

# Коррекция эстрогендефицитных состояний у женщин с эндометриозом на фоне терапии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона

Н.А.Татарова, А.М.Маржевская, Н.П.Гаврилова, Л.В.Савина  
ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова  
Минздрава России, Санкт-Петербург

## Резюме

**Цель исследования.** Разработать программу коррекции нейровегетативных симптомов климактерического синдрома у пациенток с эстрогендефицитным состоянием, доказать эффективность β-аланина в купировании приступов приливов и жара у женщин репродуктивного возраста, применяющих терапию агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона, и сохранения низкого уровня эстрогенов.

В исследовании приняли участие женщины 2 групп: 1-я – больные аденомиозом и наружным генитальным эндометриозом 3–4-й степени (78 пациенток); 2-я – контрольная (30 человек, имеющих такой же диагноз). Пациенты из 1 и 2-й групп получали в течение 6 мес инъекции трипторелина 3,75 мг (1 инъекция в месяц), на 2–3-м месяце лечения были замечены симптомы эстрогендефицита: приливы, потливость, тахикардия. На 3-м месяце всем пациентам из 1-й группы был назначен β-аланин в дозе 800 мг в день, длительность приема β-аланина – 3 мес. Контрольная группа – пациенты без коррекции β-аланином симптомов климактерического синдрома.

Для оценки тяжести проявлений климактерического синдрома был использован модифицированный менопаузальный индекс (ММИ). Контроль эстрогендефицита осуществлялся с помощью измерения уровня эстрадиола в сыворотке (пг/л).

**Результаты.** Через 6 мес терапии было получено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение ММИ с  $45,78 \pm 0,99$  (до лечения) до  $24,23 \pm 0,6$  балла (после лечения). При сравнении данных группы исследования и контроля (после лечения) была выявлена достоверная ( $p < 0,05$ ) разница в показателях 2 групп – снижение баллов ММИ, которое указывает на положительную динамику проявлений климактерического синдрома у пациенток, принимавших β-аланин. Изменения уровня сывороточного эстрадиола имели статистически недостоверное значение.

**Вывод.** β-Аланин можно назвать препаратом выбора в лечении нейровегетативных проявлений климактерического синдрома, вызванного применением трипторелина 3,75 мг, при этом он не влияет на уровень эстрогенов крови.

**Ключевые слова:** климактерический синдром, эндометриоз, трипторелин, β-аланин.

## Correction of estrogen deficiency states in women with endometriosis the background of therapygonadotropin-releasing hormone

NA.Tatarova, AM.Marzhevskaya, NP.Gavrilova, LV.Savina

## Summary

**Research objective.** Development of a program of correction of neurovegetative symptoms of climacteric syndrome in patients with estrogen deficiency, to prove the effectiveness of β-alanine in acute attacks of hot flashes and heat in patients of reproductive age, who use therapy agonist of gonadotropin-releasing hormone and the low level of estrogen.

The study involved women 2 groups: group 1 – patients with adenomyosis and external genital endometriosis 3 – grade 4, a total of 78 patients; 2nd group – control (30 people with the same diagnosis).

Patients in groups 1 and 2 were treated for 6 months triptorelininjection of 3,75 mg (1 injection per month), for 2–3 months of treatment were seen estrogen deficiency symptoms: hot flashes, sweating, tachycardia. At 3 months, all patients of group 1 was assigned to β-alanine at a dose 800 mg/day, the duration of receiving β-alanine 3 months. The control group is the patients refused the correction of β-alanine symptoms of menopausal syndrome. To assess the severity of symptoms of menopausal syndrome was used modified menopausal index (MMI). Control estrogen deficiency implemented by measuring the serum estradiol level (pg/L).

**Results.** After 6 months of treatment was obtained by statistically significant ( $p < 0,05$ ) decrease with MMI  $45,78 \pm 0,99$  (before treatment) to  $24,23 \pm 0,6$  points (after treatment). When comparing the research and control groups (after treatment), there was a significant ( $p < 0,05$ ) difference in rates of two groups: lower scores MMI, which indicates a positive trend climacteric symptoms in patients treated with β-alanine. Changes in serum estradiol were statistically insignificant difference.

