

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА *CIMICIFUGA RACEMOSA* BNO 1055 (КЛИМАДИНОН®) И КОНЬЮГИРОВАННЫХ ЭСТРОГЕНОВ НА ПРОЯВЛЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА И КОСТНЫЕ МАРКЕРЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

W. Wuttke¹, D. Seidlova-Wuttke¹, C. Gorkow²

¹Division of Clinical and Experimental Endocrinology, University of Gottingen, Robert-Koch-Sfrasse 40, 37075 Gottingen, Germany

²Bionorica AG, Neumarkt, Germany

Введение

В настоящее время фитоэстрогены привлекают повышенный интерес исследователей, так как по последним данным классическая заместительная гормональная терапия (ЗГТ) с использованием эстрогенов и прогестинных сопряжена с рядом неблагоприятных эффектов [1-3].

Недавно Американский Национальный Институт Здравоохранения приостановил клиническое исследование ЗГТ, включавшее здоровых женщин в постменопаузе, из-за возрастания у них риска развития рака молочных желез и сердечно-сосудистых осложнений, включая тромбозы. Эти осложнения перевешивают по своей значимости любые благоприятные эффекты ЗГТ [3]. Известно также, что заместительная эстрогенная гормонотерапия ассоциируется с повышением риска развития рака эндометрия [4], для устранения которого требуется дополнительное назначение прогестинных [5]. Применение последних, однако, может провоцировать маточные кровотечения. Наконец, твердая уверенность в том, что ЗГТ снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [6,7], была сильно поколеблена регистрацией у женщин, страдавших ранее атеросклерозом, повышения числа фатальных кардиальных исходов [8,9]. Все это привело к тому, что женщины стали все реже соглашаться на проведение классической ЗГТ, настаивая на применении других методов лечения. Реальной альтернативой в этой ситуации могут быть фитоэстрогены, хотя результаты экспериментальных и клинических исследований их воздействия на сердечно-сосудистую систему противоречивы [10,11]. Наибольший интерес в ряду фитоэстрогенов вы-

зывают изофлавоны сои и красного клевера, а также экстракты Клопогона кистевидного (*Cimicifuga racemosa* – CR).

Одной из основных целей проведения ЗГТ является профилактика остеопороза. Установлено, что у женщин в постменопаузе 17β-эстрадиол (E₂) и конъюгированные эстрогены (КЭ) оказывают антиостеопорозное воздействие, обеспечивая поддержание минеральной плотности костей (МПК) на практически стабильном уровне в течение всего времени лечения [12]. Имеются основания считать, что остеопротективными свойствами обладают и экстракты CR, хотя это предположение еще не доказано.

Еще одной целью назначения ЗГТ является профилактика урогенитальных расстройств. У женщин в постменопаузе часто развиваются восходящие влагалищные инфекции, связанные со снижением кислотности вагинальной среды, поддерживаемой эстрогенами. Дефицит последних приводит и к сухости влагалища, которая негативно отражается на сексуальных взаимоотношениях с партнерами [13]. В экспериментах на грызунах, а также в исследованиях с участием женщин в постменопаузе было показано отсутствие утеротропного эффекта у экстрактов CR [14,15], что поставило под сомнение наличие в их составе эстрогеноподобных компонентов [16]. Однако в экспериментах на овариэктомированных крысах водно-спиртовые экстракты CR BNO 1055* оказывали эстрогеноподобное воздействие на гипоталамус, костную ткань и влагалище [34,35]. Появление новых данных об особенностях действия селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (СЭРМ) [17] сделало очевидной необходимость проведения переоценки воз-

можных эстрогеноподобных свойств экстрактов CR, в т.ч. у женщин в постменопаузе. Например, один из синтетических СЭРМ, ралоксифен, не влияет на матку, но обладает эстрогеноподобными свойствами по отношению к костной ткани и липидному обмену [18]. Это открытие дало основание для постановки вопроса о наличии в экстракте CR BNO 1055 веществ, обладающих активностью СЭРМ, т.е. не оказывающих неблагоприятного воздействия на матку, но обладающих позитивными свойствами в отношении гипоталамо-гипофизарной системы (высвобождение гонадотропного релизинг-гормона – ГТРГ), костной ткани и влагалища.

