

KLİMAKTERİK SİNDROMUN GENİSTEİN PREPARATI İLƏ MÜALİCƏSİ

Cəfərova T.F., Mürsəlova S.Ə., Vəliyeva S.N., Mirzəyeva X.M.

Azərbaycan Tibb Universiteti. I Mamalıq və ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Nəşr tarixi: sentyabr 2019

***Əlaqə üçün:** AZ 1134, Bakı şəhəri, Ə.Tağızadə küç., 66, mən.56; e-mail: eferovaterlane@gmail.com

Tədqiqatın məqsədi peri və postmenopuzal simptomların müalicəsində sintetik genistein preparatının effektivliyinin və təhlükəsizliyinin qiymətləndirilməsi olmuşdur.

Material və metodlar. Tədqiqata klimakterik sindromunun ağırlığı modifikasiyalı menopauzal indeks (MMİ) ilə qiymətləndirilən 23 qadın qatılmışdır. Bütün pasiyentlər sintetik genistein preparatını sutkalıq 60 mq dozada 6 ay ərzində qəbul edirdilər. Genistein effektivliyi MMİ dinamikasının, vegetativ disfunksiyanın göstəriciləri, həyat keyfiyyəti üzrə, təhlükəsizliyi isə- klinik müayinənin nəticələri, qaraciyərin funksiyasının biokimyəvi markerləri, kiçik çanaq orqanlarının, qarın boşluğunun və süd və əzilərinin ultrasəs müayinələrinin nəticələri əsasında qiymətləndirilmişdir.

Nəticələr. Genistein yüngül və orta ağır dərəcəli menopauzal pozulmaların korreksiyasında yüksək effektivlik göstərmişdir. Müalicədən 6 ay sonra MMİ 47,8-dən 17,3 % qədər statistik cəhətdən əhəmiyyətli ($p<0,005$) dərəcədə azalması qeyd olunmuşdur. Eyni zamanda vegetativ pozulmaların orta indeksinin $41,4 \pm 8,3$ -dən $23,6 \pm 6,4$ ($p<0,005$) azalması və MOS SF -36 anketin göstəricilərinə əsasən pasiyentlərin əhvalının müsbət dinamikası qeyd olunmuşdur.

Yekun. Sintetik genistein (menoril) yüngül və orta ağır klimakterik sindromun neyrovegetativ əlamətlərinin müalicəsində seçim preparatı hesab oluna bilər.

Açar sözlər: klimakterik sindrom, menopauza, istigəlmələr, vegetativ disfunksiya, genistein.

Synthetic Genistein for the therapy of menopausal syndrome

Jafarova T.F., Mursalova S.A., Vəliyeva S.N., Mirzoyeva Kh.M.

Azerbaijan Medical University. Department of Obstetrics and Gynecology I, Baku, Azerbaijan

*Contact information: AZ 1143, Baku, B.Vagabzade Street, building 19; tel: +99455 755 60 02; e-mail:

elimkhan.jafarov@gmail.com

Aim. The purpose of the study is to evaluate the efficacy and safety of synthetic genistein in the treatment of menopausal symptoms in peri-and post-menopausal women.

Material and methods. The investigation enrolled 23 women with menopausal syndrome whose severity was evaluated in accordance with modified menopausal index (MMI). All the patients received synthetic genistein in a daily dose of 60 mg for 6 months. Its efficacy was evaluated from the changes in MMI, autonomic dysfunction, and quality of life; its safety was assessed from physical examination results, biochemical markers of liver function, and small pelvic, abdominal, and breast ultrasound findings.

Results of research. Genistein showed a high efficacy in correcting mild and moderate menopausal disorders. After 6 months of therapy, there was a statistically significant ($p<0,005$) decrease in MMI, from 47,8 to 17,3%.

At the same time, there was a reduction in the mean index of autonomic dysfunction from $41,4 \pm 8,3$ to $23,6 \pm 6,4$ ($p<0,005$) a positive health changes, as shown by the MOS SF-36 question-naire.

Conclusion. Synthetic genistein (menoril) may be considered as the drug of choice in treating the neuroautonomic manifestations of mild and moderate menopausal syndrome.

Key words: Climacteric syndrome, menopause, hot flashes, autonomic dysfunction, genistein.