**Conclusion.** β-Alanine called the drug of choice in the treatment of neurovegetative symptoms of menopausal syndrome, caused by the use of triptorelininjection of 3,75 mg, while it does not affect the blood levels of estrogen.

**Key words:** climacteric syndrome, endometriosis, triptorelin, β-alanine.

## Сведения об авторах

Татарова Нина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: nina-tatarova@yandex.ru

Маржевская Анна Марковна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Гаврилова Надежда Петровна – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Савина Людмила Васильевна – асс. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

## Введение

Проявления климактерического синдрома, в частности дефицита эстрогенов, не всегда являются следствием естественных причин. Существует ряд заболеваний репродуктивной системы у женщин, методом выбора в терапии которых является создание искусственного эстрогендефицита, т.е. искусственной менопаузы.

Эндометриоз – одна из важнейших проблем современной гинекологии, так как проявляется множеством симптомов нарушений репродуктивной, менструальной, сексуальной функций и снижением качества жизни женщины [1].

Клинические симптомы эндометриоза в равной степени зависят от функционирования эндометриоидных имплантов и патофизиологических изменений, которые приводят к развитию эндометриоза.

Тактика ведения больных эндометриозом включает хирургическое вмешательство и гормональную терапию, которую проводят до и после операции, а также как альтернативное лечение [2]. Основой гормональной терапии является применение препаратов, способных снизить уровень эстрогенов как одного из важных факторов персистенции очагов эндометриоза [3].

Для лечения аденомиоза и наружного генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста применяется медикаментозная терапия, предполагающая подавление продукции эстрогенов: прогестагены, производные 17 $\beta$ -этинил-тестостерона и аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [4].

Комплексное воздействие на органы репродуктивной системы в итоге способствует устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности эндометриозных поражений у 75–92% больных [1].

Как показывает практика, первые симптомы дефицита эстрогенов – приливы жара у пациенток, получающих аналог ГнРГ, начинают появляться после 2-й, реже – 1-й инъекции препарата.

Симптомы климактерического синдрома, вызванного фармакологически, носят стойкий характер и переносятся пациентами достаточно тяжело, в связи с чем возникает вопрос об отмене терапии. Причем, если речь идет о лечении тяжелых форм аденомиоза и наружного генитального эндометриоза, то курс лечения агонистами ГнРГ для достижения терапевтического эффекта должен составлять 6 мес. В связи с этим встает проблема коррекции вазомоторных симптомов искусственной менопаузы. С другой стороны, необходимо сохранить достаточно низкий уровень эстрогенов (фармакологическую менопаузу) у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза для исключения стимуляции эндометриозных гестеротопий.

Патофизиология приливов до конца не изучена. Возможно, недостаток эстрогенов в менопаузе так или иначе влияет на центр терморегуляции в гипоталамусе, поддерживающем температуру тела в нормальном диапазоне [5]. У женщин с приливами наблюдается сужение границ терморегуляторной зоны [2]. При этом даже незначительное повышение температуры, превышающее верхнее значение данного диапазона, приводит к развитию прилива. Важную роль в дезадаптации терморегуляции играют изменения серотонина и норадреналина в крови, которые связаны со снижением уровня эстрогенов. Повышение уровня норадреналина и снижение уровня серотонина в головном мозге приводят к сужению зоны терморегуляции [6].

### **$\beta$ -Аланин: возможности и особенности**

Препаратом выбора, используемым для лечения приливов, является  $\beta$ -аланин. Данные многочисленных клинических исследований позволяют утверждать, что  $\beta$ -аланин может купировать приливы в течение нескольких минут.

Фармакологическое действие  $\beta$ -аланина объяснимо с точки зрения гормонально-нейротрансмиттерного подхода [7] через воздействие на терморегуляторное ядро в преоптической области гипоталамуса. В терморегуляторном ядре содержатся многочисленные типы рецепторов, которые могут влиять на терморегуляцию: рецепторы  $\gamma$ -аминомасляной кислоты [3], гистаминовые [8],  $\alpha$ -адренергические [9], допаминовые [10], простагландиновые [11, 12], глутаматные, холинергические [13] и глициновые рецепторы [14]. Однако взаимодействие  $\beta$ -аланина было достоверно доказано только для глициновых рецепторов [7]. Взаимодействуя с глициновыми рецепторами,  $\beta$ -аланин может способствовать «быстрой» нормализации активности термо-

