

ОСОБЛИВОСТІ ОПТИМАЛЬНОЇ НЕГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ВЕГЕТАТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ЖІНОК У ПЕРІОД ПОСТМЕНОПАУЗИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.90-96>

Д.Г. КОНЬКОВ

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-9375-7509

О.А. ТАРАН

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-8808-7539

В.О. РУДЬ

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-0768-6477

В.В. КЛИВАК

к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-2825-884X

Контакти:

Коньков Дмитро Геннадійович
Вінницький НМУ ім. М.І. Пирогова,
кафедра акушерства
і гінекології № 1
21018, Вінниця, Пирогова, 56
Тел.: +38 (0432) 55-39-10,
+38 (067) 935-12-12
Email: drdiokonkov@gmail.com

ВСТУП

За даними ВООЗ, у більшості країн світу тривалість життя жінок після 50 років коливається від 27 до 32 років, тобто приблизно третину свого життя кожна жінка перебуває в гіпоестрогенному стані. Менопауза – це біологічний процес, визначається як постійне припинення менструальних циклів. Фізіологічно вона пов'язана зі зменшенням кількості фолікулів, припиненням вироблення яєчниками естрогенів і прогестерону, а також відсутністю здатності яєчників реагувати на гормони гіпофіза [8, 36]. Менопауза пов'язана не лише з дефіцитом статевих стероїдів, а й зі зниженням секреції мелатоніну. Перименопаузальний синдром дефіциту мелатоніну – комплекс симптомів, який часто формується на тлі зниження синтезу мелатоніну та клінічно характеризується порушеннями (проблемами) сну, онімінням у кінцівках, головним болем, депресією, тривожністю/страхом та сексуальними розладами [25].

За прогнозами ВООЗ, до 2030 р. у світі в періоді постменопаузи перебуватиме 1,2 млрд жінок, що становитиме приблизно шосту частину населення планети. Зокрема, серед українських жінок у періоді постменопаузи перебуватиме майже половина – 13,2 млн. Середній вік природної менопаузи в розвинених країнах становить 51,5 року, а в Україні – 48,7 року. Переважна більшість жінок у цьому віці відчувають симптоми, характерною ознакою яких є вегетативні розлади. Значна частина жінок має серйозні симптоми, які істотно впливають на якість життя. Інші симптоми менопаузи включають припливи, сухість піхви, відсутність сну, зміни настрою та втрату щільності кісток [19, 22]. Менопауза та перименопаузальний синдром дефіциту мелатоніну є супутніми захворюваннями, які погіршують «жіноче менопаузальне здоров'я».

Водночас фундаментом, що визначає переважний перебіг цього періоду за фізіологічним або патологічним типом, слугує стан адаптаційно-компенсаторних процесів у ЦНС. З огляду на це серед найчастіших патологічних проявів менопаузи особливої уваги потребують саме порушення діяльності мозку, пов'язані з ослабленням його адаптаційних можливостей. Реалізація регуляторних

хронобіологічних процесів здійснюється через залучення до них паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, від якого провідні шляхи йдуть до епіфіза, де здійснюється синтез і продукція гормону сну – мелатоніну – головного чинника гуморальної регуляції циклу сон-неспанья та одного з ключових чинників, що визначають адаптаційні можливості всього організму [44].

Для лікування вегетативних симптомів найбільш ефективним варіантом є менопаузальна гормональна терапія (МГТ). Вона може бути безпечно розпочата в жінок без протипоказань, віком менш ніж 60 років або якщо минуло менш як 10 років після настання менопаузи [9, 17, 24, 27].

Варіанти гормональної терапії менопаузи для вазомоторних симптомів у жінок із маткою включають МГТ, тканинно-селективний естрогенний комплекс або тиболон [16]. Проте в анотації до препаратів МГТ існують застереження щодо їх застосування при лейоміомі, ендометріозі, артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, мігрени та ін. [13, 20]. Тому подібне лікування спричиняє певні труднощі в ухваленні рішень як для лікарів, так і для пацієнток із канцерофобією.

Існують нові докази того, що когнітивно-поведінкова терапія може мати позитивний вплив на вазомоторні симптоми. Негормональна терапія, включно з деякими антидепресантами, габапентиноїдами, клонідином та оксibuтиніном, здатна забезпечити деяке зменшення припливів, але має свої несприятливі ефекти [15, 18].

Мелатонін являє собою N-ацетил-5-метокситриптамін, який синтезується епіфізом. В організмі відбувається ритмічна секреція мелатоніну, який відіграє важливу роль посередника в регуляції сну, температури тіла та психічних станів [7]. Плюрипотентна молекула діє як хронобіологічний гормон і цитопротекторний медіатор. Мелатонін та його метаболіти є важливими поглиначами вільних радикалів, які зменшують шкідливу окислювальну активність і сприяють регулюванню окислювально-відновного стану клітин [3, 34]. Через збільшення окислювального стресу під час менопаузи використання антиоксидантів, до яких належить мелатонін,

може зменшити побічні ефекти цього впливу [43]. Мелатонін бере участь у механізмах, які регулюють процес старіння яєчників та призводять до раннього початку менопаузи [39]. З огляду на багатогранну функцію мелатоніну в організмі, екзогенне його використання може бути ефективним щодо зменшення вегетативних симптомів у менопаузі [34]. Мелатонін може покращити психологічний стан та якість життя жінок у постменопаузі, оскільки менопауза порушує відчуття добробуту, а також спричиняє порушення емоційної та соціальної сфери у жінок, що зі свого боку вважається проблемою громадського здоров'я [5, 30]. Мелатоніну притаманний унікальний комплексний адаптогенний потенціал щодо порушень функцій ЦНС різної природи, тісно пов'язаних із розладами сну, а саме – він має поєднаний хронотропний, анксиолітичний, антидепресивний і когнітивний ефекти, не властиві іншим препаратам нейропсихотропної дії. Отже, терапевтичні заходи з метою продовження періоду максимальної фізичної, розумової та соціальної активності жінки є надзвичайно важливими.

У цьому аспекті нашу увагу привернув препарат Віта-мелатонін, який має такі цінні фармакологічні властивості: мембраностабілізувальна дія, нормалізація проникності судинної стінки та збільшення її резистентності, покращення мікроциркуляції завдяки впливу на порушений функціональний стан ендотелію, нормалізація автономної нервової регуляції серцево-судинної системи, здатність забезпечити біологічну зміну неспання та сну, циркадних ритмів, послаблення вегетативних симптомів.

