

Клинические рекомендации по оценке и коррекции симптомов менопаузы у женщин с анамнезом рака молочной железы

Продолжение. Начало в № 1/2.

СИОЗС и ИОЗСН

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) широко применяются в клинической практике и хорошо изучены в отношении контроля менопаузальных приливов у женщин с анамнезом РМЖ. Механизм их влияния на симптомы менопаузы не ясен, но, вероятно, не зависит от антидепрессивного эффекта и проявляется быстрее. Побочные эффекты включают головную боль, тошноту, снижение аппетита, желудочно-кишечные расстройства, сухость во рту, тревогу, нарушения сна и сексуальную дисфункцию, но в большинстве случаев они слабо выражены и быстро проходят. Побочные эффекты становятся причиной отмены лечения у 10-20% пациенток, но их появление менее вероятно у женщин, которые принимают низкие дозы препаратов. Некоторые СИОЗС (пароксетин, флуоксетин, циталопрам) и ИОЗСН (венлафаксин и дезвенлафаксин) продемонстрировали преимущество перед плацебо по способности облегчать менопаузальные приливы у женщин с РМЖ в ряде краткосрочных исследований. В целом клиническая эффективность лечения антидепрессантами считается более умеренной в сравнении с эстрогеном, хотя прямых сравнительных исследований не проводилось. Получены данные о значительной вариабельности ответа на терапию антидепрессантами у женщин с обострениями вазомоторных симптомов менопаузы. Рост популярности СИОЗС и ИОЗСН как средств облегчения приливов отразился на частоте их назначений и привел к снижению частоты назначения гормональных препаратов. Оптимальная длительность лечения антидепрессантами не известна; рекомендуется отменять эти препараты постепенно во избежание развития синдрома отмены, который особенно выражен у короткодействующих средств (пароксетина и венлафаксина).

Возможное взаимодействие СИОЗС и ИОЗСН с тамоксифеном

Некоторые СИОЗС и ИОЗСН могут влиять на процесс преобразования тамоксифена в его активный метаболит – 4-гидрокси-N-дезметилтамоксифен (эндоксифен) за счет ингибирования цитохрома печени P450 2D6 (CYP2D6). Исследования *in vitro* подтвердили, что флуоксетин и пароксетин являются сильными ингибиторами CYP2D6, в то время как дезвенлафаксин, венлафаксин, сертралин, циталопрам и миртазапин влияют слабо или совсем не влияют на этот фермент. Клинические исследования показали, что степень подавления CYP2D6 варьирует у разных индивидуумов и зависит от исходной ферментной активности. Клинические эффекты тамоксифена, по всей видимости, являются эффектами его метаболитов, поэтому у пациенток, принимающих этот препарат, следует по возможности избегать назначения тех СИОЗС и ИОЗСН, которые являются сильными ингибиторами CYP2D6. Поскольку циталопрам и венлафаксин показали наименьшее влияние на концентрацию эндоксифена, они могут быть лучшей альтернативой у пациенток с РМЖ, получающих лечение тамоксифеном.

Габапентин

Габапентин – аналог гамма-аминомасляной кислоты – зарегистрирован в некоторых странах для лечения эпилепсии и хронической боли. Исследований по изучению влияния габапентина на приливы проведено меньше, чем для СИОЗС и ИОЗСН, но доступные на данный момент данные свидетельствуют о том, что габапентин как минимум не уступает антидепрессантам по эффективности, хотя прямых сравнений не проводилось. В дозе 900 мг/сут габапентин эффективно купирует приливы у пациенток

с РМЖ, в том числе при химио- и/или хирургически индуцированной менопаузе, а также у женщин с симптомами спонтанной менопаузы. У женщин с симптомами спонтанной менопаузы габапентин обеспечивал быстрое начало эффекта и к 4-й неделе терапии уменьшал частоту приливов на 51% (плацебо – на 26%): с 8,5 (в среднем) до 4,5 в день. Схожие результаты получены и у пациенток с искусственной менопаузой (54% редукции приливов против 31 в группе плацебо), а также в популяции пациенток с РМЖ, большинство из которых принимали тамоксифен (49% редукции симптома против 21 в группе плацебо). Габапентин – единственное негормональное средство, которое продемонстрировало эффективность в коррекции приливов, эквивалентную эффективности эстрогена, хотя в этом исследовании каждая из групп включала всего по 20 пациенток.

