

Оценка эффективности и безопасности длительного применения экстракта *Cimicifuga racemosa* в терапии больных с климактерическим синдромом

Асп. И.В. РАФАЭЛЯН¹, д.м.н., проф. В.Е. БАЛАН², к.м.н. И.У. ЮСУПОВА³, к.м.н. Т.С. ФИЛАТОВА³, к.м.н. И.А. КОВАЛЕВА³, к.м.н. Г.Б. АГАЛАРЗАДЕ³

¹Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (дир. — акад. РАМН, проф. Г.Т. Сухих), Москва; ²Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (дир. — акад. РАМН, проф. В.И. Краснопольский); ³Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского (и.о. дир. — З.И. Кекелидзе), Москва

Evaluation of the efficiency and safety of long-term *Cimicifuga racemosa* extract therapy in patients with climacteric syndrome

I.V. RAFAELYAN¹, V.E. BALAN², I.U. YUSUPOVA³, T.S. FILATOVA³, I.A. KOVALEVA³, G.B. AGALARZADE³

¹Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow; ²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; ³V.P. Serbsky State Research Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow

С целью оценки эффективности и безопасности длительного приема препарата, созданного на основе экстракта лекарственного растения *Cimicifuga racemosa* (CR) — климадинона — для лечения климактерического синдрома (КС), обследованы 35 женщин в возрасте от 45 до 60 лет в периоде пери- и ранней постменопаузы с КС средней степени тяжести (1-я группа). 2-ю группу составили 35 женщин того же возраста с КС средней степени тяжести, получавшие плацебо. Комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток включало оценку симптомов КС, результатов гормонального обследования, исследования биохимического и липидного профиля, УЗИ органов малого таза, результатов пайпель-биопсии эндометрия, маммографии, определения уровней основных нейротрансмиттеров в плазме и моче. Установлено, что терапия препаратом, содержащим экстракт CR, достоверно эффективнее приема плацебо. Выявлены дополнительные положительные изменения липидного спектра крови и отсутствие гепатотоксичности.

Ключевые слова: климактерический синдром, нейротрансмиттеры, климадинон.

To evaluate the efficiency and safety of long-term use of climadinone based on an extract of the medicinal plant *Cimicifuga racemosa* (CR) for the treatment of climacteric syndrome (CS), 35 peri- and early postmenopausal women aged 45 to 60 years with moderate CS (Group 1) were examined. Group 2 consisted of 35 women of the same age with moderate CS who received placebo. Comprehensive clinical and laboratory examination of the patients involved evaluation of the symptoms of CS, assessment of the results of hormonal examination, biochemical and lipid profile studies, small pelvic ultrasonography, Pipelle endometrial biopsy, mammography, and determination of the levels of major plasma and urinary neurotransmitters. Therapy with the drug containing a CR extract was ascertained to be significantly more effective than placebo. Additional positive lipid spectrum changes and no hepatotoxicity were found.

Key words: climacteric syndrome, neurotransmitters, climadinone.

С увеличением продолжительности жизни особое медико-социальное значение приобретают аспекты, определяющие качество жизни женщин старшей возрастной группы. Менопаузальный возраст, как правило, является возрастом наибольшей социальной активности женщины, накопившей определенный жизненный и творческий опыт, который она с пользой может отдавать обществу. Но именно в этом периоде в женском организме происходят изменения, отрицательно влияющие на качество жизни. Главным фактором является дефицит половых гормонов, что приводит к возникновению различных патологических изменений. Наиболее известным ранним проявлением климактерических расстройств является климактерический синдром — симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием нейропсихических, вегетативно-сосудистых, нейроэндокринных нарушений, резко

снижающих качество жизни и являющихся предикторами множества более поздних нарушений, в том числе сердечно-сосудистых и обменно-метаболических [1]. Климактерический синдром (КС) наблюдается у 40–80% женщин (E. Velde, van Leu Sden, 1994). Самым частым симптомом КС являются «приливы жара», отмечающиеся, по данным разных авторов, у 50–85% женщин [4, 7, 9] и сохраняющиеся от 3 мес до 15 и более лет.

КС является классическим показанием к проведению традиционной гормональной терапии (ГТ) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов. Однако существуют противопоказания и ограничения к применению ГТ из-за риска развития у части больных патологии эндометрия, молочных желез, неблагоприятного влияния на тромбогенный потенциал крови. Большое значение в этих случаях приобретают альтернативные методы кор-

рекции КС, к которым относят применение фитогормонов (рапонтицин, мальброния) и *Cimicifuga racemosa* (CR), обладающей эстрогенноподобными эффектами.

