

С.О. Шурпяк

Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького

УДК: 618.173:615.322

## НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ МЕНОПАУЗАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Резюме.** Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) залишається найбільш ефективним методом лікування вазомоторних симптомів (ВМС) та генітоуринарного менопаузального синдрому (ГУМС) і, як було показано, запобігає втраті й руйнуванню кісткової тканини. Ризики МГТ різняться залежно від типу, дози, тривалості використання, шляхів введення, термінів початку та застосування як естрогенів, так і прогестогену.

Лікування має бути індивідуалізоване з вибором найбільш відповідного препарату для МГТ, дози, складу, шляху введення та тривалості використання, із застосуванням найкращих наявних даних для максимізації переваг і мінімізації ризиків із періодичною переоцінкою переваг та ризиків продовження або припинення використання МГТ. Однак за наявності абсолютних протипоказань для її використання необхідний пошук альтернативних методів корекції менопаузальних розладів.

У рамках цієї статті докладніше зупинимось на альтернативних методах лікування не локальних, а переважно системних проявів клімактеричного синдрому (КС) (вазомоторних симптомів, безсоння, емоційної лабільності, а також тривожно-депресивних станів). Адже якщо з пацієнтками, які не мають чітких протипоказань до МГТ, все чітко та ясно, то питання щодо контингенту жінок з їх наявністю або з так званою гормонофобією досі залишається відкритим і контраверсійним. Довгий час світова фармакологічна спільнота займається розробкою альтернативного, естроген-імітуючого методу лікування клімактеричних розладів. Ключовими складовими даних препаратів є рослини компоненти, що імітують фізіологічну дію естрогенів, за винятком його проліферативного впливу, що визначає діапазон можливостей для усунення симптомів КС і підвищення якості життя в пацієнок із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в анамнезі, проліферативними захворюваннями репродуктивних органів та гормонофобією.

**Ключові слова:** менопаузальна гормональна терапія, менопауза, альтернативна менопаузальна терапія, фітогормони, фітоестрогени.

На сьогодні середній вік настання менопаузи в усьому світі становить 48,8 року із значними коливаннями цього показника залежно від географічного регіону проживання жінок, в Україні він коливається від 49 до 51 року, а у зв'язку зі зростанням тривалості життя до 80 років менопаузальний період займає значну частку життя жінки (близько 40%). Гормональні зміни, які пов'язані з менопаузою, впливають на фізичний, емоційний, психічний та соціальний стан жінки. Симптоми, які виникають до і після менопаузи, у різних жінок суттєво різняться [1]. У дослідженні Rapaу N. та співавт. лише 8% європейських жінок повідомили, що не мають жодних симптомів менопаузи, 75% жінок мали три або більше симптомів, а 37% повідомили про 6 або більше симптомів менопаузи [2]. Найчастіше трапляються припливи, але й інші, пов'язані з менопаузою симптоми також негативно впливають на значущі параметри якості життя.

Тоді як якість життя жінок у постменопаузі драматично знижується, парадоксальним є той факт, що багато жінок, незважаючи на наявність клінічної симптоматики дефіциту естрогенів, не звертаються по медичну допомогу. На жаль, як

обізнаність, так і доступ до інформації та послуг, пов'язаних із менопаузою, залишаються серйозною проблемою в більшості країн. Проблеми, пов'язані з менопаузою, часто не обговорюються в сім'ях, жінки можуть не знати, що симптоми, які вони відчувають, пов'язані з менопаузою, або що існують варіанти лікування, які можуть допомогти; з іншого боку, медичні працівники можуть бути не навчені розпізнавати симптоми перименопаузи та, відповідно, не консультують пацієнок щодо варіантів лікування і збереження здоров'я після переходу до менопаузи [3].

Однак вплив гормональної терапії на здоров'я жінок залишається предметом суперечок у професійному середовищі протягом десятиліть. У 1960-х роках, коли терапія естрогенами була вперше використана для менопаузальної терапії, гормони розглядалися як джерело молодості. Один із ранніх прихильників гормональної терапії Роберт Вілсон у своїй книзі 1966 року про менопаузу та гормони писав: «Замість того, щоб засвідчити смерть своєї жіночності, жінки залишаться повністю жіночними — фізично та емоційно — доти, доки вони живуть... Менопауза виліковна» [4]. Настали роки призначення естрогенів жінкам у менопаузі. Однак, як з'ясувалося, естрогени, які застосовува-