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність використання препарату Віта-мелатонін у комплексному лікуванні вегетативних порушень при постменопаузі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективне клінічне дослідження було виконано на базі кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2019–2021 рр. У дослідженні брали участь 64 жінки віком від 46 до 52 років у постменопаузі, які скаржилися на вегетативні розлади. Дані дослідження були зібрані на основі демографічних та клінічних характеристик, а також анкет із використанням вегетативної шкали Гріна (Green Climacteric Scale, GCS). Система оцінювання за цією шкалою враховувала психологічні (тривожність і депресія), соматичні та вазомоторні симптоми, а також зниження сексуального потягу [11]. Шкала оцінювання включає бали: 0 – жодних проявів, 1 – легкий, 2 – середній та 3 – тяжкий прояв симптому. Загальний бал вище за 21 відображав наявність вегетативних симптомів. Жінки самостійно фіксували симптоми, які вони відчували протягом останнього місяця, з урахуванням їхньої тяжкості. Надійність і валідність опитувальника та шкали Гріна були підтверджені в інших дослідженнях [35, 41]. Крім того, суб'єктивно сон оцінювали вранці за питаннями про якість, ефективність і затримку сну, кількість пробуджень, занадто раннє пробудження та ранкову втому. Причому менша цифра вказувала на кращу якість сну.

При проведенні обстеження пацієнок керувалися міжнародними та вітчизняними нормативно-правовими

документами з біометричної етики, а саме: Женевською декларацією; Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (World Medical Association Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008); Міжнародним кодексом медичної етики; Міжнародним керівництвом з етики біомедичних досліджень за участю людини; керівництвом CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences, Женева, 1993); Декларацією з відстоювання прав пацієнтів у Європі, BOO3 (1994 р.); Керівництвом із належної клінічної практики (GCP), підготовленим Міжнародною конференцією з гармонізації (International Conference on Harmonisation, 1996); Конвенцією про захист прав і гідності людини щодо застосування досягнень біології та медицини (Рада Європи, 1997); наказами МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і нового положення про комісію з питань етики», № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісію з питань етики» та № 110 від 14.02.2012 р. «Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних»; позитивним висновком комісії з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України. Наше дослідження передбачало дотримання концепції інформованої згоди відповідно до наказу МОЗ України № 29 від 21.01.2016 р., урахування переваги користі над ризиком шкоди, принципу конфіденційності та поваги до пацієнок, які були об'єктом дослідження.

Обстежених пацієнок розподілено на дві клінічні групи:

- до першої групи ввійшла 31 жінка, яка отримувала фітопрепарат, що містив екстракт кореневища цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*), – 30 мг по 1 капсулі на добу (3 місяці);
- до другої групи були зараховані 33 жінки з вазомоторними розладами, які додатково до фітопрепарату отримували Віта-мелатонін 3 мг на добу щовечора у проміжку з 18.00 до 20.00, за 2 год перед сном, протягом 1 місяця.

Оцінювання клінічної ефективності терапії проводили за 1, 2 та 3 місяці від початку лікування.

Критерії включення до дослідження: загальний стан здоров'я < 23 бали за шкалою Гріна, відсутність застосування вітамінних добавок, фітоестрогенів та МГТ протягом останніх 3 місяців, відсутність використання снодійних, заспокійливих засобів, антидепресантів і препаратів, що знижують артеріальний тиск.

Критерії виключення: захворювання печінки, нирок і шлунково-кишкового тракту, неможливість з будь-якої причини продовжувати вживати ліки, відсутність зацікавленості жінки в продовженні участі в дослідженні та наявність будь-якої алергічної реакції на препарат.

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програми Statistica 10 Enterprise Portable (2011) з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m),

середньоквадратичні відхилення (ρ). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стюдента.

Співвідношення ризиків, стандартну похибку та 95% довірчий інтервал (ДІ) розраховували за формулою:

$$CP = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)},$$

де CP – співвідношення ризиків, a – кількість пацієнок із позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі, b – кількість пацієнок із негативним (добрим) результатом у досліджуваній групі, c – кількість пацієнок із позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d – кількість пацієнок із негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Стандартну похибку співвідношення ризиків визначали так:

$$CP\{\ln(CR)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}},$$

де CP – стандартна похибка, СШ – співвідношення шансів, a – кількість пацієнок із позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі, b – кількість пацієнок із негативним (добрим) результатом у досліджуваній групі, c – кількість пацієнок із позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d – кількість пацієнок із негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок становив $49,28 \pm 3,10$ року. Між групами не було статистично вірогідних відмінностей: $p = 0,99$ ($49,28 \pm 2,86$ року в I групі та $49,30 \pm 3,36$ року у II групі). Не виявлено істотної статистичної різниці між двома групами й щодо таких анамнестичних характеристик: вік менархе ($13,84 \pm 1,07$ року в I групі та $13,27 \pm 1,26$ року у II групі, $p = 0,73$), термін менопаузи ($2,81 \pm 1,11$ року в I групі та $2,64 \pm 1,25$ року у II групі, $p = 0,92$), середній артеріальний тиск ($93,25 \pm 4,51$ мм рт. ст. у I групі та $92,45 \pm 4,95$ мм рт. ст. у II групі, $p = 0,90$) та індекс маси тіла до початку лікування ($25,29 \pm 2,22$ кг/м² у I групі та $24,70 \pm 2,35$ кг/м² у II групі, $p = 0,82$).

Не спостерігалось значної різниці між двома клінічними групами дослідження щодо середньої оцінки вегетативних симптомів до лікування ($p > 0,05$).

Проте внаслідок використання негормональної терапії в пацієнок обох груп фіксувалося зменшення проявів вегетативних розладів порівняно з тими, що були діагностовані на початку дослідження (таблиця).

Достовірна відмінність між аналізованими показниками була визначена за покращенням психологічного стану ($p = 0,04$ і $p = 0,002$ для I та II групи відповідно); зменшенням порушень сну ($p = 0,03$ для пацієнок II групи, які додатково до фітотерапії отримували Віта-мелатонін 3 мг/добу) за 1 місяць від початку лікування.