Целью настоящего исследования является оценка влияния экстракта CR BNO 1055 (Климадинон®) в сравнении со стандартной гормональной терапией и плацебо на проявления климактерического синдрома, состояние влагалища и костный метаболизм.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами проводилось в соответствии с принципами качественной клинической практики (GCP) [19], Хельсинкской декларации [20] и правилами, установленными независимыми комиссиями по этике. Качество проведения исследования контролировалось с помощью мониторинга, осуществлявшегося в соответствии с требованиями к проведению стандартных операционных процедур (SOPs), и независимого аудита.

Для обеспечения сбалансированности распределения 3 типов лечения среди центров, принимавших участие в исследовании, пациентки были рандомизиро-

* Экстракт *Cimicifuga racemosa* BNO 1055 (CR BNO 1055) является активной составляющей препарата Климадинон®, производства компании Бионорика АГ, Германия.

ваны по терапевтическим группам с использованием алгоритма случайного перемещения [21].

Сбор данных осуществлялся на 0 неделе (базовая линия), через 4, 8 и 12 недель от начала лечения. Обработка информации проводилась в соответствии с требованиями GCP.

Критерии включения

Для участия в исследовании отбирались пациентки, отвечающие следующим критериям:

- женщины в постменопаузе;
- возраст 40–60 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) <30;
- последнее зарегистрированное менструальное кровотечение не менее 6 месяцев назад, т.е. женщины в перименопаузе с гормональным уровнем, характерным для менопаузы (17β-эстрадиол ≤40 пг/мл, фолликулостимулирующий гормон [ФСГ] ≥25 мЕД/мл) во время всех визитов;
- не менее 3 приливов в день (в соответствии с записями в дневнике);
- соответствие интенсивности проявления симптомов пунктам 1–6 Шкалы тяжести проявления климактерических симптомов (MRS) [22];
- суммарное значение интенсивности проявления симптомов во время первого и второго визитов ≥1,7;
- значение графы 1 MRS во время первого и второго визитов ≥0,3.

Исходно для участия в испытаниях были отобраны случайным образом 97 женщин (в соответствии со стремлением к лечению – ITT-сообщество). 35 пациенток по разным причинам были исключены из исследования. Несмотря на это, распределение женщин, имеющих истинную постменопаузу, по терапевтическим группам было хорошо сбалансировано (CR BNO 1055 – 20, КЭ – 22, плацебо – 20). С этого момента реально оцениваемая популяция включала 62 человека. В начальной стадии лечения данные больных, касающиеся роста, веса, возраста, интенсивности проявления климактерических симптомов и т.д., были сравнимыми во всех терапевтических группах. Высокий уровень восприимчивости к терапии также был отмечен во всех группах.

После предоставления участникам исследования (перед началом любых про-

цедур) информации о типе, целях, возможном риске, благоприятных сторонах и продолжительности лечения в письменной и устной форме все они подписали информированное согласие.

Исследуемые препараты

Все использованные в исследовании препараты (CR BNO 1055 [Климадинон®], КЭ и плацебо) представляли собой капсулы из тяжелого желатина со стеаратом магния и лактозой в качестве основного наполнителя, изготовленные в соответствии со стандартами GMP.

Первая группа женщин получала препарат высушенного водно-этанолового (58%,v/v) экстракта корневища CR (CR BNO 1055). Каждая капсула содержала количество экстракта, соответствующее 20 мг растительного препарата в форме одной покрытой оболочкой таблетки Климадинона* (измельченной). Дневная доза составляла 2 капсулы.

Второй группе ежедневно назначали 2 капсулы, содержащие по 0,3 мг КЭ. Каждая капсула включала содержимое одной капсулы препарата Эстрофеминал* (эстрон 75–85%; эквилин 6–15%; эквилинин до 4%; 17α-эстрадиол; 17α-дигидро-эквилин; 17α-дигидро-эквилинин 2–8%), производимого компанией Heinrich Mack Nachf. (Германия). Третья группа получала 2 капсулы плацебо.

Прием исследуемых препаратов начинался после 2-недельного вводного периода в день 0 (визит 2, базовая линия).

Оценка эффективности и переносимости препаратов

Основным критерием эффективности терапии были выбраны значения (от 0 до 1) Шкалы тяжести проявления климактерических симптомов (MRS) [22]:

1. Нарастающие приступы жара, приступы потливости (частота, интенсивность).
2. Периодические учащения сердцебиения, повышенный ритм сердцебиения, галопирующее сердцебиение, приступы удушья.
3. Трудности при засыпании, тяжелый сон, ранний подъем по утрам.
4. Подавленное настроение, уныние, слезливость, утрата внутренней энергии, колебания настроения.
5. Нервозность, внутреннее напряжение, агрессивность.