регуляторной зоны гипоталамуса. Способствуя синтезу пантотената (витамин В5) и накоплению карнозина,  $\beta$ -аланин приводит к стабилизации энергетического метаболизма, что также соответствует ослаблению симптоматики приливов. «Медленные» эффекты  $\beta$ -аланина (дни–недели), обусловленные воздействием на энергетический метаболизм (синтез карнозина и пантотената), которые не менее важны, чем «быстрые» эффекты  $\beta$ -аланина, обусловленные взаимодействиями с глициновыми рецепторами (и, возможно, с рецепторами других типов). Стабилизация энергетического метаболизма способствует уменьшению симптоматики приливов [14, 15].

Прием  $\beta$ -аланина постепенно увеличивает уровни карнозина в мышцах, уменьшает утомляемость женщины во время приливов и увеличивает ресурс мышечной системы [15]. В итоге долговременная обеспеченность карнозином нормализует работу гладкой мускулатуры сосудов и тем самым способствует нормализации терморегуляции организма.

Первые клинические испытания  $\beta$ -аланина были проведены более 40 лет назад, тогда же были получены данные о положительной динамике лечения приливов. В настоящее время  $\beta$ -аланин выпускается в таблетках по 400 мг, которые назначают 1–2 раза в день. Длительность приема индивидуальна и может колебаться от 5 дней до 3 мес [16].

НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

# КЛИМАЛАНИН

БЕТА-АЛАНИН 400 мг

# СТОП, приливам!



КЛИМ 1004.05

 BOUCHARA  
RECORDATI

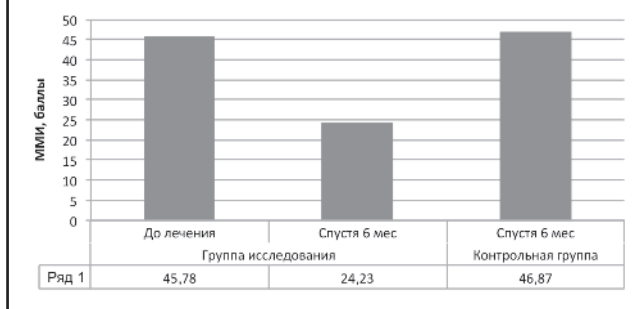
ООО Русфик, 123610, Москва, Краснопресненская наб., д. 12. ЦМТ. Тел. (495)258 20 06.



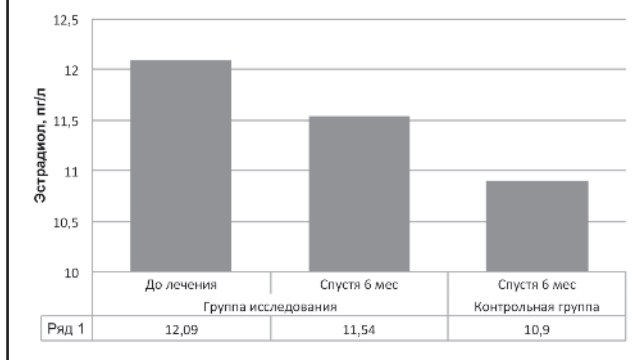
Результаты применения агониста ГнРГ в сочетании с β-аланином				
	Агонист ГнРГ + β-аланин (группа исследования)		Агонист ГнРГ (контрольная группа)	
	ММИ, баллы	Эстрадиол, пг/л	ММИ, баллы	Эстрадиол, пг/л
До лечения	45,78±0,99*	12,09±0,42**	45,9±1,5	11,2±0,61**
Спустя 6 мес после лечения	24,23±0,6*	11,54±0,36**	46,87±1,39*	10,9±0,49**

\* $p < 0,05$  – разница показателей статистически значима; \*\* $p > 0,05$  – разница показателей статистически незначима.

**Рис. 1.** Динамика изменения ММИ в группе исследования и контрольной.



**Рис. 2.** Динамика изменения уровня сывороточного эстрадиола в группе исследования и контрольной.



## Цель исследования

Разработать программу коррекции нейровегетативных симптомов климактерического синдрома у пациенток с эстрогендефицитом (на фоне применения ГнРГ). Доказать эффективность применения β-аланина в купировании приступов прилива и жара у пациенток репродуктивного возраста, применяющих длительную терапию агонистом ГнРГ, и сохранении низкого терапевтического уровня эстрогенов крови.