ли в жінок з інтактною маткою, збільшували ризик розвитку раку ендометрія [5], що призвело до зменшення поширеності замісної гормональної терапії в 1970-х роках. Коли було доведено, що додавання прогестерону до терапії естрогенами може знизити ризик розвитку раку ендометрія, настало повернення до гормональної терапії, і до 1980-х років вона широко використовувалася як для усунення симптомів менопаузи, так і для профілактики та лікування остеопорозу [6]. Дослідження користі менопаузальної гормональної терапії продовжувались, і в низці досліджень було показано, що гормональна терапія корисна для зниження тяжкості серцево-судинних захворювань, сприяє зниженню загальної смертності серед жінок, які використовують МГТ, порівняно з тими, хто її не використовував [7]. Десятирічний період між 1990-м роком та публікацією початкових результатів дослідження WHI [8, 9] був періодом широкого використання менопаузальної гормональної терапії.

Початкові результати дослідження WHI змінили розуміння ризиків та переваг гормональної терапії: ризики щодо серцево-судинних захворювань було збільшено, як і ризики щодо тромбоемболічних ускладнень; зв'язок гормональної терапії з раком молочної залози виявився складним і заплутаним; уперше були виявлені відмінності щодо ризику раку ендометрія за використання комбінованої гормональної терапії. Крім того, дослідження WHI не показало суттєвого впливу на очікувану тривалість життя серед осіб, які використовують МГТ, зниження смертності не було отримано. Було поставлено більше запитань, ніж знайдено відповідей, у тому числі: (1) чому результати смертності попередніх когортних досліджень (наприклад, Nurses' Health Study [7]) настільки відрізнялися від результатів рандомізованого дослідження WHI; (2) чому результати комбінованої терапії відрізнялися від результатів монотерапії естрогенами; (3) чи існують відмінності в користі для здоров'я жінок залежно від віку або часу після менопаузи, коли було розпочато гормональну терапію.

Подальші великі рандомізовані дослідження з вивчення менопаузальних розладів, можливостей, ризиків і переваг МГТ, детальний аналіз результатів дослідження WHI зумовили напрацювання у 2016 році Міжнародним товариством з менопаузи (IMS) рекомендацій щодо здоров'я жінок зрілого віку та менопаузальної гормональної терапії (МГТ), щоб допомогти медичним працівникам оптимізувати ведення жінок у період менопаузального переходу і надалі [10]. Було зазначено, що МГТ залишається найбільш ефективним методом лікування вазомоторних симптомів та урогенітальної атрофії; розгляд МГТ має бути частиною загальної стратегії, що включає рекомендації щодо способу життя, які стосуються дієти, фізичних вправ, відмови від куріння і без-

печних рівнів споживання алкоголю для підтримки здоров'я жінок у пері- та постменопаузі. Особливо було підкреслено, що МГТ має бути індивідуалізована та адаптована залежно від симптомів і необхідності профілактики, а також персонального й сімейного анамнезу, результатів відповідних досліджень, уподобань та очікувань жінки, а ризики і переваги МГТ для жінок у періоді менопаузального переходу відрізняються від таких для літніх жінок [10].

Клімактерій є фізіологічним перехідним періодом у житті жінки, упродовж якого на тлі вікових змін в організмі домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, що характеризуються зниженням репродуктивної і менструальної функції внаслідок генетично запрограмованого згасання та припинення функціонування яєчників [11]. Симптомокомплекс, що характеризується припливами, нічними потами, нападами серцебиття, порушенням сну, а також різними поведінковими та емоційно-афективними розладами на тлі порушення процесів адаптації до естрогендефіцитного стану виникає в періоді менопаузального переходу та менопаузи [12]. На сьогодні існує розуміння, що, незважаючи на різноманітність клінічних фенотипів менопаузальних розладів, всі вони мають єдину етіопатогенетичну ланку — гіпоестрогенію, детерміновану віковою інволюцією оваріальної тканини. Прогресуюче зниження концентрації естрогенів призводить до неминучої дисрегуляції ланок зворотного зв'язку, головними центрами яких є так звані KND-нейрони, які отримали аббревіатурну назву виходячи з локальних нейротрансмітерів, що ними синтезуються (киспептин, динорфін і нейрокінін В). У свою чергу, секреція цих біологічно активних речовин викликає локальний дисбаланс норадренергічної та серотонінергічної систем, які відповідальні за порушення функціонування центру терморегуляції. Саме в цей момент дебютує вазомоторний симптомокомплекс, ключовими проявами якого є припливи жару, виражена пітливість, що зумовлює значне зниження якості життя [13]. Проте вазомоторний симптомокомплекс є лише «верхівкою айсберга» клімактеричних менопаузальних розладів, оскільки доведений зв'язок між часом появи та інтенсивністю вазомоторних симптомів і маніфестацією серцево-судинних захворювань (ССЗ) у майбутньому. У великому когортному дослідженні, яке включало 3803 жінки віком від 42 до 52 років, спостереження за якими здійснювалося протягом 22 років, було зафіксовано 231 випадок тяжких ССЗ [14]. Окрім того, було показано, що жінки з частими вазомоторними симптомами мали більш високий ризик розвитку ССЗ порівняно з пацієнтками, у яких ці прояви відзначалися не частіше ніж один раз на 6 днів (ВР 1,51, 95% ДІ 1,05-2,17,  $p=0,03$ ). Водночас у жінок із раннім початком і тривалим анамнезом вазомоторних симптомів ризик розвитку ССЗ був ще вищим (ВР 1,77, 95% ДІ 1,33-2,35,  $p<0,0001$ ) [14].