6. Физическая и эмоциональная усталость, трудности при необходимости сконцентрироваться, забывчивость.

7. Снижение сексуальных потребностей, сексуальной активности и удовлетворения.

8. Нарушение мочеиспускания, повышение частоты позывов к мочеиспусканию, непроизвольные мочеиспускания.

9. Ощущение сухости влагалища, трудности при сексуальных контактах.

10. Боль в суставах пальцев, ревматические боли, покалывание.

Соответствующая анкета заполнялась пациентками на базальной линии (неделя 0) и через 4, 8 и 12 недель после начала исследования.

В результате проведенного анализа [23], было установлено, что пункты MRS не являются независимыми и могут комбинироваться. Было продемонстрировано, что MRS базируется на 3 основных факторах. Пункты 1–3 MRS (приливы/потливость, кардиологические симптомы, нарушения сна) были объединены в составе фактора 1 («приливы»); пункты 4–6 (депрессивное состояние, неврозы/раздражительность, снижение активности/памяти) – фактора 2 («психика»); пункты 7–10 (нарушение половых функций, мочевые симптомы, сухость влагалища, суставные и мышечные симптомы) – фактора 3 («атрофия»).

В течение 2-недельного вводного периода и в ходе всего исследования больным было предложено заполнение дневников, в которых ежедневно регистрировались число приливов в день, наличие (интенсивность и продолжительность) эпизодов вагинальных кровотечений и нарушений сна.

В 0 неделю, а также через 4, 8 и 12 недель от начала исследования осуществлялся забор образцов крови испытуемых для определения стандартных лабораторных показателей, а также уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола и прогестерона. Кроме того, с помощью иммунологического анализа проводилось определение уровня С-терминальных тепопептидов белков в крови (CrossLaps – маркеры разрушения костной ткани), а с помощью ферментативного исследования – уровня костно-специфической щелочной фосфатазы (маркер формирования костной ткани).

Рис. 1. Влияние CR BNO 1055 и КЭ на толщину эндометрия (средние значения изменений относительно плацебо-контроля после 12 недель лечения (CI 95%)

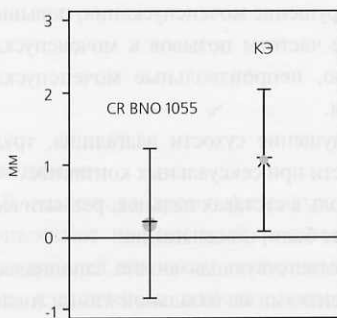
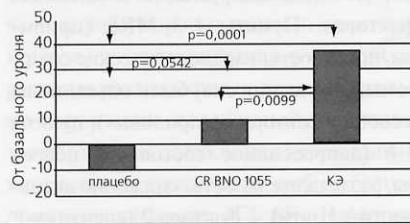


Рис. 2. Изменения число поверхностных влагищных клеток (относительно базовой линии) в течение 12 недель лечения



На 0 неделе и через 12 недель всем женщинам проводили гинекологическое обследование, которое включало трансвагинальное ультразвуковое исследование для определения толщины эндометрия и забор вагинальных мазков [24] с целью оценки индекса зрелости влагищного эпителия, т.е. эстрогенной активности исследуемых препаратов.

Во время всех посещений врача больным задавался вопрос о побочных эффектах исследуемых препаратов (тип, тяжесть, продолжительность проявления) и применении сопутствующих лекарственных средств.

Статистический анализ

Основным критерием эффективности терапии были изменения показателей MRS (пункты 1-10) за период от базальной линии до конечной точки исследования. Анализ подвергались и вторичные переменные. Зарегистрированные в ходе исследования значимые и незначимые события, результаты цитологического исследования влагищца представ-

лялись в форме перечней или значений изменений пропорций подсчета клеток, соответственно.

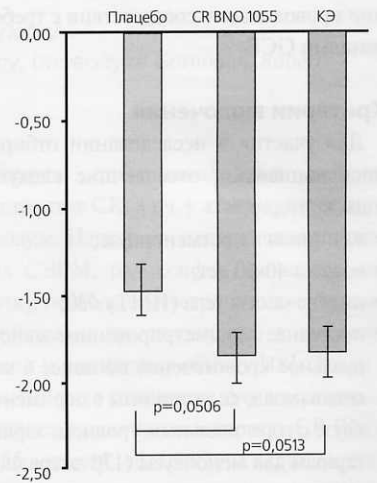
Для каждой переменной проводилось множественное сравнение терапевтических групп с использованием ковариантного анализа. Таким образом, рассчитывались точки оценки параметров базальной линии и общие заданные средние значения величин, а также диапазоны доверительных интервалов и значения вероятностей. Завершение статистического анализа было осуществлено SAS.