Інші показники, за якими оцінювали клінічну ефективність терапії розладів у період постменопаузи, за місяць від початку лікування не мали статично вірогідних відмінностей як при порівнянні між групами дослідження, так і щодо початкових показників ($p > 0,05$).

Таблиця. Динаміка проявів вегетативних розладів у пацієнок груп дослідження, $n = 64$ ($M \pm \delta$)

Вегетативні розлади	I група, $n = 31$	II група, $n = 33$
До початку лікування		
Психологічні, бали	$19,81 \pm 2,04$ $p_{1-2} = 0,93$	$19,58 \pm 1,71$
Соматичні, бали	$9,13 \pm 1,31$ $p_{1-2} = 0,96$	$9,21 \pm 0,82$
Вазомоторні, бали	$4,52 \pm 0,77$ $p_{1-2} = 0,95$	$4,58 \pm 0,71$
Сексуальні, бали	$2,64 \pm 0,66$ $p_{1-2} = 0,92$	$2,54 \pm 0,67$
Порушення сну, бали	$4,94 \pm 0,51$ $p_{1-2} = 0,965$	$4,91 \pm 0,46$
За 1 місяць після лікування		
Психологічні, бали	$14,90 \pm 1,12$ $p_{1-2} = 0,27; p_{1-1} = 0,04$	$13,18 \pm 1,08$ $p_{1-2} = 0,002$
Соматичні, бали	$8,29 \pm 0,78$ $p_{1-2} = 0,41; p_{1-1} = 0,58$	$7,42 \pm 0,71$ $p_{1-2} = 0,10$
Вазомоторні, бали	$3,84 \pm 0,52$ $p_{1-2} = 0,36; p_{1-1} = 0,47$	$2,97 \pm 0,78$ $p_{1-2} = 0,13$
Сексуальні, бали	$2,13 \pm 0,80$ $p_{1-2} = 0,46; p_{1-1} = 0,625$	$1,36 \pm 0,65$ $p_{1-2} = 0,21$
Порушення сну, бали	$4,29 \pm 0,64$ $p_{1-2} = 0,18; p_{1-1} = 0,43$	$3,0 \pm 0,70$ $p_{1-2} = 0,03$
За 2 місяці від початку		
Психологічні, бали	$12,10 \pm 1,30$ $p_{1-2} = 0,10; p_{рев-1} = 0,11$	$9,21 \pm 1,11$ $p_{рев-2} = 0,013$
Соматичні, бали	$7,71 \pm 0,69$ $p_{1-2} = 0,12; p_{рев-1} = 0,58$	$6,12 \pm 0,74$ $p_{рев-2} = 0,21$
Вазомоторні, бали	$3,24 \pm 0,56$ $p_{1-2} = 0,05; p_{рев-1} = 0,435$	$1,73 \pm 0,52$ $p_{рев-2} = 0,19$
Сексуальні, бали	$1,71 \pm 0,82$ $p_{1-2} = 0,28; p_{рев-1} = 0,712$	$0,63 \pm 0,55$ $p_{рев-2} = 0,40$
Порушення сну, бали	$3,68 \pm 0,65$ $p_{1-2} = 0,08; p_{рев-1} = 0,51$	$2,03 \pm 0,66$ $p_{рев-2} = 0,32$
За 3 місяці від початку		
Психологічні, бали	$11,39 \pm 1,12$ $p_{1-2} = 0,003; p_{рев-1} = 0,68$	$7,15 \pm 0,83$ $p_{рев-2} = 0,14$
Соматичні, бали	$7,0 \pm 0,77$ $p_{1-2} = 0,01; p_{рев-1} = 0,50$	$4,15 \pm 0,79$ $p_{рев-2} = 0,07$
Вазомоторні, бали	$2,84 \pm 0,58$ $p_{1-2} = 0,02; p_{рев-1} = 0,62$	$0,82 \pm 0,58$ $p_{рев-2} = 0,25$
Сексуальні, бали	$1,58 \pm 0,67$ $p_{1-2} = 0,16; p_{рев-1} = 0,90$	$0,39 \pm 0,49$ $p_{рев-2} = 0,75$
Порушення сну, бали	$3,84 \pm 0,69$ $p_{1-2} = 0,015; p_{рев-1} = 0,87$	$1,64 \pm 0,55$ $p_{рев-2} = 0,65$

p_{1-2} – відмінності між пацієнками I та II клінічних груп;

p_{1-1} та p_{1-2} – відмінності між початковими показниками та тотожними для відповідної групи дослідження;

$p_{рев-1}$ та $p_{рев-2}$ – відмінності між попередніми показниками та тотожними для відповідної групи дослідження.

За 2 місяці від початку терапії зафіксовано потенційно кращий клінічний ефект лікування вегетативних розладів у жінок II клінічної групи, які додатково до фітопрепарату, що містив 30 мг екстракту кореневища цимицифуги, отримували 3 мг/добу препарату Віта-мелатонін, порівняно із пацієнтками I групи, яким була призначена лише фітотерапія. Вказаний ефект полягав у зменшенні проявів вазомоторних порушень ($p = 0,05$) та кращій якості сну ($p = 0,08$), проте зазначена відмінність не була статистично вірогідною. Також за 2 місяці терапії відбулося достовірне зменшення психологічних порушень (депресії та тривожності) у жінок другої групи відносно попередніх показників (1 місяць від початку терапії) ($p = 0,013$).

На третій місяць від початку терапії діагностовано вірогідне зменшення психологічних порушень, соматичних симптомів (оніміння кінцівок, запаморочення, втома, головний біль), вазомоторних розладів (припливи, посилене нічне потовиділення) та проблем зі сном у пацієнток II групи дослідження порівняно з жінками I групи ($p = 0,003$, $p = 0,01$, $p = 0,02$ та $p = 0,015$ відповідно). За 3 місяці від початку лікування відносно попередніх показників (2 місяці від початку терапії) не зафіксовано статично вірогідної відмінності ($p > 0,05$).

Крім того, 24 пацієнтки, які з метою лікування вегетативних розладів додатково до фітотерапії отримували Віта-мелатонін, та 15 учасниць дослідження, які одержували лише фітопрепарат екстракту кореневища цимицифуги, були задоволені використанням лікарських засобів, різниця між групами за цим показником була статистично значущою (СР 1,63, 95% ДІ 1,09–2,44, $p = 0,018$).