Вік-асоційоване прогресивне зниження концентрації естрогенів зумовлює розвиток психоемоційних девіацій. Ментальний дистрес є одним із найпоширеніших клімактеричних симптомів. В основі патогенезу цілої низки ментальних розладів також лежить дисрегуляція з боку KND-нейронів, що призводить до роз'єднання фізіологічних взаємин між норадренергічною та серотонінергічною системами, а даний патогенетичний патерн є загальним для вазомоторних симптомів і порушень психічного здоров'я. Відповідно до результатів систематичного огляду S.H. Min і співавт. (2022), що ґрунтується на результатах семи когортних досліджень, найчастішим психологічним симптомом КС було психоемоційне виснаження, яке спостерігалось у 84,4% пацієток, а поширеність дратівливості, депресії та неспокою перевищувало 50% [13]. Таким чином, в абсолютної більшості жінок у постменопаузі реєструється ціла низка естрогендефіцит-індукованих психоемоційних девіацій, які глибоко позначаються на якості життя пацієток.

У подальшому естрогендефіцитний стан призводить до ендокринно-метаболических порушень (менопаузальний метаболический синдром), остеопорозу та остеоартриту, когнітивних порушень, зниження зору, слуху, серед яких на особливу увагу заслуговують атерогенні й асоційовані серцево-судинні захворювання [13, 14].

Ключовим предиктором ССЗ є порушення ліпідного профілю в пацієток у постменопаузі. Дисбаланс усередині ліпідного спектра, а саме підвищення вмісту атерогенних (загальний холестерин (ХС), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ)) та зниження вмісту антиатерогенних компонентів, призводить до атеросклеротичної деформації стінки і розвитку на місці дефекту в подальшому обтуруючого тромбу, що ініціюється, зокрема, вік-індукованою гіпоестрогенією, роль якої в розвитку дисліпідемії жодною мірою не можна недооцінювати. У цьому зв'язку необхідно згадати великий метааналіз H. Li та співавт. (2021), що базується на результатах 18 перехресних і двох когортних досліджень, до яких увійшли 5652 жінки в постменопаузі та 7825 жінок у пременопаузі. Під час статистичного аналізу було виявлено, що якщо концентрація ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у жінок у постменопаузі не відрізнялася від такої в пременопаузі (SMD = -0,053, 95% ДІ 0,171-0,066,  $p=0,383$ ), то відмінності у вмісті інших компонентів ліпідного спектра були дуже вагомими. Так, у жінок постменопаузального віку відзначалося статистично значуще підвищення проатерогенних ліпідів: ЛПНЩ (SMD = 0,507, 95% ДІ 0,373-0,642,  $p<0,001$ ), ТГ (SMD = 0,958, 93% ДІ) та концентрації загального ХС (SMD = 0,563, 95% ДІ 0,415-0,711,  $p<0,001$ ) [15]. Дані результати ще раз підтверджують суттєвий вплив постменопаузальної гіпоестрогенії на розвиток ліпідного

дисбалансу та серцево-судинних ускладнень, зокрема фатальних [16, 17].