Результаты исследования

На рисунке 1 представлены изменения толщины эндометрия в трех группах больных. При приеме плацебо и CR BNO 1055 толщина эндометрия оставалась неизменной в течение всего периода лечения. Под влиянием КЭ толщина эндометрия в среднем возрастала более чем на 1 мм – статистически достоверно при сравнении с группой плацебо. КЭ значительно повышали и количество поверхностных влагищных клеток в вагинальных мазках (рис. 2). В группе CR BNO 1055 их число немного увеличивалось, тогда как в группе плацебо этот показатель снижался.

Обобщенный анализ данных по всем 10 пунктам MRS показал, что CR BNO 1055 (Климадинон®) и КЭ сходным образом уменьшали выраженность климактерических симптомов по сравнению с группой плацебо (рис. 3). Данные о влиянии проводимой терапии на отдельные факторы MRS представлены на рисунке 4. В отношении фактора 1 («приливы»; пункты MRS 1-3) КЭ превосходили CR BNO 1055, эффект которого также был

Рис. 3. Влияние 12-недельного применения CR BNO 1055, КЭ и плацебо на выраженность климактерических симптомов (MRS; пункты 1-10)



более выражен, чем в группе плацебо, но различие не достигало уровня значимости. Интенсивность проявления климактерических симптомов, составляющих фактор 2 («психика»; пункты 4-6 MRS), под воздействием CR BNO 1055 снижалась в большей степени, чем под влиянием КЭ. Эффект последних был менее выражен и в отношении фактора 3 («атрофия»; пункты 7-10 MRS), тогда как CR BNO 1055 достоверно превосходил плацебо.

На основании изучения дневниковых записей было выявлено позитивное влияние CR BNO 1055 на частоту пробуждений по ночам (на 12 неделе терапии) и ранние подъемы утром (на 8 и 12 неделях) по сравнению с плацебо.

Рис. 4. Влияние проводимой терапии на отдельные факторы MRS (изменения относительно базовой линии через 12 недель лечения)

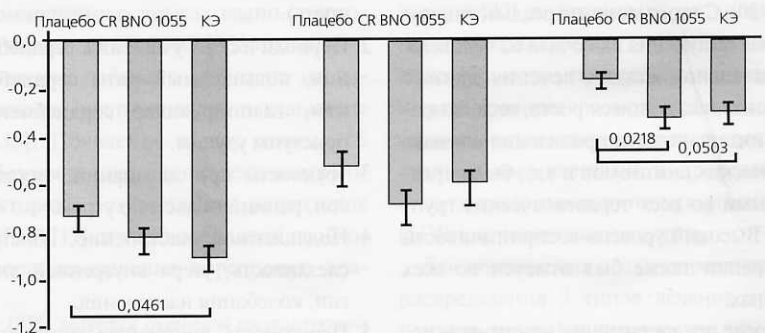
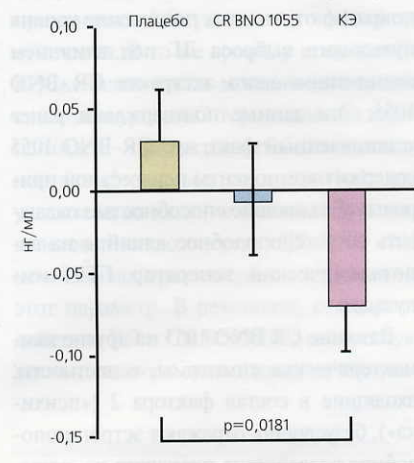
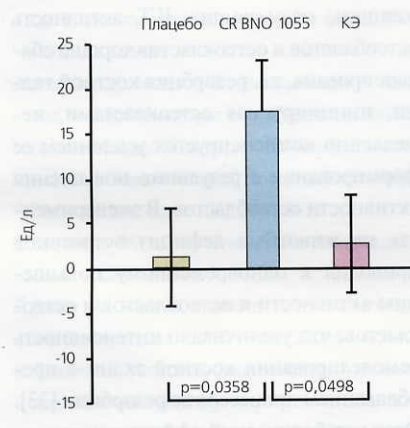


Рис. 5. CrossLaps –уровень С-терминальных тепептидов в плазме крови (изменении относительно базовой линии через 12 недель лечения)