Наиболее изученной и получившей широкую известность при лечении климактерических расстройств в качестве альтернативы заместительной гормональной терапии (ЗГТ). CR занимает 8-е место в Европе среди экстрактов лекарственных растений, назначаемых для лечения климактерического синдрома. Химическими компонентами корней и корневищ CR являются ряд трипертеноидов, производных коричной (циннамовой) кислоты, и эфиры инозиновой и фукниновой кислот [10]. Механизм действия CR до настоящего времени до конца не изучен. Некоторые исследователи [11] полагают, что наиболее вероятным механизмом действия цимицифуги на ЦНС и симптомы КС является влияние на синтез гонадотропин-рилизинг гормона, синтез и обмен основных нейротрансмиттеров мозга (допамина, серотонина, адреналина, эндорфинов), снижение выброса ТТГ и ЛГ, являющихся установленными триггерными механизмами возникновения приливов (В.Е. Балан, 1985).

Имеются данные, что механизм действия CR осуществляется через допаминовые (D_2) и серотониновые рецепторы в ЦНС, что может способствовать снижению частоты и интенсивности приливов, оказывать антидепрессивное действие и выраженное положительное влияние на сон [6, 8].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности приема климадинона, созданного на основе экстракта цимицифуги рацемозы, в течение 12 мес для лечения климактерического синдрома в сравнении с применением плацебо.

Материал и методы

В исследование включены 70 пациенток, страдавших симптомами КС средней степени тяжести, возраст которых составил $52,0 \pm 5,8$ года, длительность постменопаузы — $3,0 \pm 1,3$ года.

Все пациентки методом случайной выборки были разделены на две группы.

1-ю группу составили 35 женщин с КС средней степени тяжести, получавших экстракт CR сухой в дозе 20 мг 2 раза в сутки (климадинон, таблетки, 20 мг) в течение 12 мес.

Во 2-ю группу вошли 35 пациенток с КС средней степени тяжести, получавших плацебо.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациенток от 45 до 60 лет в периоде пери- и ранней постменопаузы;
- наличие симптомов климактерического синдрома средней степени тяжести;
- информированное письменное согласие пациенток;
- отсутствие самостоятельной менструации не менее одного года;
- наличие противопоказаний к классической ГТ либо при отказе женщины от приема ГТ.

Критерии исключения из исследования:

- наличие эстрогензависимых опухолей на момент включения в исследование;
- прием препаратов заместительной гормональной терапии в течение менее 3 мес до включения в исследование;

— наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарного комплекса тяжелой степени;

— наличие заболеваний центральной нервной системы, психических заболеваний, ограничивающих комплаентность приема препаратов;

— непереносимость препарата;

— патология щитовидной железы.

Методы оценки эффективности и безопасности. Оценка степени тяжести симптомов КС производилась с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), рассчитанного на основе балльной оценки симптомов КС. При 1-м, 2-м, 4-м визитах проводили забор крови для исследования уровней эстрадиола (E_2), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (Prl) хемилюминесцентным методом. Уровни общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, коэффициента атерогенности (КА) оценивали при 1-м и 4-м визитах с помощью спектрофотометрического метода. Исследование уровней креатинина, общего белка, глюкозы, общего билирубина, прямого билирубина, мочевины, щелочной фосфатазы, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глутамилтранспептидазы (GGT) проводили при 1-м и 4-м визитах с помощью спектрофотометрического метода. Уровни основных нейротрансмиттеров в плазме и моче (серотонина, норадреналина, дофамина) оценивали с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии при 1-м, 2-м и 4-м визитах на базе лаборатории Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского. Биопсию эндометрия выполняли по стандартной методике с применением вакуумного забора (аспирационная биопсия эндометрия с помощью кюретки Pipelle) при первом визите и в конце исследования (4-й визит). Толщину эндометрия оценивали с применением УЗИ во время 1-го, 2-го, 4-го визитов. Толщина эндометрия более 5 мм на фоне лечения рассматривалась как неблагоприятный эффект препарата. Измерение роста, массы тела проводили при 1-м, 2-м, 3-м, 4-м визитах. Всех пациенток обследовали методом маммографии с изучением плотности молочной железы до включения в наблюдение (если подобное исследование проводили в течение 12 мес до момента включения в работу, его не повторяли) и через 12 мес после терапии исследуемым препаратом. Все маммограммы были оценены в соответствии с классификацией J. Wolfe (1976).