## Материалы и методы

Было проведено сравнительное проспективное исследование, в котором приняли участие женщины репродуктивного возраста. Пациентки были разделены на 2 группы исследования: 1-я – больные аденомиозом 3–4-й степени (36 пациенток) и наружным генитальным эндометриозом 3–4-й степени (42 пациента), всего 78 пациенток; 2-я – контрольная (30 человек, имеющих диагноз аденомиоз или наружный генитальный эндометриоз 3–4-й степени). Все пациентки находятся в репродуктивном возрасте и имеют схожие демографические показатели. Диагноз аденомиоза и наружного генитального эндометриоза был подтвержден эндоскопическими методами в ходе лапароскопического или гистероскопического исследования. В анамнезе у данных больных: болевые ощущения в области малого таза, метроррагии, дисменорея, диспареуния, бесплодие первичное или вторичное. Всем больным проводилось общеклиническое, ультразвуковое исследование, исследование уровня антимюллерова гормона для установления достаточного овариального резерва (данный уровень у всех па-

циенток не опускался ниже 1,0 нг/мл). Пациентки из 1-й группы получали в течение 6 мес инъекции трипторелина 3,75 мг (1 инъекция в месяц), после 1 мес лечения у всех пациенток развилась стойкая аменорея.

На 2–3-м месяце лечения были замечены первые симптомы эстрогендефицита: приливы, потливость, тахикардия, сухость во влагалище. При этом уровень сывороточного эстрадиола снизился до 20 пг/л, что соответствует фармакологической менопаузе.

На 3-м месяце применения трипторелина 3,75 мг всем пациенткам из 1-й группы был назначен β-аланин в дозе 800 мг в день (1 таблетка 2 раза в день), длительность приема β-аланина коррелировала с длительностью терапии аналогом ГнРГ, составила 3 мес.

Контрольную группу (30 человек) составили пациентки таких же социально-демографических показателей, больные аденомиозом или наружным генитальным эндометриозом 3–4-й степени распространения, но отказавшиеся от коррекции β-аланином симптомов климактерического синдрома. Они также получали в течение полугода трипторелин 3,75 в виде инъекций 1 раз в месяц.

Для оценки тяжести проявлений климактерического синдрома был использован модифицированный менопаузальный индекс (ММИ), предложенный Е.В.Уваровой. Контроль эстрогендефицита осуществлялся с помощью измерения уровня эстрадиола в сыворотке крови (пг/л).

Статистическая обработка данных производилась в программе Excel с определением стандартного отклонения по t-критерию Стьюдента.

## Результаты

На фоне проводимого лечения был отмечен общий положительный эффект, который выражался в значительном уменьшении количества и выраженности приливов жара, приступов сердцебиения, нормализации настроения и повышении жизненного тонуса. Через 6 мес терапии было получено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение ММИ с 45,78±0,99 (до лечения) до 24,23±0,6 балла (после лечения). При сравнении результатов внутри контрольной группы (45,9±1,5 балла до начала инъекций трипторелина, 46,87±1,39 спустя 6 мес) достоверный результат не был получен ( $p > 0,05$ ); см. таблицу.

Однако при сравнении данных группы исследования и контрольной (после лечения) была выявлена достоверная ( $p < 0,05$ ) разница в показателях двух групп: снижение баллов ММИ, которое показывает положительную динамику проявлений климактерического синдрома от умеренной формы до легкой у пациенток, принимавших β-аланин. Вторым показателем, который изучали, был эстрадиол. В группе исследования получены следующие результаты: 12,09±0,42 пг/л до начала лечения, 11,54±0,36 спустя 6 мес ( $p > 0,05$ ), это говорит о том, что статистически значимого изменения уровня эстрадиола на фоне приема β-аланина не произошло (рис. 1). Изменения уровня сывороточного эстрадиола в контрольной группе также были статистически недостоверны: 11,2±0,61 пг/л до начала инъекций трипторелина, 10,9±0,49 пг/л после 6 мес терапии ( $p > 0,05$ ).