Анализ уровней маркеров костного метаболизма в плазме крови женщин в постменопаузе показал, что CR BNO 1055 (Климадинон®) и КЭ обладают благоприятным действием. С-терминальные тепептиды (CrossLaps) являются продуктами метаболизма костно-специфического коллагена – $I\alpha 1$, поэтому их содержание в крови рассматривается в качестве маркера интенсивности разрушения костной ткани. Этот параметр оказался повышенным в группе плацебо, но снизился через 12 недель применения CR BNO 1055 и КЭ (рис. 5), что свиде-

Рис. 6. Уровни костно-специфической щелочной фосфатазы (изменения относительно базовой линии через 12 недель лечения)



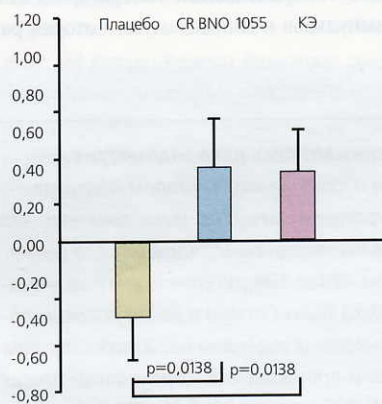
тельствует о снижении активности остеокластов, основная роль которых состоит в разрушении костной ткани.

Уровень метаболического маркера процесса формирования костной ткани – костно-специфической щелочной фосфатазы, оставшийся неизменным в группе плацебо, в значительной степени возрастал под влиянием CR BNO 1055 и практически не менялся при применении КЭ (рис. 6). Это указывает на стимулирующее действие CR BNO 1055 на активность остеобластов – клеток, ответственных за процессы образования костной ткани.

Таким образом, CR BNO 1055 повышает активность остеобластов с одновременным небольшим снижением активности остеокластов. Это находит отражение в изменении индекса ремоделирования костной ткани (логарифм отношения уровня костной щелочной фосфатазы и С-терминальных тепептидов), который существенно возрастал под влиянием CR BNO 1055 и КЭ, но снижался в группе плацебо (рис. 7).

Под воздействием CR BNO 1055 и КЭ наблюдалась тенденция к возрастанию уровня триглицеридов в плазме. Других клинически значимых изменений стандартных показателей состояния крови, которые могли бы быть интерпретированы как системные эффекты проводимой терапии выявлено не было. Частота возникновения побочных эффектов легкой и умеренной интенсивности была срав-

Рис. 7. Влияние проводимой терапии на индекс ремоделирования костной ткани



phytoneering

Наши знания ведут к успеху

Климадинон®



КЛИМАДИНОН

Действующее вещество: корень женьшеня жидкий экстракт

Климадинон®



60 мл Раствор для приема внутрь

BIONORICA The phytonceering company



Действующее вещество: корень женьшеня жидкий экстракт

Климадинон®

60 таблеток, покрытых оболочкой

BIONORICA The phytonceering company

Рациональная терапия климактерических расстройств без синтетических гормонов

Представительство Бионорика АГ

Россия, 119526 Москва, проспект Вернадского, 105, к. 2
Тел. (095) 502 90 19
Факс (095) 438 21 15.
E-mail: bionorica@co.ru,
http://www.bionorica.ru

BIONORICA

The phytonceering company

нимой во всех трех группах. Серьезных побочных эффектов исследуемых методов лечения отмечено не было.

Обсуждение полученных результатов

В ходе данного исследования терапевтические эффекты водно-этанолового экстракта CR BNO 1055 (Климацион®) впервые изучались в рамках рандомизированного двойного слепого исследования. В сравнительный анализ были включены данные плацебо-контроля и позитивного контроля в форме КЭ. Результаты работы показали, что CR BNO 1055 обладает свойствами СЭРМ, которые проявляются не только в экспериментах на крысах [34, 35], но и при применении у женщин в постменопаузе. В то время как КЭ в значительной степени увеличивали толщину эндометрия, CR BNO 1055 оказался лишен этого эффекта. В прошлом неоднократно показано, что экстракты CR не оказывают стимулирующего влияния на массу матки [13-15] и экспрессию регулируемых эстрогеном генов, опосредующих утеротропные эффекты. Под влиянием 17 β -эстрадиола значения этих параметров, напротив, возрастали [34,35]. Таким образом, соединения, входящие в состав CR BNO 1055 и обладающие свойствами СЭРМ, очевидно, не обладают утеротропной активностью. Следовательно, маловероятно, что они способны стимулировать рост эндометрия до такой степени, чтобы началось развитие рака. Это означает, что лечение с применением CR BNO 1055 можно проводить без сопутствующего назначения прогестина.