Загалом 24 учасниці обох клінічних груп скаржилися на побічні ефекти під час дослідження: сонливість, нудоту, блювання та головний біль. Достовірної різниці між двома групами щодо ускладнень застосування препаратів не виявлено ($p > 0,05$).

Згідно з результатами деяких досліджень, застосування мелатоніну під час менопаузи сприяє загальному поліпшенню настрою, зменшенню проявів депресії та зниженню ваги [26, 40]. Проте кількість досліджень щодо використання мелатоніну як препарату при вегетативних порушеннях у жінок у період менопаузи обмежена.

Одним із можливих механізмів мелатоніну для поліпшення психологічного настрою є пригнічення аденілатциклази її специфічним рецептором МТ1, що покращує сон, а також психологічний стан загалом [29]. Дослідження E. Toffol та співавт. показало значний зв'язок між середніми балами депресії та тривожності й концентрацією мелатоніну в жінок у постменопаузі [33]. Подібно до цього дослідження, G. Bellirappi зі співавт. також виявили, що використання мелатоніну значно покращувало психологічний стан і настрої жінок у менопаузі [2]. Інше дослідження продемонструвало, що застосування мелатоніну у звичайній дозі (3 мг) істотно зменшує середні прояви психологічних симптомів у хворих на шизофренію [32].

Одним із найважливіших медіаторів, які беруть участь у впливі мелатоніну на поліпшення психологічних симптомів, є γ -аміномасляна кислота (ГАМК), яка забезпечує регуляцію

поведінкової функції людини. ГАМК досягає свого максимального рівня вночі, коли секреція мелатоніну зростає, та має подібну дію до клоназепаму й седативних засобів [29].

Порівнюючи жінок у постменопаузі на ранньому (< 5 років) та пізньому (> 5 років) етапах, H. Nachul et al. виявили більше ознак депресії, тривожності та сонливості серед останньої групи. Загалом повідомлялося, що жінки в перименопаузі й особливо в постменопаузі страждають від суб'єктивних проблем зі сном частіше, ніж жінки в пременопаузі [12]. Однак висновки дослідження E. Toffol зі співавт. не підтверджують гіпотезу про те, що низький рівень мелатоніну асоціюється з депресією, тривожністю або порушеннями сну в жінок у постменопаузі [33]. Слід зазначити, що рівень мелатоніну був пов'язаний з іншими параметрами в групі жінок у перименопаузі: затримка його пікової секреції асоціювалася з вищим рівнем тривоги, тоді як більша тривалість секреції мелатоніну – з кращою якістю життя. Можливо, вищий рівень тривоги відстрочив настання сну, а згодом і пік секреції мелатоніну, тоді як більш тривала секреція останнього може покращити якість сну, а згодом і якість життя.

Сприятливий вплив мелатоніну в лікуванні деяких видів безсоння також здатен поліпшити психологічні симптоми [26]. Можна констатувати, що з покращенням сну і настрою у постменопаузальних жінок зменшуються й інші проблеми зі здоров'ям, які посилюються психологічними чинниками.

Мелатонін порівняно з прегабаліном має однаковий вплив на зменшення болю та ступеня тривожності. Можливо, мелатонін зменшує біль завдяки дії на ГАМК-ергічні системи й посилює виділення ендорфіну [29].

Багато вчених пропонують використовувати мелатонін для лікування ожиріння [23, 31, 34], але досі немає розширених досліджень на користь такого підходу. Оптимізація доз мелатоніну, які слід надавати пацієнтам із різним ступенем ожиріння, дотепер залишається відкритим і дискусійним питанням. Дози, що застосовуються в експериментах на тваринах, часто занадто високі, і їхній вплив на інші функції людського організму може бути непередбачуваним [38].

N. Parandavar зі співавт. дослідили, що порівняно з плацебо застосування мелатоніну значно покращувало сексуальний потяг (31,26 проти 12,31%) [29]. Дослідження, проведене D. Kleemann, показало, що в результаті лікування мелатоніном концентрація тестостерону підвищувалася ($p < 0,05$), рухливість сперматозоїдів та здатність до запліднення *in vitro* були більшими ($p < 0,05$), а пошкодження акросом – меншими ($p < 0,05$) [21]. Згідно з результатами дослідження N. Parandavar зі співавт. [28], середня оцінка статевої функції в групах використання мелатоніну значно зросла (з $12,49 \pm 7,07$ до $20,72 \pm 8,57$ бала) проти призначення плацебо (з $12,11 \pm 7,82$ до $15,55 \pm 9,06$ бала). Крім того, існували істотні відмінності між групами щодо варіацій середньої оцінки статевої функції (бажання, збудження) за чотирма балами оцінки ($p < 0,001$). За винятком базової точки оцінки, середня оцінка статевої функції (бажання, збудження, оргазм, сексуальне задоволення) в групі мелатоніну була значно вищою, ніж у контрольній групі в усіх інших точках оцінки ($p < 0,05$) [28].

Результати нашого дослідження продемонстрували тенденцію до достовірного зменшення вазомоторних розладів у жінок за 3 місяці від початку використання мелатоніну порівняно з пацієнтками, які отримували лише фітотерапію ($p = 0,02$). Також застосування мелатоніну може змінити температуру тіла, час сну та покращити рівень ендогенного мелатоніну. Крім того, негайний судинорозширювальний ефект мелатоніну спричиняє розсіювання тепла через шкіру, що може збільшити схильність до сну.

Огляд результатів іншого дослідження щодо цього питання та даних, отриманих раніше, показує значну зміну клімактеричних симптомів до та після застосування плацебо, що може бути пов'язано з психологічними ефектами плацебо [29].

Особливо важливо підкреслити, що в разі інсомнії мелатонін виступає не просто як гіпнотик, а як «стабілізатор» та «гармонізатор» функцій ЦНС на різних рівнях структурно-функціональної організації мозку (системному, клітинному, молекулярному), у чому й полягає його принципова відмінність не тільки від усіх інших снодійних засобів, а й від переважної більшості препаратів, що використовуються сьогодні як адаптогени [45].