Результаты

Установлено достоверное уменьшение частоты и выраженности симптомов КС у пациенток, принимавших экстракт CR (климадинон) в дозе 40 мг в сутки, по сравнению с клиническими проявлениями КС у больных 2-й группы. О положительной динамике симптомов при приеме активного препарата свидетельствовало достоверное снижение значений ММИ через 3 и 6 мес приема экстракта CR ($p < 0,05$). Во 2-й группе женщин, принимавших плацебо, через 3 мес терапии наблюдалось повышение значений ММИ ($p > 0,05$), что нами расценено как отрицательная динамика симптомов КС. Этим пациенткам в последующем назначался активный препарат.

К 12-му месяцу лечения климадиноном значения ММИ возвращались к исходному уровню у 74% ($n=21$)

пациенток, только у 26% ($n=8$) пациенток эффективность терапии сохранялась в течение 12 мес.

Статистически достоверные различия значений ММИ в 1-й и 2-й группах пациенток установлены через 3 мес терапии (табл. 1).

При построении таблиц сопряженности установлено, что наибольшее положительное влияние прием экстракта CR оказывал на проявления нейровегетативных симптомов, которые в процессе 3-месячной терапии достоверно уменьшались по сравнению с таковыми у женщин 2-й группы. Наибольший эффект был достигнут в отношении «классических» эстрогендефицитных проявлений: «приливов» — у 59% пациенток 1-й группы (у 42,9% больных, принимавших плацебо) и потливости — у 54% пациенток 1-й группы (у 3,6% — 2-й группы).

Дополнительно эффективность экстракта CR проявилась в купировании головной боли — у 51,4% пациенток 1-й группы (у 10,7% — 2-й группы), сердцебиений — у 60% пациенток 1-й группы и у 21,4% пациенток, принимавших плацебо, сонливости — у 83 и 14,3%, сухости кожи — у 94 и 10,7%, нарушения сна — у 68 и 7,1%, отечности — у 40 и 3,6%, снижении АД — у 28,5 и 7,1% больных 1-й и 2-й групп соответственно. В меньшей степени прием препарата оказывал влияние на повышенную утомляемость, снижение памяти и либидо, которые традиционно относят к андрогензависимым расстройствам. Практически не менялась степень выраженности метаболических симптомов.

При анализе полученных результатов гормонального исследования крови достоверных различий уровней основных гонадотропинов на фоне приема климадинона в сравнении с приемом плацебо не выявлено. Через 3 мес терапии уровень пролактина достоверно снизился ($p<0,001$) в 1-й группе (группа приема экстракта CR), что соответствовало возрастной норме.

В 1-й группе пациенток уровень эстрадиола через 3—12 мес терапии не изменился, однако при его сравне-

нии с таковым во 2-й группе (прием плацебо) выявлены достоверные различия ($p=0,01$). Возможно, данные результаты свидетельствуют о прогрессировании возрастных изменений во 2-й группе пациенток.

Учитывая отсутствие влияния приема климадинона на уровни половых и гонадотропных гормонов, особый интерес представило изучение изменения уровней основных моноаминов.

Нами установлено достоверное повышение уровня серотонина в плазме крови в первые 3 мес приема экстракта CR ($p=0,01$). Однако к 12-му месяцу терапии уровень серотонина снизился, что совпало со снижением эффективности лечения. Возможно, именно увеличение уровня серотонина при приеме экстракта цимицифуги рацимозы лежит в основе его эффективности при лечении КС (табл. 2).

Аналогичным образом менялись показатели серотонина в моче.

При сравнении динамики уровня серотонина в плазме крови у пациенток обеих групп выявлена достоверная разница через 3 мес терапии (табл. 3).

Достоверных изменений уровней серотонина в крови и моче на фоне приема плацебо не было выявлено ($p>0,05$).

В 1-й группе пациенток, принимавших экстракт CR, через 3 мес лечения выявлено достоверное снижение уровня дофамина в плазме крови ($p=0,0001$).

Динамика содержания дофамина в моче в обеих группах достоверно не отличалась.

При сравнении изменений уровней норадреналина в плазме крови и моче в 1-й и 2-й группах через 3 мес терапии мы получили достоверные отличия (табл. 4, 5).

