19: 60–5 [Plaksina N.D., Simonovskaya Kh.Yu. The possibilities of non-hormonal correction of vasomotor paroxysms in menopause. *StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Infertile marriage*. 2014; 19: 60–5 (in Russ.)].

## THERAPEUTIC APPROACHES TO THE CORRECTION OF VASOMOTOR AND PSYCHOEMOTIONAL MENOPAUSAL SYMPTOMS

**E. Petrova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; **D. Chizh**<sup>1</sup>; **N. Herzog**<sup>2</sup>; **I. Metalinikova**<sup>2</sup>; **E. Panina**<sup>3</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor **V. Strukov**<sup>3</sup>, MD; **M. Skorodelova**<sup>4</sup>; **D. Elistratov**<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Penza State University

<sup>2</sup>Department Clinical Hospital, Penza Station, Open JSC «Russian Railroads», Penza

<sup>3</sup>Penza Institute for Advanced Training of Physicians – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health

<sup>4</sup>ООО «Parafarm», Penza

Some of the most common symptoms during menopause are vasomotor disorders in the form of hot flashes and night sweats, and psychoemotional disorders that negatively affect the quality of life of women. Due to the ongoing problems of menopausal hormone replacement therapy (MHT), the search of alternative therapies continues.

**Objective:** Study of efficiency of the dietary supplement «Femo-clim» in the correction of vasomotor and psychoemotional menopausal symptoms.

**Materials and methods.** A randomized placebo-controlled study was conducted involving 40 women with climacteric syndrome (CS) of moderate severity. The

patients were randomly divided into two groups: group 1 consisting of 20 women with CS of moderate severity received «Femo-clim» 2 tablets 3 times a day for three month. Group 2 consisting of 20 women with CS of moderate severity received placebo with the same regimen. The dynamics of the symptoms of climacteric syndrome was monitored according to Greene Climacteric Scale (GCS) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The final result was assessed after 3 months of therapy (on the 90th day).

**Results.** At the end of the treatment, a statistically significant decrease in the severity of climacteric syndrome was shown in the group administered with «Femo-clim» where the indicator of disease severity was  $9.4 \pm 1.7$  versus baseline  $17.3 \pm 1.25$  ( $p < 0.001$ ) and compared with endpoints in the placebo group. In the group «Femo-clim» the decrease in the severity of vasomotor disorders (hot flashes and night sweats) was 71.8 % ( $p < 0.001$ ); the decrease in the severity of psychoemotional disorders – 50.8 % ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Therapy with «Femo-clim» is an effective remedy for the correction of vasomotor and psychoemotional disorders in menopausal women. «Femo-clim» is an effective alternative remedy for women with contraindications to MHT.

**Key words:** menopause, climacteric syndrome, vasomotor symptoms, hot flashes, night sweats, psychoemotional disorders, quality of life in menopause, hot flashes therapy, Femo-Clim.

**For citation:** Petrova E., Chizh D., Herzog N. et al. Therapeutic approaches to the correction of vasomotor and psychoemotional menopausal symptoms. *Vrach.* 2020; 31 (11): 37–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-07>

**Об авторах/About the authors:** Petrova E.V. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5941-8300>; Strukov V.I. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0959-3933>; Panina E.S. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0682-5586>; Herzog N.A. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7720-7913>; Chizh D.I. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9958-4426>; Skorodelova M.I. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7856-3060>; Metalnikova I.V. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5381-4129>