Оптимальна терапевтична доза мелатоніну, яку слід вводити при різних захворюваннях, обговорюється. N.G. Harpoe зі співавт. переглянули 392 літературних джерела і виявили, що добові дози цього індоламіну становили від 0,3 мг до 100 мг [14]. Подібний діапазон доз мелатоніну (від 0,1 до 50 мг/добу) був представлений у дослідженні E.M. Vural et al. [37]. Використання мелатоніну протягом дня в дозі 5 мг помітно знижувало рівень гідроксипероксидів ліпідів у плазмі крові, які вважаються біомаркерами синдрому хронічної втоми [1]. Дози 3 мг і 5 мг/добу ефективно використовували при лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту, а також постменопаузальних розладів у жінок [42]. У пацієнтів з неалкогольним гепатитом мелатонін, який застосовувався двічі на день у дозі 5 мг, був ефективним та безпечним. A. Goyal зі співавт. використовували щоденно 8 мг мелатоніну як ефективне лікування метаболічного синдрому [10]. В інших дослідженнях D.P. Cardinali та R. Haderland запропонували для лікування запальних і метаболічних розладів використовувати дозу мелатоніну в діапазоні від 50 до 100 мг/добу [4]. С. Чоїнаксі зі співавт. застосовували 3 мг мелатоніну вранці та 5 мг на ніч і не спостерігали жодних скарг у жінок у постменопаузі, як-от сонливість та/або порушення розумової чи фізичної активності. Хороша переносність і безпека мелатоніну підтверджена його фармакокінетичними властивостями. Тому, на думку дослідників, введення мелатоніну в розділених дозах (3 мг + 5 мг) дає змогу отримати значну клінічну користь від цього індоламіну в жінок із постменопаузальними розладами [6].

Отже, можливість досягнення комплексного клініко-фармакологічного ефекту за допомогою препарату мультимодального типу дії, яким є Віта-мелатонін, дозволяє зменшити поліпрагмазію, забезпечити максимальний комплаєнс у процесі лікування та істотно оптимізувати специфічну терапію вегетативних розладів у жінок у період постменопаузи.

З огляду на вплив мелатоніну на різні прояви вегетативних симптомів, він може вважатися препаратом із політропним фармакологічним ефектом, а його пероральне використання підвищує комплаєнтність. Незважаючи на це, у всіх дослідженнях мелатонін використовували лише протягом короткого періоду, немає надійних даних щодо безпеки та ефективності тривалого лікування. Необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити користь і безпеку мелатоніну для тривалого застосування.

ВИСНОВКИ

1. Використання фітопрепарату, що містив 30 мг екстракту кореневища циміцифуги, самостійно та в комбінації з 3 мг/добу препарату Віта-мелатонін у жінок у постменопаузі сприяло достовірному зменшенню проявів вегетативних порушень, зокрема психологічних і дисомнічних, за місяць від початку терапії.

2. Перевага комбінованої терапії із залученням препарату Віта-мелатонін проти монотерапії препаратом кореневища циміцифуги полягала в достовірному зменшенні психологічних порушень, соматичних симптомів, вазомоторних розладів та проблем зі сном за 3 місяці від початку терапії у групі мелатоніну ($p = 0,003$, $p = 0,01$, $p = 0,02$ та $p = 0,015$ відповідно).

3. Задоволення пацієнок від призначення комбінованої терапії проти монофітотерапії вегетативних розладів у період постменопаузи було вірогідно більшим (CP 1,63, 95% ДІ 1,09–2,44, $p = 0,018$).

4. Достовірної різниці між двома групами дослідження щодо ускладнень під час та після лікування не виявлено ($p > 0,05$).

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що не мають конкурентних інтересів. Конфлікт інтересів між авторами відсутній.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Adamczyk-Sowa, M., Sowa, P., Adamczyk, J., et al. "Effect of melatonin supplementation on plasma lipid hydroperoxides, homocysteine concentration and chronic fatigue syndrome in multiple sclerosis patients treated with interferon-beta and mitoxantrone." *J Physiol Pharmacol* 67 (2016): 235–42.
- Bellipanni, G., Di Marzo, F., Blasi, F., Di Marzo, A. "Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience." *Ann NY Acad Sci* 1057 (2005): 393–402. DOI: 10.1196/annals.1356.030
- Berbets, A.M., Davydenko, I.S., Barbe, A.M., et al. "Melatonin 1A and 1B Receptors Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction." *Reprod Sci* 28.1 (2021): 197–206. DOI: 10.1007/s40302-020-00285-5
- Cardinali, D.P., Haderland, R. "Inflammation, Metabolic Syndrome and Melatonin: A Call for Treatment Studies." *Neuroendocrinology* 104.4 (2017): 382–97. DOI: 10.1159/000446543
- Cheng, Y.S., Tseng, P.T., Wu, M.K., et al. "Pharmacologic and hormonal treatments for menopausal sleep disturbances: A network meta-analysis of 43 randomized controlled trials and 32,271 menopausal women." *Sleep Med Rev* 57 (2021): 101469. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101469
- Chojnacki, C., Kaczka, A., Gasiorowska, A., et al. "The effect of long-term melatonin supplementation on psychosomatic disorders in postmenopausal women." *J Physiol Pharmacol* 69.2 (2018). DOI: 10.26402/jpp.2018.2.15
- Cienfuegos, S., Gabel, K., Kalam, F., et al. "Changes in body weight and metabolic risk during time restricted feeding in premenopausal versus postmenopausal women." *Exp Gerontol* 154 (2021): 111545. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111545
- Dalton, D. "How evolutionary biology can explain why human and a few marine mammal females are the only ones that are menopausal." *J Theor Biol* 21.543 (2022): 111123. DOI: 10.1016/j.jtbi.2022.111123
- de Villiers, T.J., Hall, J.E., Pinkerton, J.V., Pérez, S.C., et al. "Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy." *Maturitas* 91 (2016): 153–5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.06.001



мелатонин 3 мг Віта-мелатонін®

УНІВЕРСАЛЬНИЙ ПРИРОДНИЙ АДАПТОГЕН ЗІ СНОДІЙНИМ ЕФЕКТОМ

- ✦ Нормалізує зміну сну і неспання
- ✦ Нормалізує циркадні ритми
- ✦ Підвищує розумову і фізичну працездатність
- ✦ Зменшує прояви стресових реакцій
- ✦ Чинить на організм імуномодуючу дію

Скорочена інструкція з медичного використання:

Діюча речовина: melatonin; 1 таблетка містить мелатоніну 3 мг;

Фармакотерапевтична група. Снодійні та седативні препарати. Агоністи рецептора мелатоніну.