Giriş. Bir sıra ədəbiyyat mənbələrinin verdiyi göstəricilərə əsasən təxminən 37 yaşdan başlayaraq qadın orqanizmində reproduktiv sistemin qocalması prosesləri inkişaf edir [1,2]. Bu proqressivləşən, bioloji funksiya-

ların tükənməsi, fertilliyin azalması ilə səciylənən bir prosesdir [1,2,4]. Nəzərdə tutulan involyutiv proses menopauzal dövrdə olan qadınların əksəriyyətində dominantlıq təşkil edir və istigəlmələrin, gecə tərləmələrin

səbəbi olaraq bu kateqoriyadan olan insanlarda həyat keyfiyyətini azaldır və həkimə müraciətlərin sayını çoxaldır. Tipik vazomotor klimakterik sindrom əlamətlərindən başqa qadınları bir sıra psixosomatik simptomlar da narahat edir: əsəbilik, əzginlik, tez yorulma, depressiya, baş ağrıları, yaddaşın zəifləməsi, çəki artımı, yuxusuzluq, oynaq ağrıları, taxikardiya, isterik tutmalar, dizuriya, libidonun azalması. Klimakterik sindrom əlamətləri menopauzadan sonrakı dövrdə 15 ildən artıq da mövcud ola bilər, qocalma artıqca bu simptomlar daha da kəskinləşir və bunlara gec dövrün menopauzal pozuntuları da qoşulur [3,4,8]. Neyrovegetativ əlamətlər klimakterik proseslər zamanı həyat keyfiyyətini əhəmiyyətli dərəcədə pozan menopauzal hormonal dəyişikliklərin təəcəssümüdür [5,6,14]. Vazomotor şikayətlərin (istigəlmələr və gecə tərləmələri) mənşəyini estrogenlərin vaxtaşırı yaxud da daimi defisiti ilə əlaqələndirirlər. Estrogenlər hipotalamusun termorequlyasiya mərkəzinə təsir göstərərək bədən hərəkətinin normal diapazonda saxlanılmasını təmin edirlər. Qadınlarda olan istigəlmələr termorequlyator zonanı “daraldır” və hərəkətin bu diapazonun yuxarı yaxud aşağı həddlərinə uyğun olması istigəlmənin yaxud üşütmənin inkişafına səbəb olur [6,7,8].

Termorequlyasiyanın dezadaptasiyasında hipotalamusun qocalması əsas rol oynayır, bu da onun “uyğunlaşma” qabiliyyətinin azalması və neyromediatorların metabolizminin pozulması ilə əlaqəlidir [9,11]. Şübhəsiz ki, estrogenlərin defisitinin kompensasiyası klimakterik simptomların əsaslanmış müalicə metodudur. Lakin menopauzal simptomların formalaşmasında müxtəlif mexanizmlərin iştirakı hormonal preparatları qəbul etmək istəməyən qadınlar üçün alternativ müalicə üsullarının axtarılmasına imkan yaradır.[12,13].

Soyanın izoflavonlarını artıq uzun

müddətdir ki, klimakterik simptomların alternativ müalicə metodu kimi istifadə edirlər [6,7]. Onların hormonabənzər aktivliyi estrogen reseptorların selektiv modulyasiyası kimi təsvir olunur. Bu xüsusiyyət soya izoflavonlarının bioloji aktiv vasitələrin - estrogenlərin hər iki yarım tipinə müxtəlif yaxınlıq göstərməyi ilə izah olunur [8, 14].

Məsələn, genistein (ən effektiv izoflavonlardan biri) ER α -5%, ER β -36% affinitet göstərir, bu da ER β -na qarşı estronun göstərdiyi aktivlik ilə müqayisə ediləbiləcək aktivlikdir. Bu amil fitoestrogenləri artıq proliferasiya nöqtəyindən daha da təhlükəsiz edərək onların uzunmüddətli istifadəsinə imkan yaradır [13,14].

Qlikozidlər öz nativ formasında-şəkərlə birləşmiş formada-bioloji olaraq inerti dirlər və yalnız hidrolizdən sonra bağırsaqda qeyri-şəkər komponentin formalaşmasına imkan yaradır [6,14].

Hal-hazırkı tədqiqatın məqsədi aktiv formada genistein preparatının effektivliyinin və təhlükəsizliyinin peri – və postmenopauzal dövrdəki qadınlarda qiymətləndirilməsidir.

Tədqiqatın məqsədi peri- və postmenopauzal simptomların müalicəsində sintetik genistein preparatının effektivliyini və təhlükəsizliyinin qiymətləndirilməsi olmuşdur.

