

В.Е. БАЛАН,  
д.м.н.

Научный центр  
акушерства, гинекологии и  
перинатологии РАМН

# Возможности фитотерапии в лечении климактерических расстройств

*Климактерий – естественный период в жизни женщины, однако высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество жизни и превращают этот период в своеобразную болезнь.*



Патогенетическим методом коррекции климактерических нарушений являются заместительная гормональная терапия, в качестве реальной альтернативы ЗГТ изучаются возможности растительных фитогормонов и фитоэстрогенов.

В 2004 г. пересмотрены показания и противопоказания к применению заместительной гормонотерапии (1).

К климактерическим расстройствам, требующим коррекции относятся:

- климактерический синдром (типичный и атипичный);
- менопаузальный метаболический синдром;
- урогенитальную атрофию;
- остеопороз, остеоартриты;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- атрофию кожи;
- ментальные изменения.

Однако к применению ЗГТ имеют серьезные противопоказания. Ими являются:

- рак молочной железы в анамнезе, в настоящее время или подозрение на него;
  - эстроген-зависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия или подозрение на эту патологию);
  - кровотечения из половых путей неясной этиологии;
  - не леченая гиперплазия эндометрия;
  - венозная тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия);
  - артериальная тромбоэмболическая болезнь в настоящее время (стенокардия, инфаркт миокарда);
  - не компенсированная артериальная гипертензия (относительное противопоказание);
  - заболевания печени в острой стадии или в стадии обострения;
  - аллергия к активным веществам или к любому из наполнителей препарата;
  - кожная порфирия (абсолютное противопоказание).
- Достаточно часто встречаются состояния, при которых необходимо сделать выбор между заместительной гормонотерапией или альтернативными методами лечения. К ним относятся:
- миома матки;
  - эндометриоз;
  - сочетание этих патологий;

- тромбоз и венозная эмболия;
- семейная гипертриглицеридемия;
- желчнокаменная болезнь;
- эпилепсия;
- имеющиеся факторы риска рака молочной железы.

К альтернативным методам лечения относят:

- 1) СЭРМ – селективные эстроген-рецепторные модуляторы (ралоксифен, тамоксифен, нолвадекс);
- 2) натуральные продукты: фитоэстрогены и фитогормоны;
- 3) бисфосфонаты;
- 4) СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
- 5) тканевая инженерия.

Все виды альтернативной терапии климактерических нарушений должны тем или иным способом воздействовать на органы-мишени и связываться с ЭР (ЭРа и ЭРβ) (2).

Стероидные рецепторы играют ключевую роль в действии как эстрогенов, так и антиэстрогенов и являются основными факторами транскрипции.

Взаимодействие молекулы стероида с рецепторами находится под контролем ко-репрессоров и ко-активаторов. Взаимодействие комплекса лиганд-рецептора со специфическим ко-активатором происходит в том случае, если лиганд является агонистом ЭР. Если лиганд является антагонистом ЭР, то взаимодействие с ко-активатором не происходит.

В активации транскрипции принимают участие особые структуры рецепторов, названные функциональными активаторами транскрипции (AF). Наиболее изучены AF I и AF II. Эс-

**Климактерический синдром – мультифакторное заболевание, в формировании которого кроме уровня гипоестрогении значительную роль играют наследственные и соматические заболевания, а также факторы внешней среды.**



Не сдавайся в плен годам!

# Климадинон®

Фитопрепарат для рациональной терапии климактерических расстройств без гормонов

- устраняет психические и вегетососудистые расстройства
- положительно влияет на сохранность костной ткани
- повышает тонус мочевого пузыря
- не вызывает пролиферацию эндометрия
- хорошо переносится



РЕГ. УД. П № 01 42 46 / 01 . 02 - 2002  
ТОВАР СЕРТИФИЦИРОВАН



**BIONORICA®**

The phytoneering company

Представительство БИОНОРИКА АГ, Россия,  
119607 г. Москва, ул. Удальцова, д. 52  
Тел.: (495) 502-90-19, факс: (495) 734-12-00  
e-mail: bionorica@co.ru www.bionorica.ru

традиол является агонистом AFI и AFII, что способствует запуску транскрипции, в основном под действием AFII. Антиэстрогены (тамоксифен) полностью блокирует AFII, не затрагивая AFI. При этом транскрипция ядерной ДНК не происходит, а проявляются антиэстрогенные действия (кроме эндометрия, где AFI обладает достаточной силой для запуска транскрипции), и тамоксифен проявляет эстрогенные действия (2).

Функциональные различия AFI и AFII объясняют тканевую специфичность действия антиэстрогенов. Эти особенности влияния эстрогенов и антиэстрогенов на органы – мишени легли в основу создания современных селективных эстроген-рецепторных модуляторов. Возможности проявления эстрогенной активности в ЦНС, костной ткани, урогенитальном тракте, сердечно-сосудистой системе и антиэстрогенного действия в молочной железе и эндометрии – необходимое требование к альтернативной терапии климактерических расстройств.

В настоящее время достаточно большое количество исследований стремятся определить реальность тканеспецифичности ряда растительных препаратов (фитогормонов и фитоэстрогенов) и доказать их свойства.

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений (alternation – чередование, смена) – это методы терапии климактерических нарушений, обладающие сходным с гормонотерапией механизмом действия, но не вызывающие отрицательных побочных влияний (пролиферативную активность в миометрии и эндометрии, молочной железе, повы-

шения тромбогенного потенциала крови) (3).