В отличие от СИОЗС и ИОЗСН габапентин не имеет известных лекарственных взаимодействий и абсолютных противопоказаний, не вызывает сексуальную дисфункцию и, по всей вероятности, должен хорошо переноситься при назначении с целью контроля симптомов менопаузы. Кроме того, для габапентина не характерен синдром отмены, который хорошо известен у некоторых СИОЗС и ИОЗСН (пароксетина и венлафаксина). Побочные эффекты – головокружение, неустойчивость и сонливость – испытывают до 20% пациенток, но эти проявления, как правило, значительно уменьшаются после 1-й недели приема препарата, полностью исчезают к 4-й неделе и практически не влияют на частоту отмены габапентина у женщин.

Практические выводы. У пациенток с приливами умеренной или высокой интенсивности на фоне РМЖ целесообразно для коррекции этого симптома в качестве средств первой линии использовать СИОЗС/ИОЗСН или габапентин. Препараты этих групп практически не сравнивались между собой, но венлафаксин в суточной дозе 37,5 мг (с возможностью увеличения до 75 мг со 2-й недели лечения), а также пароксетин в суточной дозе 10 мг (с увеличением до 20 мг со 2-й недели лечения при неэффективности начальной дозы) изучены достаточно хорошо и в краткосрочных исследованиях продемонстрировали приемлемую эффективность коррекции приливов и переносимость (табл.). При неэффективности венлафаксина целесообразно перейти к пароксетину, и наоборот. У пациенток, принимающих тамоксифен, следует избегать использования индукторов CYP2D6 (пароксетина и флуоксетина). СИОЗС и ИОЗСН противопоказаны женщинам, принимающим ингибиторы моноаминоксидазы, и должны применяться с особой осторожностью у пациенток с биполярным расстройством из-за риска индукции маниакального эпизода. Если ответ на терапию не получен в течение 4 нед, назначенное лечение является неэффективным. Габапентин может применяться как альтернативное средство первой линии вместо СИОЗС/ИОЗСН, а также у женщин, которые не ответили на терапию антидепрессантами или не могут их принимать. Дополнительные преимущества от присоединения габапентина к терапии СИОЗС/ИОЗСН получено не было. Также габапентин целесообразно назначать женщинам, у которых до приема СИОЗС/ИОЗСН или на фоне их приема развилась сексуальная дисфункция.

Клонидин

Клонидин является α -адреномиметиком центрального действия и применяется для лечения артериальной гипертензии. Препарат хорошо изучен в различных дозах и лекарственных формах (пероральных и трансдермальных) и как средство коррекции менопаузальных приливов демонстрирует мягкую или умеренную эффективность

(до 46% редукции частоты приливов). У пациенток с РМЖ в анамнезе, принимающих тамоксифен, уменьшение частоты и тяжести приливов отмечалось на фоне использования клонидина в суточной дозе 0,1 мг трансдермально или перорально. Побочные эффекты клонидина развиваются достаточно часто и включают сухость во рту, инсомнию или сонливость. В дозах, применяемых для коррекции приливов, клонидин не влияет на системное артериальное давление.

Практические выводы. Клонидин может быть полезен в лечении слабо или умеренно выраженных приливов, а также у женщин, которые избегают приема других средств (табл.).

Побочные эффекты лечения

В процессе медикаментозного лечения приливов врачу необходимо тщательно оценивать соотношение риск/польза, а также степень влияния терапии на качество жизни, активно привлекая к этому пациента. Побочные эффекты часто развиваются на фоне приема СИОЗС/ИОЗСН и габапентина, хотя в большинстве случаев они быстро проходят и зависят от дозы, а дозы, применяемые для коррекции приливов, обычно ниже тех, которые применяются по основным показаниям. Следует четко разграничивать пациентов, которые переносят побочные эффекты, и тех, кто готов отказаться от лечения из-за его непереносимости. В то время как применение клонидина для коррекции приливов существенно ограничено его побочными эффектами, в исследованиях СИОЗС и ИОЗСН нежелательные явления приводили к отмене терапии у 10-20% больных.