Діагностика менопаузальних розладів і можливості використання МГТ включає оцінку скарг, вивчення анамнезу пацієтки, обстеження органів малого таза з бімануальним дослідженням та оглядом шийки матки в дзеркалах, УЗД органів малого таза з визначенням товщини і структури ендометрія, мамографію, низку лабораторних та інструментальних досліджень за показаннями, а також використання специфічних оціночних шкал. Хоча ключовим моментом верифікації пре- та менопаузальних порушень є оцінка скарг пацієтки, значущим для оцінки вираженості симптоматики є використання спеціальних оціночних шкал, серед яких міжнародна шкала MRS з оцінки симптомів менопаузи (Menopause Rating Scale) і шкала Гріна (Green Climacteric Scale-GCS), яка включає не тільки вазомоторні симптоми, а й ключові патерни психоемоційних девіацій, оцінку сексуальної активності, артро- та міалгій (табл. 1) [18]. Важливо, що показники шкали Гріна дозволяють комплексно оцінити наявні симптоми й об'єктивізувати отримані дані [19]. Результат 1-11 балів свідчить про КС легкого ступеня тяжкості, 12-19 балів — середньотяжкий КС, 20 балів і більше — КС важкого ступеня. Крім того, під час оцінки перелічених симптомів із високим ступенем імовірності можна визначити наявність тієї чи іншої нозологічної форми КС: у разі отримання 10 і більше балів у 1-11 питань можна констатувати наявність тривожно-депресивних розладів, якщо при оцінці 12-18 пунктів сума балів становила 6 і більше, то пацієтка має різні соматичні розлади, а для підтвердження вазомоторного синдрому необхідно отримати 4 бали і більше в 19-20 питаннях. Оцінка якості сексуального життя за шкалою Гріна також можлива (питання № 21), проте важливо відзначити, що цей показник лише дозволяє звернути увагу на наявність розладів у сексуальній сфері, щоб надалі перейти на більш поглиблену шкалу оцінки сексуального життя для їх підтвердження.

На жаль, найбільш серйозні наслідки дефіциту естрогенів нерідко залишаються прихованими, не викликаючи суттєвого дискомфорту та зниження якості життя. Однак подальша маніфестація цих проявів (зокрема, остеопорозу та ССЗ) може бути фатальною.

З метою попередження ССЗ та виявлення факторів ризику серцево-судинних ускладнень необхідні уточнення анамнезу і скарг пацієтки, визначення рівня артеріального тиску (АТ), обводу талії, підрахунок індексу маси тіла, дослідження ліпідного спектра (ЛПВЩ, ЛПНЩ, ХС, ТГ), визначення глікемії натще, функції щитоподібної залози для виявлення ендокринно-метаболических порушень.

Таким чином, до компетенції та обов'язків лікаря першого звернення (сімейний лікар, акушер-

Таблиця 1. Шкала Гріна для оцінки тяжкості клімактеричних порушень

№	Стан	0	1	2	3
1	Прискорене або посилене серцебиття				
2	Відчуття напруженості та нервозності				
3	Розлад сну				
4	Підвищення збудливості				
5	Панічні напади				
6	Складність зосередження				
7	Почуття втоми чи відсутності енергії				
8	Втрата інтересу до багатьох речей				
9	Почуття смутку чи депресії				
10	Напади сльозливості				
11	Дратівливість				
12	Запаморочення або непритомність				
13	Відчуття тиску чи стиснення в голові або інших органах				
14	Онїміння чи поколювання різних органів				
15	Головний біль				
16	Біль у м'язах та суглобах				
17	Онїміння стоп чи ніг загалом				
18	Тяжкість при диханні				
19	Припливи				
20	Нічна пітливість				
21	Зниження чи відсутність сексуальної активності				

гінеколог, кардіолог тощо) входить побудова грамотного діагностичного алгоритму для верифікації менопаузальних розладів, здійснення ефективного міждисциплінарного клінічного менеджменту для попередження низки фатальних подій, зокрема серцево-судинних, з чого випливають і показання до призначення МГТ: вазомоторні симптоми, психоемоційні порушення, профілактика та лікування остеопорозу, а також знижена якість життя через асоційовані з менопаузою симптоми [20]. Однак не слід рекомендувати МГТ без чітких показань до застосування, тобто значущих симптомів або фізичних ознак дефіциту естрогенів. Метою МГТ є часткова компенсація зниженої функції яєчників при дефіциті статевих гормонів із використанням оптимальних доз гормональних препаратів, які покращують якість життя та загальний стан пацієнок, забезпечують профілактику пізніх обмінних порушень. Профільними організаціями та ВООЗ напрацьовано низку документів, які визначають критерії можливості використання МГТ [21-23], із зазначенням абсолютних і відносних протипоказань до її призначення (табл. 2).