Данные современной литературы о влиянии применения климадинона на соотношение липидов весьма разноречивы. При изучении динамики ЛПВП достоверных изменений не выявлено. Однако на фоне терапии экстрактом CR в течение 12 мес достоверно снизился уровень

Таблица 1. Динамика значений ММИ в обследованных группах женщин

Период обследования	ММИ, баллы		Число больных		<i>p</i>
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
1-й визит	41,82±5,8	39,82±4,2	35	35	0,10
Через 3 мес терапии	34,68±5,3	40,10±6,7	35	28	0,0007

Таблица 2. Динамика уровня серотонина в плазме крови у пациенток 1-й группы

Период обследования	Уровень серотонина, нг/мл	Число пациенток	<i>p</i>
1-й визит	133,0±73,6	35	0,04
Через 3 мес терапии	178,8±120,1		
Через 12 мес терапии	140,1±55,7	29	0,87

Таблица 3. Изменение уровня серотонина в плазме крови у пациенток обследованных групп

Период обследования	Уровень серотонина, нг/мм		Число больных	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1-й визит	133,0±73,66	131,35±81,29	35	35
Через 3 мес терапии	178,87±120,13	120,60±30,32*	35	28

Примечание. * — здесь и в табл. 4 и 5 различие показателей 1-й и 2-й групп достоверно ($p<0,05$).

Таблица 4. Динамика содержания норадреналина в плазме крови у пациенток обследованных групп

Период обследования	Уровень норадреналина, нг/мл		Число больных	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1-й визит	0,71±0,21	0,72±0,28	35	35
Через 3 мес терапии	0,63±0,14	0,70±0,24*	35	28

Таблица 5. Динамика содержания норадреналина в моче у пациенток обследованных групп

Период обследования	Содержание норадреналина, нг/мл		Число больных	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1-й визит	27,07±12,59	31,04±12,14	35	35
Через 3 мес терапии	20,48±8,93	29,96±20,04*	35	28

холестерина ($p < 0,05$), ЛПНП ($p < 0,05$), КА ($p < 0,05$), что было расценено как дополнительный положительный эффект терапии климадиномом у больных с КС.

При анализе колебаний показателей биохимических параметров в крови, уровней триглицеридов, мочевины, креатинина, прямого билирубина, щелочной фосфатазы, γ -глутаминтрансферазы отмечалась тенденция к их увеличению, не превышавшая референсных значений. Содержание общего белка, глюкозы, общего билирубина, АЛТ крови у пациенток, принимавших климадинон, не менялось на протяжении всего времени наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о безопасности применения экстракта СР для печеночного метаболизма и отсутствии токсичности препарата при приеме в течение года.

Анализируя данные УЗИ в течение всего года приема экстракта СР, авторы выявили достоверное увеличение толщины эндометрия через 3 мес терапии ($p < 0,05$), однако эти значения не выходили за пределы референсных. К концу 12-го месяца терапии климадиномом толщина эндометрия, по данным УЗИ, возвращалась к первоначальным значениям ($p > 0,05$). При анализе данных УЗИ на фоне приема плацебо значимого изменения толщины эндометрия выявлено не было.

Данные патоморфологического исследования свидетельствовали об отсутствии отрицательного влияния приема экстракта СР на эндометрий.

Всем больным проводилось маммографическое исследование с определением плотности молочной железы по J. Wolfe (1976). В результате одного года наблюдения маммографическая плотность у пациенток 1-й группы в большинстве случаев не изменялась, либо отмечалось ее снижение, что совпадает с данными современной литературы.

Обсуждение

Бесспорным является положительное влияние современной ГТ на различные аспекты климактерических расстройств, в том числе и симптомы КС. Вместе с тем не менее $1/3$ женщин имеют противопоказания или ограничения к назначению классической ГТ. В последнее десятилетие широкое распространение, особенно для лечения симптомов КС, получили растительные препараты. Однако между сторонниками ЗГТ и сторонниками альтернативной терапии продолжают явостные споры. Сторонники ЗГТ явно преуменьшают эффективность растительных препаратов и сравнивают их эффективность с плаце-

бо, а сторонники альтернативной терапии преувеличивают возможные риски ЗГТ, что вносит неразбериху в умы как врачей так и их пациенток. В представленном плацебо-контролируемом исследовании у пациенток с КС средней степени тяжести показано, что эффективность применения экстракта *Cimicifuga racemosa* достоверно превышает таковую плацебо. При этом уровни эстрадиола и основных гонадотропинов не менялись, а достоверное снижение уровня эстрадиола в группе принимавших плацебо мы можем объяснить возрастными изменениями. По нашему мнению, эффективность терапии климадиномом больных с КС связана, в основном, с достоверным повышением уровней серотонина и снижением содержания норадреналина как в крови, так и в моче. Изменения уровней этих нейротрансмиттеров могут раскрывать патогенетические аспекты проявлений КС. Указанные параметры у пациенток в группе плацебо не менялись.