К самым распространенным побочным эффектам относятся астения, запоры, сухость во рту, тошнота, головокружение, бессонница/сонливость. В одном из крупных исследований дезвенлафаксина частота отмены препарата по причине побочных эффектов не отличалась от частоты отмены плацебо в течение 52 нед наблюдения. Однако в группе активной терапии не была полностью учтена возросшая частота развития артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых событий. При резком прекращении приема некоторых СИОЗС и ИОЗСН может развиваться синдром отмены, особенно выраженный у короткодействующих средств (дезвенлафаксина, венлафаксина и пароксетина). В крупных исследованиях габапентина у женщин с приливами этот препарат приходилось отменять по причине побочных эффектов (в первую очередь, сонливости и головокружения) несколько реже. Синдром отмены после прекращения лечения габапентином также развивается нечасто. Клиницистам полезно заранее обсуждать с женщинами потенциальную пользу и побочные

эффекты отдельных препаратов. Женщины, получающие негормональные средства, могут сами отмечать дни, когда лечение облегчает симптомы, и дни, когда они испытывают нежелательные эффекты препаратов.

Коррекция других симптомов менопаузы после РМЖ

В зависимости от причины наступления менопаузы и характера сопутствующей эндокринной терапии пациентки с РМЖ могут испытывать ряд других менопаузальных симптомов, помимо приливов. Два наиболее распространенных из них – вагинальная сухость и сексуальная дисфункция.

Атрофический вагинит, связанный с РМЖ

Симптомы атрофического вагинита после наступления менопаузы испытывают около 1/3 женщин. В отличие от приливов это явление может усугубляться с течением времени. У женщин с анамнезом РМЖ, которые принимают ингибиторы ароматазы, отмечается значительно большая распространенность вагинальной сухости по сравнению с субпопуляцией женщин, получающих тамоксифен. Рост числа назначений ИА может привести к учащению жалоб на вагинальную сухость среди женщин, получающих лечение РМЖ.

Лечение атрофического вагинита, связанного с РМЖ

Как системное, так и вагинальное применение эстрогенов эффективно облегчает симптомы атрофического вагинита; имеются доказательства преимущества местного лечения перед системным в отношении влияния на вагинальную сухость. Вагинальные формы эстрогенов не влияют на печеночный метаболизм, что позволяет применять их в меньших дозах, чем системные препараты. Негормональные вагинальные лубриканты, такие как Репленс, также могут оказывать эффект у некоторых женщин, но они менее эффективны, чем топические эстрогены. В то время как применение системных эстрогенов у женщин с гормоноположительным РМЖ стараются избегать, топические эстрогены стали широко использоваться для облегчения симптомов атрофического вагинита. В небольших ретроспективных исследованиях показано, что у пациенток с РМЖ вагинальные формы эстрогенов не оказывают отрицательного влияния на исходы. Аналогичные выводы о безопасности вагинальных эстрогенов сделаны по результатам метаанализа плацебо контролируемых исследований. 17 исследований летрозола в качестве пролонгированной адьювантной терапии РМЖ после применения в течение 5 лет тамоксифена не продемонстрировали влияния на прогноз.

Таблица. Сравнительная эффективность и переносимость негормональных средств коррекции менопаузальных приливов

Критерий	Клонидин	СИОЗС/ИОЗСН	Габапентин
Эффективность: динамика частоты приливов по сравнению с плацебо (95% ДИ)*	-0,95 (от -1,44 до -0,47)	-1,13 (от -1,70 до -0,57)	-2,05 (от -2,80 до -1,30)
Быстрота наступления эффекта	Быстро (менее 1 нед)	Быстро (менее 1 нед)	Быстро (менее 1 нед)
Длительность действия	До 8 нед	До 6 нед	До 12 нед
Частота отмены по причине побочных эффектов в клинических исследованиях	40%	10-20%	10%
Наиболее частые побочные эффекты	Сухость во рту, инсомния или сонливость	Сухость во рту, расфокусировка зрения, сексуальная дисфункция	Головокружение, неустойчивость, сонливость
Эффективность в лечении сопутствующей депрессии	Не установлена	Хорошая	Не установлена
Эффективность в лечении сопутствующей нейропатической боли	Не установлена	Не установлена	Хорошая

* Интерпретация результатов этого метаанализа ограничена, поскольку не были собраны исходные данные о частоте приливов.