При сравнении уровней эстрадиола в группе исследования и контроля статистически значимой разницы выявить не удалось: 10,9±0,49 пг/л (контрольная группа) и 11,54±0,36 пг/л (группа исследования);  $p > 0,05$ . Полученные данные свидетельствуют, что прием β-аланина не влияет на гормональный фон организма, что является положительным эффектом в рамках терапии аналогом ГнРГ, когда намеренно с терапевтической целью создается искусственный эстрогендефицит (рис. 2).

## Выводы

Комбинация двух препаратов (аналога ГнРГ и β-аланина) может быть предложена как альтернатива в терапии тяжелых форм эндометриоза, когда коррекция проявлений фармакологической менопаузы практически невозможна.

Ранее симптомы климактерического синдрома пытались купировать приемом растительных препаратов, содержащих фитостероиды (препараты на основе цимицифуги или модифицированной сои), что абсолютно неприемлемо при лечении данной патологии, так же как назначение заместительной гормональной терапии. Качество жизни пациенток значительно ухудшалось из-за развития приливов, потливости, приступов тахикардии и удушья. Учитывая особенность β-аланина действовать быстро, а также кумулировать свой эффект в течение длительного приема, β-аланин можно назвать препаратом выбора в лечении нейровегетативных проявлений климактерического синдрома, при этом он не влияет на уровень эстрогенов крови.

## Литература

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И.Кулакова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 249.
2. Freedman R, Patbophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005; 23 (2): 117–25.
3. Lundius EG, Sanchez-Alavez M, Gbochani Y et al. Histamine influences body temperature by acting at H1 and H3 receptors on distinct populations of preoptic neurons. *J Neurosci* 2010; 30 (12): 4369–81.
4. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002; 77 (11): 1207–18.
5. Freedman R, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (1): 66–70.
6. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливов) в период менопаузы у женщин и механизмы воздействия бета-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Вопр. акуш, гинекол. и перинатол.* 2011; 1.
7. Alo R, Avolio E, Di Vito A et al. Distinct alpha subunit variations of the hypothalamic GABA<sub>A</sub> receptor triplets (α<sub>1</sub>β<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>) are linked to hibernating state in hamsters. *BMC Neurosci* 2010; 11: 111.
8. Frontini A, Giordano A. Leptin-sensitive neurons in mouse preoptic area express alpha 1A- and alpha 2A-adrenergic receptor isoforms. *Neurosci Lett* 2010; 471 (2): 83–8.
9. Nakamura Y, Nakamura K, Morrison SF. Different populations of prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons project to two fever-mediating sympathoexcitatory brain regions. *Neuroscience* 2009; 161 (2): 614–20.
10. Nakamura Y, Nakamura K, Matsumura K et al. Direct pyrogenic input from prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons to the dorsomedial hypothalamus. *Eur J Neurosci* 2005; 22 (12): 3137–46.
11. Takahashi A, Ishimaru H, Ikarashi Y et al. Hypothalamic cholinergic regulation of body temperature and water intake in rats. *Auton Neurosci* 2001; 94 (1–2): 74–83.
12. Peskov AB, Maevskii EI, Uchitel' ML et al. Succinate-based preparation alleviates manifestations of the climacteric syndrome in women. *Bull Exp Biol Med* 2005; 140 (3): 312–4.
13. Dormire S, Howbarn C. The effect of dietary intake on hot flashes in menopausal women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007; 36 (3): 255–62.
14. Dormire SL, Reame NK. Menopausal hot flash frequency changes in response to experimental manipulation of blood glucose. *Nurs Res* 2003; 52 (5): 338–43.
15. Hill CA, Harris RC, Kim HJ et al. Influence of beta-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity. *Amino Acids* 2007; 32 (2): 225–33.
16. Юренина С.В., Моисеев С.В. Негормональные методы лечения вазомоторных симптомов менопаузы с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Клини. фармакология и терапия.* 2010; 19 (2): 5–7.
17. Зайдишева Я.З. Алгоритмы диагностики и лечения. Заместительная гормонотерапия. Фармакология и клиническое применение. *Климактерий.* <http://www.climax.ru/doctors/articles/article.aspx?id=2446&rid=29>.
18. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА, Никонов АА. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология;* 12 (2): 1–12.

\*