Material və metodlar. Tədqiqata 48-63 yaş arasında (orta yaş 55,3±3,8) 23 qadın qatılmışdır. Qadınlar istigəlmələrdən, gecə tərləmələrindən və klimakterik sindromun başqa əlamətlərindən şikayətəndirilə. Tədqiqata qatılma kriteriləri aşağıdakılardır: yaş 45-66 arası, reproduktiv sistem menopauzal keçid dövrünün gec fazasında (“buraxılmış” sikllər) yaxud postmenopauzada; diaqnozu təsdiqlənmiş klimakterik sindrom.

Bütün qadınlar arasında Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36) vasitəsi ilə həyat keyfiyyətinin qiymətləndirilməsi haqqında sorğu aparılmışdır.

Bu sorğu anketi universal vasitə kimi cinsi yaşla əlaqədar və aparılan müalicənin spesifikliyindən asılı olmayaraq sağlamlıqla bağlı həyat keyfiyyətinin qeyri-spesifik əlamətlərinin aşkar edilməsi üçün tərtib olunmuşdur. Sorğu anketi 11 bölümdən ibarətdir, nəticələr 8 şkala üzrə verilən ballarla təqdim olunur və yüksək ballar suallara müsbət cavab kimi qiymətləndirilir.

Sorğu anketi keçən əsrin 80-ci illərində John E.Ware tərəfindən tərtib olunmuşdur. Sorğu əsasında sutka ərzində istigəlmələrin sayı dəqiqləşdirilir, klimakterik sindromun neyrovegetativ, metabolik və psixosomiyal əlamətləri qruplara bölünür, ballarla qiymətləndirilir. Klimakterik sindromun ağırlığı modifikasiyalaşmış menopauzal indeksə (MMİ) uyğun olaraq qiymətləndirilmişdir.

Müayinədən əvvəl ümumi fizikal baxış, bədən çəkisi indeksinin (BÇİ) və bel çevrəsinin (BÇ) təyini, ginekoloji müayinə zamanı isə uşaqlıq boynu yamalarının sitoloji tədqiqi, qanın və sidiyin ümumi klinik analizləri də aparılmışdır.

Qanın biokimyəvi analizində Alaninaminotransferazanın (ALT), aspartataminotransferazanın (AST), qələvi fosfatazanın, ümumi billrubinin miqdarı təyin olunmuşdur.

Laborator-instrumental müayinədə kiçik çanaq orqanlarının, qarın boşluğu və süd vəzilərinin USM, mammoqrafiyası icra olunmuşdur. Müayinədən sonra kriterilərə uyğun olaraq qadınlara aktiv formada sintez olunmuş genistein (menoril) sutkalıq 60mq dozada 6 ay ərzində təyin olunmuşdur.

Müalicənin 3-cü ayında və müalicə bitəndən sonra (6 ay sonra) sorğu və ümumi fizikal, ginekoloji müayinə, ümumi klinik testlər və qanın biokimyəvi analizi, kiçik çanaq orqanlarının, qarın boşluğunun və süd vəzilərinin USM keçirilmişdir.

Alınmış göstəricilərin statistik işlənilməsi ümumi istifadə olunan tibbi statistik üsulların müasir Statistica 6.0 və SPSS,

Microsoft Exel 7 proqramlarının vasitəsilə icra olunmuşdur. MOS SF-36 sorğu toplusunun cavabları şkala üzrə xüsusi kodların vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Müqayisə olunan göstəricilərin fərqi $p < 0,05$ etibarlı (95% etibarlılıq səviyyəsi) sayılırdı.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Modifikasiyalı menopauzal indeksin (MMİ) hesablanması əsasında ağır klimakterik sindrom - 4 (17,3%), orta ağırlıq – 11 (47,8%), yüngül-8 (34,7%) qadında qeyd olunmuşdur. Sutka ərzində olan istigəlmələr $82 \pm 1,2$, vegetativ disfunksiya sindromu obyektiv qiymətləndirmə zamanı 17 (73,9%) pasiyentdə təyin olunmuşdur, vegetativ pozulmaların orta göstəricisi $41,4 \pm 8,3$ təşkil etmişdir. MOS SF-36 anketinin nəticələrinin analizi göstərmişdir ki, 5 (21,7%) qadın əhvalını “yaxşı” yaxud da “çox yaxşı” hesab edirdilər, lakin 18 qadın (78,2%) onu “qənaət-bəxş” yaxud da “qənaətbəxş deyil” kimi qiymətləndirmişdir.