Показання. Для профілактики та лікування розладів циркадного ритму «сон-неспання» при зміні часових поясів, що проявляється підвищеною стомлюваністю; порушення сну, включаючи хронічне безсоння функціонального походження; безсоння у людей літнього віку (у тому числі при супутній гіпертонічній хворобі та гіперхолестеринемії); для підвищення розумової та фізичної працездатності, а також полегшення стресових реакцій та депресивних станів, що мають сезонний характер. Підвищений артеріальний тиск та гіпертонічна хвороба (I-II стадії) у хворих літнього віку (у складі комплексної терапії).

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Аутистичні захворювання, лямбдогранулематоз, лейкоз, лімфома, міелома, епілепсія, цукровий діабет. Одночасне застосування інгібіторів моноаміноксидази, кортикостероїдів, циклоспорину.

Спосіб застосування та дози. Для лікування Віта-мелатонін® призначають внутрішньо дорослим від 3 мг до 6 мг (1-2 таблетки) на добу. Таблетки слід приймати за 30 хв до сну щодня, бажано в один і той же час. Курс лікування триває до відновлення фізіологічного ритму сон-неспання, але не більше 1 місяця. У разі застосування з профілактичною метою дозу препарату та тривалість його застосування визначає лікар залежно від індивідуальних особливостей пацієнта та періоду захворювання. Зазвичай приймають по 1-2 таблетки на добу за 30 хв до сну, бажано в один і той же час протягом 2 місяців з тижневою перервою між курсами (курс застосування – 3 місяці). Для лікування хронічних порушень сну (у тому числі при супутній гіпертонічній хворобі та гіперхолестеринемії) у пацієнтів літнього віку препарат призначають у мінімальній ефективній дозі 1,5 мг (1/2 таблетки) один раз на добу, таблетки приймають за 30 хв до сну. При недостатній ефективності дозу збільшують до 3 мг. Відміну препарату слід проводити поступово, зменшуючи дозу протягом 1-2 тижнів. За такою ж схемою препарат приймають пацієнти літнього віку при підвищеному артеріальному тиску та гіпертонічній хворобі. Препарату можна застосовувати протягом 3-6 місяців з інтервалами по 1 тижню між місячними курсами лікування. Нижня недостатність. Немає досліджень щодо впливу різного ступеня ниркової недостатності на фармакокінетику мелатоніну, тому мелатонін потрібно застосовувати з обережністю таким пацієнтам. Порушення функції печінки. Немає досвіду застосування мелатоніну пацієнтам з порушеннями функції печінки. Опубліковані дані свідчать про помітно підвищені рівні ендогенного мелатоніну в денні години в результаті зменшеного кліренсу у таких пацієнтів. Тому мелатонін не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки. **Особливості застосування.** Не застосовувати жінкам, які планують вагітність, у зв'язку з певною контрацептивною дією мелатоніну. При застосуванні Віта-мелатонін® слід уникати кривавого освітлення. У пацієнтів з цирозом печінки рівень метаболізму мелатоніну змінюється, тому застосовувати препарат цим хворим потрібно з обережністю. Фармакокінетика. Віта-мелатонін® є синтетичним аналогом нейропептиду шашкоподібного типу (пептиду) мелатоніну. Основний ефект Віта-мелатонін® полягає в гальмуванні секреції гонадотропіна. Меншою мірою препарат гальмує секрецію інших гормонів: адренокортиколіну – кортикотропіну, тиреотропіну, соматотропіну. Крім того, під впливом мелатоніну у середньому мозку і гіпоталамусі підвищується вміст ГАМК та серотоніну. Зазначені вище процеси приводять до нормалізації циркадних ритмів, зміни сну і неспання, ритмічності гонадотропіних ефектів і статевих функцій, підвищують розумову і фізичну працездатність, зменшують прояви стресових реакцій. Препарату має антиоксидантні властивості, що обумовлює його мембраностабілізуючу дію. Нормалізує проникність судинної стінки і збільшує її резистентність, поліпшує мікроциркуляцію. Препарату покращує лише порушений функціональний стан ендотелію, не впливаючи на нормальну функцію ендотелію. Мелатонін знижує систолічний тиск і частоту серцевих скорочень у хворих літнього віку у стані спокою, зменшує підвищення артеріального тиску при психоемоційному навантаженні. Препарату нормалізує автономну нервову регуляцію серцево-судинної системи переважно в нічний період, що сприяє покращенню порушеного добового профілю артеріального тиску. Віта-мелатонін® стимулює реакції клітинного імунітету, чинить імуномодуючу дію на організм. Фармакокінетика. Після прийому внутрішньо мелатонін перетворюється при периферичному проходе через печінку. Біодоступність препарату становить 30-50%. При прийомі внутрішньо у дозі 3 мг максимальна концентрація в сироватці крові та слині досягається зазвичай через 20-160 хвилин. Мелатонін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, визначається в плазмі. Середній період напіввиведення мелатоніну становить 40 хв. Виводиться з організму нирками. Уважка. По 10 таблеток у блистер; по 3 блистери в паціє. Категорія відпуску. За рецептом.

*Інструкція з медичного використання препарату Віта-Мелатонін.

Регістраційне посвідчення № UA/7896/01/01 від 14.01.13

Перед використанням уважно ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якісно без компромісів!
www.vitamin.com.ua

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників.