Во влагалище эстрогены оказывают благоприятное воздействие, поддерживая на должном уровне кислотность ва-

гинальной среды. Низкие значения pH предотвращают развитие восходящих инфекций [25]. Очевидным признаком влияния эстрогенов на влагалище является возрастание числа поверхностных клеток в вагинальных мазках женщин, получающих КЭ. Поэтому чрезвычайно важно, что CR BNO 1055 также повышал количество поверхностных влагалищных клеток, причем этот эффект приближался к значимому уровню.

В предшествующих плацебо-контролируемых исследованиях с использованием доз CR, превышающих рекомендуемые [25], а также при проведении настоящего испытания, отмечено значительное уменьшение интенсивности климактерических симптомов при применении плацебо. В рассматриваемом исследовании позитивное влияние CR BNO 1055 и КЭ на эти симптомы достоверно превосходило эффекты плацебо. Для оценки эффективности влияния проводимой терапии на интенсивность климактерических проявлений мы использовали шкалу MRS [22], пункты которой были сгруппированы по 3 субкатегориям или факторам [23]. По воздействию на симптомы, входящие в состав 1 фактора («приливы»), CR BNO 1055 несколько уступал КЭ, однако в отношении симптомов фактора 3 («атрофия») превосходил их по эффективности. Сходным образом CR BNO 1055 и КЭ ослабляли симптомы, входящие в состав фактора 3 («психика»).

Влияние CR BNO 1055 на нейровегетативные проявления, бесспорно, осуществляется на уровне головного мозга. Такие проявления климактерического синдрома, как приливы и приступы тахикардии, возникают внезапно, в результате гиперактивации генератора ГТРГ-импульсов в гипоталамусе, которая раз-

вивается при дефиците эстрогенов [26]. Подобная гиперактивация была продемонстрирована при одновременном возникновении приливов и повышении выброса ЛГ в плазму крови [27]. В исследованиях, проводившихся на крысах, неоднократно отмечалось понижение уровня пульсового выброса ЛГ под влиянием водно-этанолового экстракта CR BNO 1055. Эти данные подтверждают ранее установленный факт, что CR BNO 1055 содержит компоненты неизвестной природы, обладающие способностью оказывать эстрогеноподобное влияние на гипоталамический генератор ГТРГ-импульсов.

Влияние CR BNO 1055 на другие климактерические симптомы, в частности, входящие в состав фактора 2 («психика»), безусловно, отражают эстрогеноподобное воздействие препарата на супрагипоталамические структуры. Наиболее вероятно, что оно реализуется на уровне мезолимбической системы, в которой экспрессируются гены ER α и ER β [28,29]. Фактор 3 («атрофия») является соматическим и включает сухость влагалища и ревматоидные проявления. Сухость влагалища легко устраняется с помощью традиционной ЗГТ. В ходе настоящего исследования аналогичный эффект наблюдался и при воздействии CR BNO 1055. На наличие у этого препарата эстрогеноподобной активности указывает и его благоприятное влияние на суставные и мышечные проявления климактерического синдрома.

Детального обсуждения заслуживают данные о воздействии CR BNO 1055 на костный метаболизм. Известно, что остеобласты и остеокласты имеют эстрогенные рецепторы [30-32]. При нормальном функционировании яичников или у женщин, получающих ЗГТ, активность остеобластов и остеокластов хорошо сбалансирована, т.е. резорбция костной ткани, инициируемая остеокластами, медленно компенсируется усилением ее формирования в результате повышения активности остеобластов. В экспериментах на животных дефицит эстрогенов приводил к одновременному повышению активности и остеобластов и остеокластов, что увеличивало интенсивность ремоделирования костной ткани с преобладанием процессов ее резорбции [33]. Этот катаболический эффект компенси-

ЭКСПРЕСС-ИНФОРМАЦИЯ

Регулярное потребление фитоэстрогенов снижает риск рака эндометрия

В первом аналитическом эпидемиологическом исследовании, в котором количественно оценивался прием определенных фитоэстрогенных веществ, было показано, что максимальное потребление всех изофлавонов или лигнанов ассоциируется со снижением риска рака эндометрия соответственно на 41% и 32%, по сравнению с их минимальным потреблением. Уменьшение риска рака было связано с более высоким содержанием двух основных изофлавонов – генистеина и даидзеина, а также лигнана секоизолярицирезинола. В наибольшей степени протективный эффект фитоэстрогенов проявлялся у женщин в постменопаузе (J Natl Cancer Inst 2003;95:1158-64).