У негормональній терапії менопаузальних розладів насамперед слід зосереджувати увагу на здоровому способі життя як частині первинної профілактики, включаючи регулярне фізичне навантаження, споживання кальцію/вітаміну D, відмову від куріння, надмірного споживання алкоголю та кофеїну, підтримання оптимальної

ваги і зменшення стресу. Контрольоване дихання, когнітивно-поведінкова терапія, тренування усвідомленості, акупунктура, гіпноз та блокування зірчастих гангліїв можуть бути корисними методами [24, 25]. Лікування ВС без застосування гормональних препаратів можливе і може бути єдиним варіантом для жінок із протипоказаннями до терапії естрогенами або прогестагенами, що зумовлює пошук лікарських засобів для альтернативної терапії вазомоторних симптомів. Серед негормональних методів лікування можна виділити декілька основних груп препаратів, які застосовуються в сучасній клінічній практиці, характеристика яких наведена нижче.

Ключовими складовими низки препаратів є речовини рослинного походження, що імітують фізіологічну дію естрогенів, за винятком його проліферативного впливу.

Фітоестрогени — речовини рослинного походження, функціонально (але не структурно) близькі естрогенам і тому здатні зв'язуватися з тими самими рецепторами, що й естрогени, з тією різницею, що дія фітоестрогенів значно слабша, але цілком достатня для того, щоб полегшити стан жінки. До основних класів фітоестрогенів відносять [26]:

- ізофлавоноїди, які містяться в соєвих бобах та конюшині; вони найбільш близькі за структурою й ефектом до естрогенів;

Таблиця 2. Абсолютні та відносні протипоказання до МГТ

Абсолютні протипоказання	Діагностований у минулому або підозра на рак молочної залози
	Діагностовані в минулому або підозра на естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад, рак ендометрія III, IV ст. або низькодиференційований)
	Встановлені прогестагензалежні новоутворення (наприклад, менінгіома) або підозра на них
	Вагінальні кровотечі нез'ясованого ґенезу
	Нелікована гіперплазія ендометрія
	Наявна венозна тромбоемболія (ВТЕ) (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневих артерій) або ВТЕ в минулому
	Відомі тромбофілії (наприклад, дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну III)
	Активні або нещодавні тромбоемболічні захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда)
	Гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники її функції не нормалізувалися
	Відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу
Відносні протипоказання	Порфірія
	Лейоміома матки
	Ендометріоз
	Мігрень
	Сімейна гіпертригліцеридемія
	Жовчнокам'яна хвороба
	Епілепсія
	Підвищений ризик розвитку раку молочної залози
Рак ендометрія I та II ст.	

- лігнани — містяться в зернових та овочах, частково в олійних;
- куместани — містяться в конюшині та люцерні.

*Фітогормони* є різномірною групою природних нестероїдних рослинних сполук, які не мають прямого впливу на естрогенні рецептори, але виявляють естрогеноподібний ефект і позитивно впливають на менопаузальні симптоми. Є підстави вважати, що ці речовини реалізують свій ефект за рахунок впливу на співвідношення нейротрансмітерів у гіпоталамусі, гіпокампі, корі головного мозку та інших структурах центральної нервової системи (ЦНС), що, зокрема, сприяє стабілізації центрів терморегуляції і вегетативної нервової системи.

Особливу зацікавленість викликають препарати, що є екстрактами з коріння циміцифуги кистеподібної (клопогін кистеподібний, *Cimicifuga racemosa*, Black cohosh), що мають позитивні клінічні ефекти щодо вазомоторних та психоемоційних симптомів, кісткового метаболізму і не мають негативного впливу на молочні залози [27]. Вважають, що основний терапевтичний ефект екстрактів із коріння циміцифуги зумовлений наявністю в ньому достатніх кількостей тритерпенових глікозидів, які мають певний тропізм до структур ЦНС, що задіяні в реалізації нейровегетативних проявів менопаузального синдрому. Лікарські засоби на основі циміцифуги

є найбільш широко вивченими й ефективними фітофармацевтичними препаратами для лікування менопаузальних симптомів. Тритерпенові глікозиди циміцифуги мають ефекти, подібні до дії селективних модуляторів рецепторів естрогенів (SERM), антиоксидантні, протизапальні та серотонінергічні ефекти. Не мають естрогенних властивостей, але справляють виражений позитивний вплив на зниження ВС, мають помірний позитивний вплив на кісткове ремоделювання та незначний позитивний вплив на вагінальний епітелій, при цьому практично не впливають або діють як антиестрогени на ендометрій, молочні залози, фактори згортання крові [27].