МЕНЕДЖМЕНТ КЛІМАКТЕРІЮ

10. Goyal, A., Terry, P.D., Superak, H.M., et al. "Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: a randomized controlled trial." *Diabetol Metab Syndr* 6 (2014): 124. DOI: 10.1186/1758-5996-6-124
11. Greene, J.G. "Constructing a standard climacteric scale." *Maturitas* 61.1–2 (2008): 78–84. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.09.011
12. Hachul, H., Bittencourt, R.L., Soares, J.M., Jr, et al. "Sleep in post-menopausal women: differences between early and late post-menopause." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 145.1 (2009): 81–4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.03.019
13. Hamoda, H., Panay, N., Pedder, H., et al. "The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women." *Post Reproductive Health* 26.4 (2020): 181–209. DOI: 10.1177/2053369120957514
14. Harpae, N.G., Andersen, L.P., Gøgenur, I., Rosenberg, J. "Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review." *Eur J Clin Pharmacol* 71.8 (2015): 901–9. DOI: 10.1007/s00228-015-1873-4
15. Hickey, M., Szabo, R.A., Hunter, M.S. "Non-hormonal treatments for menopausal symptoms." *BMJ* 359 (2017): j5101. DOI: 10.1136/bmj.j5101
16. Inwald, E.C., Albring, C., Baum, E., et al. "Perimenopause and Postmenopause – Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF Registry Number 015-062, September 2020)." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 81.6 (2021): 612–36. DOI: 10.1055/a-1361-1948
17. Baber, R.J., Panay, N., Fenton, A., IMS Writing Group. "2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy." *Climacteric* 19.2 (2016): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166. Available from: [https://www.imsociety.org/wp-content/uploads/2020/08/2016-ims-hrt-health-recommendations-english.pdf]
18. Johnson, A., Roberts, L., Elkins, G. "Complementary and alternative medicine for menopause." *J Evid Based Integr Med* 24 (2019): 2515690X19829380.
19. Kim, M.J., Yim, G., Park, H.Y. "Vasomotor and physical menopausal symptoms are associated with sleep quality." *PLoS One* 13.2 (2018): e0192934.
20. Kim, M.R., Kim, H.J., Yu, S.H., et al. "Combination of red clover and hops extract improved menopause symptoms in an ovariectomized rat model." *Evid Based Complement Alternat Med* 2020 (2020): 7941391. DOI: 10.1155/2020/7941391
21. Kleemann, D.O., Kelly, J.M., Arney, L.J., et al. "Sexual behaviour, semen quality and fertility of young Border Leicester rams administered melatonin during spring." *Anim Reprod Sci* 231 (2021): 106804. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2021.106804
22. Kuh, D., Cooper, R., Moore, A., et al. "Age at menopause and lifetime cognition: findings from a British birth cohort study." *Neurology* 90.19 (2018): e1673-e1681. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005486
23. Laudisio, D., Barrea, L., Pugliese, G., et al. "A practical nutritional guide for the management of sleep disturbances in menopause." *Int J Food Sci Nutr* 72.4 (2021): 432–46. DOI: 10.1080/09637486.2020.1851658
24. Lundberg, G., Wu, P., Wenger, N. "Menopausal hormone therapy: a comprehensive review." *Curr Atheroscler Rep* 22.8 (2020): 1–9. DOI: 10.1007/s11883-020-00854-8
25. Mamontova, A.G., Usoltseva, E.N., Soloviev, A.G. "Algorithm for stratification of women for differentiated therapy of menopausal syndrome in combination with perimenopausal melatonin deficiency syndrome." *Adv Gerontol* 33.6 (2020): 1137–41.
26. Moroni, I., Garcia-Bennett, A., Chapman, J., et al. "Pharmacokinetics of exogenous melatonin in relation to formulation, and effects on sleep: a systematic review." *Sleep Med Rev* 57 (2021): 101431. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101431
27. Palacios, S., Stevenson, J.C., Schaudig, K., et al. "Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations." *Women's Health* 15 (2019): 1745506519864009. DOI: 10.1177/1745506519864009
28. Parandavar, N., Abdali, K., Keshgar, S., et al. "The effect of melatonin on sexual function among postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial." *Nurs Midwifery Stud* 6 (2017): 149–55. DOI: 10.4103/nms.nms_47_17
29. Parandavar, N., Abdali, K., Keshgar, S., et al. "The effect of melatonin on climacteric symptoms in menopausal women; a double-blind, randomized controlled, clinical trial." *Iran J Public Health* 43.10 (2014): 1405–16.
30. Proserpio, P., Marra, S., Campana, C., et al. "Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments." *Climacteric* 23.6 (2020): 539–49. DOI: 10.1080/13697137.2020.1799973
31. Rastmanesh, R., de Bruin, P.F. "Potential of melatonin for the treatment or prevention of obesity: an urgent need to include weight reduction as a secondary outcome in clinical trials of melatonin in obese patients with sleep disorders." *Contemp Clin Trials* 33 (2012): 574–75. DOI: 10.1016/j.cct.2012.03.018
32. Romo-Nava, F., Buijs, R.M., McEroy, S.L. "The use of melatonin to mitigate the adverse metabolic side effects of antipsychotics." *Handb Clin Neurol* 179 (2021): 371–82. DOI: 10.1016/B978-0-12-819975-6.00024-8
33. 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* 21.5 (2014): 493–500. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a6c8f3
34. Treister-Goltzman, Y., Peleg, R. "Melatonin and the health of menopausal women: a systematic review." *J Pineal Res* 71.2 (2021): e12743. DOI: 10.1111/jpi.12743
35. Vasconcelos-Raposo, J., Coelho, E., Fernandes, H.M., et al. "Factor structure and normative data of the Greene Climacteric Scale among postmenopausal Portuguese women." *Maturitas* 72.3 (2012): 256–62. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.04.003
36. Vijay, A., Kandula, N.R., Kanaya, A.M., et al. "Relation of menopause with cardiovascular risk factors in South Asian American women (from the MASALA Study)." *Am J Cardiol* 15.171 (2022): 165–70. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.01.063
37. Vural, E.M., van Munster, B.C., de Rooij, S.E. "Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature." *Drugs Aging* 31.6 (2014): 441–51. DOI: 10.1007/s40266-014-0178-0
38. Walecka-Kapica, E., Klupińska, G., Chojnacki, J., et al. "The effect of melatonin supplementation on the quality of sleep and weight status in postmenopausal women." *Prz Menopauzalny* 13.6 (2014): 334–8. DOI: 10.5114/pm.2014.47496
39. Xie, Q.E., Wang, M.Y., Cao, Z.P., et al. "Melatonin protects against excessive autophagy-induced mitochondrial and ovarian reserve function deficiency through ERK signaling pathway in Chinese hamster ovary (CHO) cells." *Mitochondrion* 61 (2021): 44–53. DOI: 10.1016/j.mito.2021.09.009
40. Zetner, D., Andersen, L.P., Rosenberg, J. "Pharmacokinetics of alternative administration routes of melatonin: a systematic review." *Drug Res (Stuttg)* 66.4 (2016): 169–73. DOI: 10.1055/s-0035-1565083
41. Zhao, W., Smith, J.A., Bielak, L.F., et al. "Associations between polygenic risk score for age at menarche and menopause, reproductive timing, and serum hormone levels in multiple race/ethnic groups." *Menopause* 28.7 (2021): 819–28. DOI: 10.1097/GME.0000000000001775
42. Zisapel, N. "New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation." *Br J Pharmacol* 175.16 (2018): 3190–9. DOI: 10.1111/bph.14116
43. Žitňanová, I., Rakovan, M., Paduchová, Z., et al. "Oxidative stress in women with perimenopausal symptoms." *Menopause* 18.11 (2011): 1249–55. DOI: 10.1097/gme.0b013e318224fa3d
44. Burchynskyi, S.H. "Nootropic pharmacotherapy and its role in solving the problems of women health." *Int Neurolog* 12.80 (2016): 121–6. DOI: 10.22141/2224-0713.2.80.2016.74018
45. Burchynskyi, S.H. "Pharmacotherapy of disorders of central nervous system function in gynecological practice as a problem of adaptation disorders correction." *Reproductive Endocrinology* 2.28 (2016): 68–70. DOI: 10.18370/2309-4117.2016.28.52-55