Genistein qəbulu (aktiv formasımenoril) fonunda klimakterik sindromun dinamikası qeyd olunurdu, bunun nəticəsi olaraq tədqiqat müddətində əvvəlcədən orta dərəcəli klimakterik sindromu olan qadınlardan 11-dən yalnız 4-də sindrom yüngül formada saxlanılmışdır (17,3%).

Vazomotor simptomlar klimakterik sindromun başqa əlamətləri ilə müqayisədə daha tez reqressiyaya uğrayırdılar. Müalicənin 3-cü ayından sonra istigəlmələrin orta sayı 57,3% azalmışdır ($8,2 \pm 1,2$ -dən $4,7 \pm 1,6$ qədər) və həmin səviyyədə də ($4,6 \pm 1,6$) müalicənin bitməsindən sonra da stabil olaraq qalmışdır. Vazomotor simptomlar klimakterik sindromun başqa əlamətləri ilə müqayisədə daha tez reqressiyaya uğrayırdılar. Müalicənin 3-cü ayından sonra istigəlmələrin orta sayı 57,3% azalmışdır ($8,2 \pm 1,2$ -dən $4,7 \pm 1,6$ qədər) və həmin səviyyədə də ($4,6 \pm 1,6$) müalicənin bitməsindən sonra da stabil olaraq qalmışdır.

Vegetativ sinir sisteminin nəzərəçarpan müsbət dinamikası qeydə alınmışdır. Müalicədən sonra sorğu toplusunu sərbəst dolduran qadınlar arasında balların sayı 16-ya, obyektiv qiymətləndirmə zamanı isə heç bir müşahidədə 25-ə çatmamışdır. Müalicədən 6 ay sonra vegetativ pozulmaların orta indeksi $41,4 \pm 8,3$ -dən $23,6 \pm 6,4$ azalmışdır.

MOS SF sorğu toplusunun analizi göstərdi ki, tədqiqat zamanı və sonrakı dövrdə genistein aktiv forması (menoril) həyat keyfiyyətinin əsas göstəricilərinə müsbət təsir etmişdir. Müalicənin 3-cü ayından sonra 12 qadın (52,1%) öz əhvalının qiymətləndirilməsini “orta” və “qənaət-bəxş deyil” kimidən “yaxşı”/“çox yaxşı”ya dəyişmişdilər.

Menoril preparatının 6 ay qəbulundan sonra yalnız 2 pasiyent öz vəziyyətini “qənaət-bəxş deyil” kimi qiymətləndirmişdir, 21 pasiyent (91,3%) öz əhvalını “yaxşı” yaxud “çox yaxşı” kimi qiymətləndirmiş və preparatın sonrakı qəbuluna razılıqlarını bildirmişlər.

Bu 21 pasiyent arasında soma-tik patologiya səbəbindən əmək qabiliyyətinin azalması 6 (26%) pasiyentdə qalmışdır. Qadınlar arasında əhvalın qiymətləndirilməsi və somatik patologiyanın əmək qabiliyyətinə təsiri arasında fərqi klimaks ilə bağlı olmayan səbəblər nəticəsində forma-laşması mümkündür.

Klimakterik simptomların mövcudluğundan asılı olmayan xronik somatik xəstəliklərin əmək qabiliyyətinə təsiri 12 (52,17%) qadında qeyd olunmuşdur. Sintetik genistein (menoril) preparatının istifadəsi fonunda ALT, AST, qələvi fosfataza, ümumi bilirubin göstəricilərində dəyişiklik qeydə alınmamışdır.

Eləcə də müalicədən əvvəl və sonra endometriyumun qalınlığında nəzərəçarpan dəyişikliklər aşkar olunmamışdır.

Orta M-exo göstəricisi $3,18 \pm 0,23$ mm (müalicədən əvvəl), müalicənin sonunda

$3,34 \pm 0,35$ təşkil etmişdir. Süd vəzilərinin USM-də 11 qadında (47,8%) repressiv proseslərə tendensiya qeyd olunmuşdur, 12 qadında (52,3%) dinamikada dəyişiklik qeyd olunmamışdır. Daxili orqanların USM qara ciyərin və ödqovucu yolların vəziyyətində mənfi dinamika qeyd olunmamışdır.