ровался эстрогенами. У пациенток, получавших CR BNO 1055, в плазме крови наблюдалось значительное повышение содержания костно-специфической щелочной фосфатазы, являющейся индикатором активности остеобластов. При применении КЭ указанный эффект не отмечался. В то же время, у получавших КЭ женщин имело место значительное снижение уровня С-терминальных телопептидов — продуктов метаболизма костно-специфического коллагена-1 α 1, что указывало на падение активности остеокластов. В свою очередь, CR BNO 1055 не оказывал существенного влияния на этот параметр. В результате, суммарное действие КЭ и CR BNO 1055 на костную ткань оказалось сравнимым, на что ука-

зывает сходный эффект обоих препаратов на индекс ее ремоделирования.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии у CR BNO 1055 (Климадинон®) свойств СЭРМ. В целом у женщин в постменопаузе CR BNO 1055 оказывает столь же благоприятное воздействие, что и КЭ. Интенсивность проявления большинства климактерических симптомов при его применении значительно уменьшалась. На уровне костной ткани препарат способен оказывать позитивное влияние на процессы ее ремоделирования. В отличие от КЭ, CR BNO 1055 не обладает стимулирующей активностью в отношении эндометрия, но проявляет слабые эстрогеноподобные свойства во влагли-

ще. Ранее сходные эффекты CR BNO 1055 были продемонстрированы в экспериментальных исследованиях. Все эти данные дают основание предполагать, что CR BNO 1055 содержит соединения, обладающие свойствами СЭРМ, т.е. воздействующие на гипоталамус, мезолимбическую область головного мозга, костную ткань и влаглищный эпителий, но не оказывающие эстрогеноподобный эффект на матку.

Проведенное исследование частично финансировалось из фондов программы Европейского Сообщества «(E)UROESTROGEN(E)S», являющейся частью сети исследований EUROSTREERONE (Grant No. QLK6-CT-2000-00565), и German Research Society (Grant No. Wu 60/12-1).

РЕФЕРАТ

Влияние экстракта *Cimicifuga racemosa* BNO 1055 (Климадинон®) и конъюгированных эстрогенов на проявления климактерического синдрома и костные маркеры: результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого сравнительного исследования

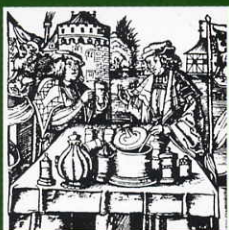
Проведен сравнительный анализ воздействия препарата из экстракта *Cimicifuga racemosa* - CR BNO 1055 (Климадинон®), конъюгированных эстрогенов и плацебо, назначавшихся в течение 12 недель, на климактерические симптомы, костный метаболизм и эндометрий у женщин в постменопаузе. Установлено, что CR BNO 1055 и конъю-

гированные эстрогены сходным образом ослабляют клинические проявления климактерического синдрома, превосходя в этом отношении плацебо. Кроме того, оба препарата оказывали благоприятное воздействие на процессы костного метаболизма. В отличие от конъюгированных эстрогенов, CR BNO 1055 не влиял на эндометрий, но, как и последний, увеличивал число поверхностных влаглищных клеток. Результаты исследования позволяют утверждать, что в состав CR BNO 1055 входят соединения, обладающие свойствами селективных эстроген-рецепторных модуляторов, т.е. оказывающие эстрогеноподобное действие на головной мозг, гипоталамус, кости и влаглище, но не имеющие утеротропной активности.