Лікарські засоби на основі сангвінарії канадської впливають на продукцію, метаболізм і біологічну активність статевих гормонів та внутрішньоклітинних ферментів — ароматаз, що регулюють позагонадне утворення гормонів. Завдяки слабкій естрогенній дії вони зменшують ступінь тяжкості клімактеричного синдрому, не впливаючи при цьому на проліферативні процеси в ендометрії [28, 29].

До лікарських засобів, які мають заспокійливу дію на ВС, відносяться селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) (пароксетин, флуоксетин тощо) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (ІЗЗСН)

(венлафаксин, дулоксетин тощо), клонідин, деякі протиепілептичні препарати та інші лікарські засоби центральної дії, однак вони не застосовуються як терапія першої лінії за наявності лише ВС [25].

Жінки з раком молочної залози в анамнезі є важливою категорією пацієнток, для яких негормональні методи лікування ВС є препаратами вибору. СИЗС/ІЗСН зменшують припливи в цих пацієнток до 50%, що є прийнятним у більшості випадків. Слід уникати призначення пароксетину жінкам, які отримують тамоксифен. Для пацієнток із посиленням припливів у нічний час, із нічним потовиділенням та повторюваними пробудженнями може бути особливо корисним габапентин завдяки наявному седативному ефекту. Пацієнткам із такими симптомами рекомендується приймати разову дозу габапентину перед сном, що може сприяти зменшенню побічної дії цього препарату.

Для лікування припливів жару та інших ВС також може використовуватися бета-аланін, дія якого спрямована на регуляцію просвіту судин шляхом пригнічення вивільнення гістаміну, збільшення утворення карнозину та активації рецепторів гліцину. Один із механізмів дії бета-аланіну реалізується за допомогою взаємодії з гліциновими рецепторами, що сприяє швидкій нормалізації активності терморегуляторної зони гіпоталамуса. Виявляючи більш тривалий вплив на гліцинові рецептори, ніж сам гліцин, він виявляє додаткові властивості — сприяє поліпшенню когнітивних функцій (пам'яті та концентрації уваги). Амінокислота бета-аланін входить до складу природних білків карнозину та ансерину, а також є частиною пантотенової кислоти (вітамін В<sub>5</sub>), яка входить до складу коферменту А. Прийом бета-аланіну поступово збільшує рівень карнозину в м'язах, що приводить до підвищення ресурсів м'язової системи та зменшення загальної стомлюваності. Також бета-аланін діє як антагоніст нікотинової кислоти, що дозволяє застосовувати його для зменшення кількості та інтенсивності припливів, покращення сну. Задовільна переносимість і відсутність залежності дає змогу застосовувати препарат без обмеження в тривалості. Важливу роль у процесах, пов'язаних із клімактеричними проявами, відіграє амінокислота триптофан, яка є основним джерелом для синтезу серотоніну та мелатоніну, що багатогранно впливають на емоційний і нейровегетативний компоненти ранніх менопаузальних розладів [30]. Останні роки ознаменувалися цілою низкою від-

криттів у галузі біоритмології, до яких належить встановлення зв'язку між репродуктивною функцією і станом епіфіза, що секретує мелатонін. Доведено, що жінки в постменопаузі мають нижчі концентрації мелатоніну в крові, ніж жінки в перименопаузі. Чим пізніше настає пік секреції мелатоніну в перименопаузі, тим вищий рівень тривожності, а чим триваліша секреція мелатоніну, тим краща якість життя жінки. Дефіцит ендogenous мелатоніну призводить до нестачі гонадоінгібіну, що запускає через складну систему нейронів виникнення припливів. Деякі автори рекомендують використовувати мелатонін як перший рівень лікування клімактеричних розладів ще до початку МГТ [31, 32].

Загалом при використанні нейроактивних засобів слід пам'ятати про їх потенційні побічні ефекти (нудота, надмірна седація, сонливість), необхідність підбору дози (титрування) та поступове її зниження при відміні терапії, за винятком сучасних СІОЗС, які, як правило, титрування дози не потребують [33]. Існує низка інших засобів, що використовуються для полегшення вазомоторних порушень, до яких належать вітамінно-мінеральні комплекси, багатокомпонентні біологічно активні добавки тощо. І хоча вони й не продемонстрували достовірної ефективності, але здатні за рахунок парціальних ефектів покращити якість життя пацієнток [34].