Топические эстрогены могут быть назначены в форме вагинальных колец с эстрадиолом, вагинальных кремов на основе эстрогена, пессариев с эстриолом и таблеток с медленным высвобождением 17β-эстрадиола. Недавно Kendall и соавт. показали, что Вагифем (вагинальные таблетки 17β-эстрадиола) через 2 нед применения повышает уровень циркулирующего эстрадиола у пациенток, которые принимают ИА. Авторы заключили, что вагинальный эстрадиол может подавлять эффект супрессии эстрогена ингибиторами ароматазы, поэтому его назначения следует избегать. Информации о безопасности вагинальных эстрогенов у женщин с РМЖ недостаточно. В лечении симптоматического атрофического вагинита топические препараты, содержащие эстриол, так же эффективны, как эстрадиолсодержащие. Эстрадиол обладает гораздо более выраженным гормональным эффектом, чем эстриол. В процессе стероидного обмена эстриол образуется из эстрогена и не может преобразоваться в эстрадиол. Поэтому эстриолсодержащим препаратам следует отдавать предпочтение при выборе вагинальных эстрогенов для лечения атрофического вагинита у женщин с РМЖ, особенно у тех, которые получают ИА. В настоящее время продолжают изучаться новые средства лечения атрофического вагинита, такие как пиллокарпин.

В случаях, когда женщина жалуется на зуд вульвы, необходимо исключить системную кожную патологию. Следует подробно расспросить пациентку о вагинальном дискомфорте, например, ощущает ли она специфический запах или зуд, а при подозрении на инфекцию необходимо взятие мазков из вульвы и влагалища. Периодически возникающая вульвовагинальная сыпь может указывать на герпетическое поражение, при котором требуется проведение специфического бактериологического исследования. При учащенном мочеиспускании или рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей могут оказаться полезными протоколы гигиены мочевого пузыря.

Практические выводы. Негормональные средства, такие как Репленс или Sylk, могут облегчать симптомы атрофического вагинита.

При их неэффективности могут быть назначены вагинальные эстрогены. У пациенток, которые принимают ИА, эстриолсодержащие препараты (такие как Овестин) не повышают уровень циркулирующего эстрадиола. Однако их безопасность у женщин с РМЖ до сих пор не установлена, и пациенткам следует сообщать о том, что эффект вагинальных эстрогенов может противостоят эффекту ингибиторов ароматазы.

Сексуальная дисфункция, связанная с РМЖ
И диагноз РМЖ, и его лечение могут отрицательно сказываться на сексуальной функции.

Выраженность нарушений зависит от возраста, менопаузального статуса и сопутствующих факторов, равно как и от вида хирургического лечения или эндокринной терапии.

Несмотря на значительную распространенность сексуальной дисфункции среди женщин с анамнезом РМЖ, существует острый дефицит информации об эффективных способах лечения гипоактивного нарушения полового влечения (hypoactive sexual desire disorder – HSDD). Для адекватной оценки сексуальной функции следует деликатно, но напрямую расспросить женщину, хотя пациентки обычно крайне неохотно говорят на эту тему. Если одной из причин нарушения сексуальной функции является вагинальная сухость, могут быть назначены вагинальные эстрогены или негормональные лубриканты (например, Репленс или Sylk). Следует также рассмотреть вопрос об отмене СИОЗС/ ИОЗСН, поскольку они могут вызывать или усугублять сексуальную дисфункцию за счет снижения полового влечения и наступления аноргазмии.