ОСОБЛИВОСТІ ОПТИМАЛЬНОЇ НЕГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ВЕГЕТАТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ЖІНОК У ПЕРІОД ПОСТМЕНОПАУЗИ

Д.Г. Коньков, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
О.А. Таран, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
В.О. Рудь, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
В.В. Кливак, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність використання препарату Віта-мелатонін у комплексному лікуванні вегетативних порушень при постменопаузі.

Матеріали та методи. До дослідження включено 64 жінку у постменопаузі, які скаргилися на вегетативні розлади. Пацієнтки були розподілені на клінічні групи. Першу групу становила 31 жінка, яким призначали фітопрепарат екстракту кореневища циміцифи (*Cimicifuga racemosa*) у дозі 30 мг/добу впродовж 3 місяців. До другої групи ввійшли 33 пацієнтки, які додатково до фітопрепарату отримували Віта-мелатонін 3 мг/добу щовечора за 2 години перед сном протягом 1 місяця. Оцінювання клінічної ефективності терапії проводили за 1, 2 та 3 місяці від початку лікування за динамікою психологічних порушень, соматичних симптомів, вазомоторних і сексуальних розладів, проблем зі сном та рівнем задоволеності терапією.

Результати. Використання фітопрепарату екстракту кореневища циміцифи самостійно та в комбінації з препаратом Віта-мелатонін у жінок у постменопаузі за місяць від початку терапії сприяло достовірному зменшенню проявів вегетативних порушень, зокрема психологічних і дисомнічних. За 3 місяці від початку лікування перевага комбінованої терапії із залученням препарату Віта-мелатонін проти монороззначення препарату кореневища циміцифи полягала в достовірному зменшенні психологічних порушень, соматичних симптомів, вазомоторних розладів і проблем зі сном ($p = 0,003$, $p = 0,01$, $p = 0,02$ та $p = 0,015$ відповідно). Задоволення пацієнток комбінованою терапією вегетативних розладів у період менопаузи проти монофітопрепарату було вірогідно більшим (співвідношення ризиків 1,63, 95% довірчий інтервал 1,09–2,44, $p = 0,018$). Достовірної різниці між двома групами дослідження щодо побічних ефектів під час та після застосування препаратів не виявлено ($p > 0,05$).

Висновки. Використання препарату Віта-мелатонін у дозі 3 мг/добу додатково до фітопрепарату в жінок у постменопаузі мало виразний клінічний ефект, що полягало у значному зменшенні вегетативних порушень як щодо початкових показників, так і порівняно з монофітопрепаратом. Результати дослідження продемонстрували безпеку мелатоніну, а також готовність учасниць продовжувати використовувати препарат за 3 місяці після лікування.

Ключові слова: постменопауза, вегетативні розлади, фітопрепарат, *Cimicifuga racemosa*, Віта-мелатонін.

THE FEATURES OF OPTIMAL NONHORMONAL THERAPY OF VEGETATIVE DISORDERS AMONG WOMEN WITH POSTMENOPAUSE

D.H. Konkov, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia
O.A. Taran, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia
V.O. Rud, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia
V.V. Klyvak, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Objectives: to evaluate the clinical effectiveness of the Vitae-Melatonin in the complex treatment of vegetative disorders in postmenopausal women.

Materials and methods. The 64 postmenopausal women who complained of vegetative disorders were included in our prospective study. Patients were divided into clinical groups. The first group consisted of 31 women who were prescribed a herbal preparation of *Cimicifuga racemosa* extract – 30 mg/day for 3 months. The second group included 33 patients who received in addition to the herbal medicine Vitae-Melatonin 3 mg/day every evening 2 hours before bedtime for 1 month. The clinical effectiveness of the therapy was assessed 1, 2 and 3 months after the start of treatment based on the dynamics of psychological disorders, somatic symptoms, vasomotor and sexual disorders, sleep problems and satisfaction with the therapy.

Results. The use of herbal medicine containing *Cimicifuga racemosa* extract alone or in combination with Vitae-Melatonin in postmenopausal women significantly reduced the manifestations of vegetative disorders, including psychological and dyssomnia in a month from the start of therapy. After 3 months from the start of therapy, the advantage of combined therapy involving Vitae-Melatonin compared to the monotherapy of *Cimicifuga racemosa* was marked by a significant reduction of psychological disorders, somatic symptoms, vasomotor disorders and sleep problems ($p = 0,003$, $p = 0,01$, $p = 0,02$ and $p = 0,015$, respectively). Patient satisfaction with the combined therapy of vegetative disorders during the menopause compared to monophytotherapy was probably higher (risk ratio 1.63, 95% confidence interval 1.09–2.44, $p = 0,018$). There was no significant difference between the two research groups regarding side effects during and after the use of the drugs ($p > 0,05$).

Conclusions. The use of Vitae-Melatonin at a dose of 3 mg/day in addition to phytotherapy in postmenopausal women had a clear clinical effect, which was a significant reduction of vegetative disorders, both compared to the initial indicators and in comparison with monophytotherapy. Results of the study showed the safety of melatonin, as well as the willingness of participants to continue using melatonin after 3 months of the treatment.

Keywords: postmenopause, vegetative disorders, phytotherapy, *Cimicifuga racemosa*, Vitae-Melatonin.