Tədqiqatın müqayisəli qruplarda aparılmamasına baxmayaraq alınan nəticələr başqa müəlliflərin bu sahədə araşdırmalarının verdiyi göstəricilərə uyğundur [8,9,12]. İstigəlmələrin sayı genistein preparatının istifadəsi fonunda azalmışdır, lakin bütün qadınlarda tam olaraq müalicə effekti yaranmamışdır. Eyni zamanda qeyd etmək lazımdır ki, estrogenlərlə 6 ay terapiya ərzində belə qadınlar tam olaraq istigəlmələrdən müalicə olunurlar [7,9,12], lakin hormonal terapiyaya əks-göstərişi olanlarda soya izoflavonları bütün fitoestrogenlər arasında daha yaxşı müalicəvi effekt göstəririrlər [5,8,12].

Aktiv formada sintez olunmuş genistein – fitoestrogenlərin yeganə nümayəndəsidir ki, menopauzal və post-menopauzal dövrlərdəki qadınlarda istifadəsinin effektivliyi (24 aya qədər) uzunmüddətli sübut bazasına malikdir. [8,14].

İcra olunmuş işlərin nəticəsində genistein preparatının endometriyum qalınlığına, süd vəzilərinin, uşaqlıq yolunun epitelisinə və qalxanabənzər vəzinə əks-təsiri yoxdur.

Menoril preparatının bir kapsulunun tərkibinə 30 mq aktiv maddə daxildir.

Keçirilmiş tədqiqatda sübut olunmuşdur ki, sutkalıq 60 mq dozada 6 ay müddətində aktiv formada qəbul olunan genistein (menoril) nəzərəçarpan dərəcədə həyat keyfiyyətini artırır, klimakterik simptomların tezliyini və dərəcəsini azaldır, peri- və post-menopauza dövründə qadınların hormonal terapiyaya qarşı əks-göstərişi olduğu halda istifadə olunması məsləhətdir.

Yekun. Genistein preparatı bir sıra estrogen tərkibli əvəzedici hormonal prepa-

ratlardan fərqli olaraq klimakterik yaş dövründə olan qadınlarda endometrium hiperplaziyası və endometrium xərçənginin riskini əmələ gətirmir, klimakterik sindromun əlamətlərini minimuma endirərək, bir çox hallarda tam müalicə effekti yaradır. Hormonal preparatlara əks-göstərişi olan qadınlarda menopauzal pozulmaların uzunmüddətli terapiyası məqsədi ilə genistein təhlükəsizlik təminatlığı yüksək olan preparat kimi istifadə oluna bilər.

Maliyyə mənbəyi: yoxdur.

Maraqların toqquşması: yoxdur.

1. Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Вып. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 560 с. [Kulakov V.I., ed, Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology. Iss. 2. M.: GEOTAR-Media; 2008. 560p. (in Russian)].
2. Genazzani A., Gambacciani M., Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality. *Climacteric*. 2007; 10(2): 88-96.
3. Nelson H., Haney E., Humphrey L., et al. Management of menopause-related symptoms. *Evid.Rep. Technol.Assess. (Summ)*. 2005; 120: 1-6.
4. MacLennan A., Broadbent J., Lester S. et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4) : CD002978.
5. Freedman R. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin. Reprod. Med.* 2005; 23(2) : 117-25.
6. Ohmichi M., Tasaka K., Kurachi H., Murata Y. Molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulator in target tissues. *Endocr. J.* 2005; 52(2): 161-167.
7. Williamson Hughes P., Flickinger B., Messina M., et al. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause*. 2006; 13: 831-839.
8. Newton K., Reod S., La Croix A., et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann.*

Intern.Med. 2006; 145: 869-79.

9. Gellerss E., Shulman L., van Breemen R. et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2009; 16:1156-6116.
10. Nelson H.D. Menopause. *Lancet*. 2008; 371: 760-770.
11. Taku K., Melby M., Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2012; 19(7):776-790.
12. Crisafulli A., Marini H., Bitto A. et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT-and placebo-controlled study. *Menopause*. 2004; 11(4):400-404.
13. Albertazzi P., Steel S.A., Bottazzi M. Effect of pure genistein on bone markers and hot flushes. *Climacteric*. 2005; 8:371-379.
14. D'Anna R., Cannata M., Atteritano M. et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2007;14:648-655.
15. Marini H., Bitfo A., Altavilla D. et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J. Clin. endocrinol. Metab.* 2008; 93(12):4787-4796.
16. Evans M., Elliott J.g., Sharma P., et al. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*.2011; 68(2) : 186-196.
17. Evans M., Elliott J.g., Sharma P., Berman R., et al. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*.2011; 68(2) : 186-196.