Некоторыми клиницистами для лечения HSDD предлагается использовать тестостерон, однако его безопасность и эффективность недостаточно изучены как у здоровых женщин, так и у пациенток с анамнезом РМЖ. Тестостерон может оказаться неэффективным без поддержания адекватного уровня циркулирующего эстрогена. По этим причинам тестостерон и другие андрогены не могут быть рекомендованы женщинам с РМЖ в анамнезе. Имеются данные о том, что проблемы в сексуальной сфере у

женщин, перенесших РМЖ, могут спонтанно разрешаться со временем. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, такие как силденафил, интенсивно изучались в плане влияния на сексуальную дисфункцию у женщин, но результаты оказались неоднозначными. Хотя в экспериментах на животных и у людей получено усиление влагалищного кровотока на фоне приема этих препаратов, это не привело к улучшению сексуальной функции женщин в плацебо контролируемых исследованиях. В небольших исследованиях показано, что у женщин с анамнезом РМЖ сексуальная функция может улучшаться на фоне приема антидепрессанта бупропиона, но для подтверждения этого эффекта необходимо провести более масштабные исследования.

Когда следует думать о назначении эстрогена для коррекции менопаузальных симптомов, связанных с РМЖ?

У всех женщин применение гормональных средств для облегчения симптомов менопаузы связано с необходимостью оценивать баланс пользы и риска. У женщин без анамнеза РМЖ риск, связанный с приемом гормонов, минимален, особенно если длительность их приема не превышает 5 лет. У пациенток с РМЖ рекомендуется избегать применения эстрогена и тиболона, поскольку они могут повышать риск рецидива рака. Тем не менее у некоторых женщин польза от назначения эстрогена для облегчения симптомов менопаузы может преобладать над риском. В любом случае решение о назначении эстрогена при значительной выраженности менопаузальных симптомов следует принимать совместно с пациенткой, которая должна быть адекватно информирована о возможном влиянии терапии на прогноз заболевания. Преимущество мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток с РМЖ заключается в возможности более точно оценить индивидуальный риск рецидива и использовать эту информацию при назначении симптоматического лечения.

В случаях, когда эндокринная терапия вызывает тяжелые менопаузальные симптомы и при этом не приносит ожидаемой

пользы в плане снижения риска рецидива РМЖ, членами мультидисциплинарной бригады может быть принято совместное решение об отмене эндокринных препаратов или изменении схемы лечения. Для женщин с поздними стадиями РМЖ вопросы качества жизни становятся приоритетными, и гормональная терапия может быть назначена после обсуждения потенциальной пользы и риска с родственниками пациентки.

Выводы

Симптомы менопаузы – приливы, ночная потливость, вагинальная сухость и сексуальная дисфункция – часто возникают на фоне лечения РМЖ. Возможности коррекции приливов, связанных с РМЖ, изучались и продолжают изучаться во многих исследованиях; в то же время проведено относительно мало работ, посвященных лечению других распространенных менопаузальных симптомов у этой категории пациенток. В соответствии с накопленными данными эффективно снижать частоту и выраженность приливов способны венлафаксин, пароксетин и габапентин. Представитель класса ИОЗСН дезвенлафаксин в настоящее время продолжает изучаться у женщин с вазомоторными симптомами менопаузы на фоне лечения РМЖ, но пока не рекомендован к широкому использованию. На фоне приема перечисленных препаратов относительно часто развиваются побочные эффекты, однако в большинстве исследований они не вызывали у женщин желания прервать лечение, если при этом адекватно контролировались приливы.

Несмотря на значительную распространенность приливов в женской популяции, механизмы их развития изучены недостаточно. Дефицит знаний формирует существенный пробел в клинических алгоритмах ведения пациенток с менопаузальными симптомами на фоне РМЖ, и для его заполнения требуются дальнейшие исследования.

Статья напечатана в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
Annals of Oncology 2008; 19(10): 1669-1690
Перевел с англ. **Дмитрий Молчанов**



Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Онкология»?

Назовите три лучших материала номера

1.
2.
3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Онкология»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным для повышения врачебной квалификации?

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медична газета «Здоров'я України»,
ул. Народного ополчения, 1, г. Киев, 03151

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Онкология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