### Висновок

На сьогодні МГТ визнана найбільш ефективним методом лікування менопаузальних розладів. Проте в реальній клінічній практиці не всі жінки перехідного віку через різні причини можуть її використовувати. У цих випадках для полегшення симптомів КС можна вдаватися до альтернативних (негормональних) методів лікування. Існує великий перелік цих методів, зокрема й тих, що ґрунтуються на використанні природних (переважно рослинних) та синтетичних лікарських засобів, а також природних і фізичних факторів. Наразі можливості альтернативної терапії менопаузальних розладів істотно розширилися, що дозволяє усунути їх прояви, починаючи з нейровегетативної симптоматики і закінчуючи порушеннями ендокринно-метаболического профілю, що сприяє підвищенню якості життя пацієнток, які з тих чи інших причин не можуть використовувати менопаузальну гормональну терапію.

## Список використаної літератури

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause> Дата доступу: 10.10.2023
2. Panay N, Palacios S, Davison S, Baber R. Women's perception of the menopause transition: a multinational, prospective, community-based survey. *GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism*. 2021;03/2021:178-183 doi:10.53260/GREM.212037
3. Резолюція IV міжнародного форуму експертів із питань менопаузи. Репродуктивна ендокринологія. 2023 жовтень;4(69):2-6.
4. Wilson RA. *Feminine Forever*. New York, NY: Pocket Books; 1968.
5. Gray LA Sr, Christopherson WM, Hoover RN. Estrogens and endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1977;49(4):385-389.
6. Christiansen C, Riis BJ. 17  $\beta$ -estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4):836-841.
7. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med*. 1991;325(11):756-762.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3): 321-333.
9. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712.
10. Baber RJ, Panay N, Fenton A. and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;10(2):1-49. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
11. Lumsden MA. The NICE Guideline — Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016;19(5):426-429. DOI: 10.1080/13697137.2016.1222483
12. Makara-Studzińska MT, Kryś-Noszczyk KM, Jakiel G. Epidemiology of the symptoms of menopause — an intercontinental review. *Prz Menopauzalny*. 2014;13(3):203-211. DOI: 10.5114/pm.2014.43827
13. Min SH, Yang Q, Min SW et al. Are there differences in symptoms experienced by midlife climacteric women with and without metabolic syndrome? A scoping review. *Womens Health (Lond.)*. 2022;18: 17455057221083817.
14. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J. Am. Heart Assoc*. 2021;10(3):e017416.
15. Li H, Sun R, Chen Q et al. Association between HDL-C levels and menopause: a meta-analysis. *Hormones*. 2021;20(1):49-59.
16. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157417. DOI: 10.1371/journal.pone.0157417 18.
17. Anagnostis P, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. *Endocr Connect* 11.4 (2022): e210537. DOI: 10.1530/EC-21-0537
18. Scavello I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual health in menopause. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):5597.
19. Run Qiu Chen, Susan R Davis, Chit Ming Wong, Tai Hing Lam. Validity and cultural equivalence of the standard Greene Climacteric Scale in Hong Kong. *Menopause*. 2010 May-Jun;17(3):630-5. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ca0adb.
20. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді». Available from: [<https://www.dec.gov.ua/mtd/menopauzalni-porushennya-ta-inshi-rozlady-v-perymenopauzalnomu-periodi/>].
21. The 2017 Hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):000000000000921.
22. Mendoza N, Ramirez I, de la Viuda E et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. *MHT Eligibility Criteria Group [published online ahead of print, 2022 Aug 30]*. *Maturitas*. 2022;166:65-85. doi:10.1016/j.maturitas.2022.08.008
23. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії / За ред. де Вільєрс Т., Татарчук Т.Ф. Репродуктивна ендокринологія. 2016;1(27).
24. Reed SD, Guthrie KA, Newton KM et al. Menopausal quality of life: RCT of yoga, exercise, and omega 3 supplements. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014;210(3):244.
25. Татарчук Т, Ефименко ОО, Занько ОВ. Nonhormonal therapy of climacteric disorders. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016;30:75-80.
26. Leberherz T, French L. Nonhormonal treatment of the menopausal syndrome. A double-blind evaluation of an autonomic system stabilizer. *Obstet. Gynecol*. 1969;33(6):795-799.
27. Guida M, Raffone A, Travaglio A et al. *Cimicifuga racemosa* isopropanolic extract for menopausal symptoms: an observational prospective case-control study. *Gynecol. Endocrinol*. 2021;37(12):1132-1137.
28. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms — an update on the evidence. *Climacteric*. 2021;24(2):109-119.
29. Gupta J, Das BR. An analysis of the efficacy of *Sepia officinalis* in the management of distress during climacteric years. *Indian J. Integr. Med*. 2019;1(1):14-18.
30. Kurbat MN. Metabolism of Amino Acids in the Brain. *Neurochemical Journal*. 2009;3(1):23-28.
31. Toffol E, Kalleinen N, Haukka J, et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause*. 2014;21(5):493-500.
32. Bellipanni G, di Marzo F, Blasi F, et al. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience. *Annals New York Academy Sciences*. 2005;1057:393-40.
33. Woyka J. Consensus statement for non-hormonal-based treatments for menopausal symptoms. *Post Reproductive Health*. 2017;23(2):71-75.
34. Cassilhas AB, Nascimento ALP, dos Santos JN et al. Homeopathy in the treatment of climacteric changes. *Braz. J. Health Rev*. 2021;4(6):28287-2829.