ЛИТЕРАТУРА

- Liehr JG. Genotoxicity of the steroidal oestrogens oestron and oestradiol: possible of uterine and mammary cancer development. *Hum Reprod Update* 2001;7:273-81.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321-33.
- Southcott BM. Carcinoma of the endometrium. *Drugs* 2002;61:1395-405.
- Feeley KM, Wells M. Hormone replacement therapy and the endometrium. *J Clin Pathol* 2001;54:435-40.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.
- Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002;53:605-19.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
- Herrington DM, Potvin Klein K. Cardiovascular trials of estrogen replacement therapy. *Ann NY Acad Sci* 2001;949:153-62.
- Ario AA, Villablanca AC. Estrogens and lipids: can HRT designer estrogens, and phytoestrogens reduce cardiovascular risk markets after menopause? *Postgrad Med* 2002;111:23-30.
- Clarkson TB. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr* 2002;132:566S-9S.
- Bjarnason NH, Hassager C, Christiansen C. Postmenopausal bone remodeling and hormone replacement. *Climacteric* 1998;1:72-9.
- Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002;9:179-87.
- Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, Kristoffersen K. *Cimicifuga* and *Melbrosia lask* oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas* 1996;25:149-53.
- Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Viereck V, et al. *Cimicifuga racemosa*: a selective estrogen receptor modulator? In: Samsioe G, Skouby S, editors. *Midlife Health-Current Concepts and Challenges for the Future*. Amsterdam: Elsevier, 2001.
- Liske E, Hanggi W, Henneicke-von Zepelin HH, Boblitz N, et al. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* rhizome): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effects. *J Womens Health Gen Dis* 2002;11:163-74.
- Gajdos C, Jordan VC. Selective estrogen receptor

- modulators as a new therapeutic drug group: concept to reality in a decade. *Clin Breast Cancer* 2002;2:272-81.
18. Andersjn PW, Cox DA, Sashegyi A, et al. Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on markers of serum atherogenicity in healthy post-menopausal women. *Maturitas* 2001;25:71-7.
 19. Note for guidance clinical practice, CPMP/ICH/135/95. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), London: Committee for Proprietary Medicinal Product (CPMP), 1997.
 20. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for Medical Research Involving Human Subjects, last amended by the 48th World Medical Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, 1996.
 21. Dallal GE. Design-Power Analysis and Expected Mean Squares. A Supplementary Module for SYSTAT and SYGRAPH. Evanston, IL: Systat, Inc, 1988.
 22. Hauser GA, Huber LC, Keller PJ, et al. Evaluation der Klimakterischen beschwerden (menopause rating scale(MRS)) zentralblatt f_r gunakologie 1994;116:16-23.
 23. Schneider HPG, Rosemeier HP, Schnitker J, et al. Application and factor analysis of the menopause rating scale (MRS) in a post-marketing surveillance study of Climen. *Maturitas* 2000;37:113-24.
 24. Kuhl H, Taubert H-D. Das Klimakterium, Pathophysiologie-Klinik-Therapie. Stuttgart, NY: Georg Thieme, 1987:178-81.
 25. Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches vaginalepithel: doppelblindversuch Cimicifuga vs _strogenpr_parat (phytopharmakon influences atrophic vaginal epithelium: double-blind study - Cimicifuga vs estrogenic substances). *Therapeuticum* 1987;1:23-31.
 26. Tataryn IV, Lomax P, Bajorek JC, et al. Postmenopausal hot flushes: a disorder of thermoregulation. *Maturitas* 1980;2:101-7.
 27. Jarry H, Perschl A, Wuttke W. Further evidence that preoptic anterior hypothalamic GABAergic neurons are part of the GnRH pulse and surge generator. *Acta Endocrinol* 1988;118:573-9.
 28. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *Comp Neurol* 1977;388:507-25.
 29. Shughrue PJ, Merchenthaler I. Distribution of estrogen receptor beta immunoreactivity in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 2001;436:64-81.
 30. Bord S, Horner A, Beavan S, Compston J. Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2309-14.
 31. Okazaki R, Inoue D, Shibata M, et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha and beta. *Endocrinology* 2002;143:2349-56.
 32. Braidman IP, Hainey L, Batra G, et al. Localization of estrogen receptor beta protein expression in adult human bone. *J Bone Miner Res* 2001;16:214-20.
 33. Westerlind KC, Wronski TJ, Ritman EL, et al. Estrogen regulates the rate of bone turnover but bone balance in ovariectomized rats is modulated by prevailing mechanical strain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4199-204.
 34. Wuttke W, Jarry H, Becker T, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacements for hormone replacement therapy? *Maturitas* 2003;44(suppl. 1):S9-20.
 35. Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Becker T, et al. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 2003;44(suppl. 1):S39-50.



11 [74]
2003



**СИНДРОМ
ПОЛИКИСТОЗНЫХ
ЯИЧНИКОВ**

**ПРОФИЛАКТИКА
И ТЕРАПИЯ
УРОГЕНИТАЛЬНЫХ
ИНФЕКЦИЙ**

**СОВРЕМЕННАЯ
ГОРМОНАЛЬНАЯ
КОНТРАЦЕПЦИЯ**

**ЛЕЧЕНИЕ
АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ
У БЕРЕМЕННЫХ**

**ЛЕЧЕНИЕ
ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ
МАСТОПАТИИ**