Существует патогенетическое обоснование возможности влияния уровней нейротрансмиттеров на проявления КС. В настоящее время рассматривают три теории патогенеза возникновения «приливов» при климактерическом синдроме: теория вегетативных нарушений, абстинентная и гормонально-нейротрансмиттерная. Эти подходы отображают многообразие социальных, психологических и эндокринных факторов, вносящих свой вклад в появление «приливов». «Приливы» рассматриваются как проявление своеобразной «абстиненции» эстрогенчувствительных нейрональных систем, находившихся долгое время в условиях высокого содержания половых гормонов, и нарушения их адаптации к новым условиям дефицита эстрогенов. Гипоталамус обеспечивает функционирование сложнейшего взаимодействия между нервной и эндокринной системами. Эта область мозга реагирует на нейрональные сигналы от других систем организма (длительность светового дня, обонятельные рецепторы, стресс, температура), а также на многочисленные гормональные и другие стимулы, переносимые с кровью (стероидные гормоны, кортикостероиды, ангиотензин, инсулин, концентрация глюкозы). В медиальной преоптической области гипоталамуса содержится терморегуляторное ядро, активирующее механизмы поддержания температуры тела в нормальном диапазоне, называемом «терморегуляторной зоной» (R. Casper, S. Gen, 1985). У женщин с «приливами» может иметь место сужение границ терморегуляторной зоны по сравнению с женщинами, не страдающими приливами [5]. Сужение терморегуляторной зоны может быть обусловлено избытком синтеза норадреналина и недостатком серотонина в головном

мозге. Норадреналин считается основным нейротрансмиттером, ответственным за сужение терморегуляторной зоны гипоталамуса [2]. Во время «приливов» отмечается корреляция резкого подъема уровней метаболитов норадреналина с повышением температуры тела и теплоотдачи (R. Freedman и соавт., 1995). Полагают, что синтез и секреция норадреналина в терморегуляторном ядре гипоталамуса полностью ингибируются эндорфинами и катехол-эстрогенами (В. Schurz и соавт., 1988). Очевидно, при недостатке последних развивается нарушение терморегуляции. Серотонин — еще один вероятный нейротрансмиттер, участвующий в механизме «приливов». Снижение уровней серотонина происходит параллельно со снижением уровней эстрогенов у женщин в периоде менопаузы, у пациенток с хирургической аменореей и после перенесенной овариэктомии (G. Gonzales, С. Carrillo, 1993). Высказано предположение, что определенные типы рецепторов серотонина имеют отношение к нарушениям терморегуляции при «приливах» [3]. Таким образом, полученные нами данные подтверждают нейротрансмиттер-

ную теорию возникновения «приливов» и, по-видимому, объясняют механизм действия экстракта CR на симптомы КС.

Выводы

1. Установлено достоверное уменьшение частоты и выраженности симптомов климактерического синдрома у пациенток, принимавших экстракт *Cimicifuga racemosa* (климадинона) в течение 6 мес, к 12-му месяцу лечения значения ММИ возвращались к исходному уровню.

2. На фоне лечения пациенток с климактерическим синдромом климадиноном выявлены дополнительные положительные изменения липидного спектра крови и отсутствие гепатотоксичности препарата.

3. Через 3 мес лечения климадиноном выявлено увеличение уровня серотонина ($p < 0,05$), снижение содержания норадреналина в крови и моче ($p < 0,05$), что может раскрывать патогенетические аспекты проявлений климактерического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П. Медицина климактерия. М 2006; 50—67.
2. Andrikoula M., Prelevic G. Menopausal hot flushes revisited. *Climacteric* 2009; 12: 1: 3—15.
3. Berendsen H.H. The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas* 2000; 36: 3: 155—164.
4. Freedman R.R. Menopausal hot flashes. In: *Menopause: biology and pathobiology*. Eds. R. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus. San Diego: Academic Press 2000; 215—227.
5. Freedman R.R., Krell W. Reduced Thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1: 66—70.
6. Geller S.E., Studee L. Contemporary alternatives to plant estrogens for menopause. *Maturitas* 2006; 55: Suppl: 1: 3—13.
7. Jokinen K., Rautava P., Makinen J. Experience of climacteric symptoms among 42—46 and 52—56-year-old women. *Maturitas* 2003; 46: 199—205.
8. Mahady G.B., Fong H.H.S., Farnsworth N.R. Rhizoma cimicifuga racemosa. In: *WHO monographs on selected medicinal plants*. Geneva (Switzerland): WHO 2002.
9. Stadberg E., Mattsson L.A., Milsom I. Factors associated with climacteric symptoms and the use of hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 286—292.
10. Seidova-Wuttke D., Jarry H., Becker T., Christoffel V., Wuttke W. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 2003; 44: Suppl: 1: 39—50.
11. Wuttke W., Jarry H., Westphaelen S. Are the phytoestrogens an alternative of replacement hormone therapy? *Gynecology* 2002; 9—20.