## NON-HORMONAL THERAPY OF MENOPAUSAL DISORDERS

**S.O. Shurpyak**

**Abstract.** Menopausal hormone therapy (MHT) remains the most effective treatment for vasomotor symptoms (VMS) and genitourinary menopausal syndrome (GMS) and has been shown to prevent bone loss and destruction. The risks of MHT vary depending on the type, dose, duration of use, routes of administration, timing of initiation, and use of both estrogen and progestogen.

Treatment should be individualized with the selection of the most appropriate MHT drug, dose, composition, route of administration, and duration of use, using the best available evidence to maximize benefits and minimize risks, with periodic reassessment of the benefits and risks of continuing or discontinuing MHT use.

However, in the presence of absolute contraindications for its use, it is necessary to search for alternative methods of correction of menopausal disorders.

In the framework of this article, we will dwell in more detail on alternative methods of treatment of not local, but mainly systemic manifestations of the climacteric syndrome of CS (vasomotor symptoms, insomnia, emotional lability, as well as anxiety-depressive states). After all, if everything is clear and clear with patients who do not have clear contraindications to MHT, then the question of the contingent of women with their presence or with the so-called hormonophobia still remains open and controversial. For a long time, the world pharmacological community has been engaged in the development of an alternative, estrogen-imitating method of treatment of climacteric disorders. The key components of these drugs are plant components that mimic the physiological action of estrogens, with the exception of its proliferative component, which provides a wider range of possibilities for eliminating CS symptoms and improving the quality of life in patients with a history of cardiovascular disease (CVD), with hyperproliferative reproductive diseases organs and hormone phobia.

**Keywords:** menopausal hormone therapy, menopause, alternative menopause therapy, phytohormones, phytoestrogens.

---

**Для цитування:** Шурпяк С.О. Негормональна терапія менопаузальних розладів. Практикуючий лікар, 2024. № 1, с. 44-51. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-1.44.

**Адреса для листування:** Шурпяк Сергій Олександрович, shurpyak\_serhiy@yahoo.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна.

**Інформація про авторів:** Шурпяк Сергій Олександрович, д-р мед. наук, професор кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID:0000-0002-5445-6375.

**Особистий внесок:** Шурпяк С.О. — написання статті.

**Фінансування:** Немає джерел фінансування.

**Декларація:** Немає конфлікту інтересів.

**Проходження статті:** Надійшла до редакції 22.01.2024 р., прийнята на друкування 26.01.2024 р., надрукована 29.03.2024 р.

**For citation:** Shurpyak SO. Non-hormonal therapy of menopausal disorders. The Practitioner, 2024. No 1, p. 44-51. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-1.44.

**Correspondence address:** Shurpyak S., shurpyak\_serhiy@yahoo.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Pekarska str., 69, 79010, Ukraine.

**Information about the authors:** Shurpyak Serhiy, MD, PhD, professor of the department of family medicine Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID:0000-0002-5445-6375.

**Personal contribution:** Shurpyak SO — writing an article.

**Funding:** No sources of funding.

**Declaration of Ethics:** No conflict of interest.

**Article:** Received 22.01.2024, accepted 26.01.2024, published 29.03.2024.