Свойствами альтернативы заместительной гормонотерапии обладают лекарственные вещества (неэстрогены), связывающиеся с эстрогенными рецепторами избирательно. Их выделили в группу СЭРМ (3).

СЭРМ (селективные эстроген-рецепторные модуляторы) – новый класс фармакологических средств, которые в отличие от чистых агонистов и антагонистов эстрогенов, обладают смешанным и селективным принципами действия, зависящими от пораженной ткани.

Фармакологическая задача СЭРМ (3):

- проявление свойств агонистов эстрогенов в ЦНС, костной ткани, урогенитальном тракте, сердечно-сосудистой системе, печени;
- проявление свойств антагонистов эстрогенов в молочной железе и эндометрии.

Классические примеры – препараты, обладающие антиэстрогенным действием на молочную железу: тамоксифен (I поколение трифенилэтиленов), ралоксифен (II поколение тензотиадинов).

Идеальный СЭРМ должен обладать (5):

- положительным влиянием на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, урогенитальный тракт, костную ткань;
- отсутствием эстрогенного эффекта на молочную железу и эндометрий.

Однако создание идеального СЭРМ – проблема будущего. В настоящее время большие надежды возлагаются на фитогормоны, биологические свойства которых позволяют рассматривать их как фито-СЭРМ.

Фитогормоны – лекарственные растения (цимицифуга рацемоза,

рапонтицин, мальбросия), не обладающие эстрогенным действием, но оказывающие положительное влияние на симптомы климактерического синдрома

Фитоэстрогены – вещества растительного происхождения, функционально близкие к 17 $\beta$ -эстрадиолу, либо вызывающие эстрогенные эффекты, что позволяет им связываться с эстрогенными рецепторами, но в 100-1000 раз слабее. К ним относятся изофлавоны (наиболее изученные), лигнаны и куместаны.

Большой интерес ученых вызывает *Cimicifuga racemosa* (CR), или клопогон кистевидный, используемый в США для лечения приливов в течение более чем 100 лет и официально относившийся к лекарствам с 1820 по 1926 г. по U. S. Pharmacopeia. Химическими компонентами корней и корневищ CR являются ряд трипертеноидов, производные коричной кислоты (циннамовой) и эфиры инозидиновой и фукининовой кислот (4, 7).

В ряде работ утверждается его эстрогеноподобное действие, что подтверждается снижением уровня ЛГ (4, 5, 6), а более поздние исследования говорят и о его антиэстрогенной активности. Предполагаемый механизм действия CR сравним с таковым низкодозированных конъюгированных эстрогенов. Связываясь с эстрогеновыми рецепторами в лимбико-ретикулярном комплексе, препарат нормализует синтез и обмен катехоламинов мозга, серотонина, дофамина, норадреналина, повышает уровень  $\beta$ -эндорфина, увеличивает уровень нейротензина, нормализует активность центра терморегуляции. Предполагают, что введение фитоэстрогенов снижает уровень ЛГ и ТТГ, роль которых в развитии прилива жара считается доказанной (7).

Возможный механизм действия CR чрезвычайно интересен и подтверждает вероятность селективной эстрогенорецепторной активности. Однако многие аспекты его биологического влияния изучены только в эксперименте или на специфических клеточных линиях. Некоторые из них аналогичны

**Назначение препарата климадион в комплексном лечении женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде способствует нормализации суточного профиля артериального давления и повышает эффективный контроль АД на 24%, приводит к более выраженному повышению переносимости физической нагрузки по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией.**

изофлавоном, другие являются уникальными и свойственными только для CR [4, 6].

Биологическими свойствами фитогормонов являются (4, 5, 8, 9, 10):

- образование рецепторных гомо- и гетеродимеров с возникновением разных транскрипционных факторов, включая замедление транскрипции;

- синтез и высвобождение в печени ПССГ;

- низкое связывание с ПССГ (1/4 от  $E_2$  ПССГ);

- повышение связывания на фоне фито-СЭРМ эндогенных эстрогенов (экзогенных) и возможное уменьшение влияния последних на органы-мишени.

- антиоксидантное, подобное эстрогенам, действие;

- антиандрогенное и антикортикостероидное действие;

- замедление секреции тиреоидного гормона → снижение активности пероксидазы → торможение синтеза тироксина;

- снижение тирозинкиназной активности, приводящей к снижению уровня пролиферации, вызванной гормоном роста (антиканцерогенное действие на молочную железу?);

- модуляция активности ферментных систем (17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и ароматазы) – профилактика рака молочной железы?

**Климадинон** – высокодозированный лекарственный препарат из корневища цимицифуги рацемозы с изучаемым фито-СЭРМ действием (содержит в одной таблетке: суточная доза – 40 мг экстракта CR).

Эффективность CR изучается с 1982 г. Проведено 11 клинических исследований, 6 из которых двойные слепые плацебо-контролируемые. В одном из них изучено влияние климадинона на симптомы климактерического синдрома, вагинальной атрофии, костный метаболизм (4, 5, 8, 9, 10). Сравнение проводили с конъюгированными эстрогенами (0,625 мг) (КЭЭ) и плацебо. В исследовании принимали участие 62 женщины. Длительность его составила 12 недель.

Установлено, что КЭЭ и CRBNO 1055 купировали приливы одинаково, однако КЭЭ увеличивали

толщину эндометрия. Это позволило полагать, что CR обладает свойствами фито-СЭРМ и лечение климадиноном можно проводить без дополнительного назначения гестагенов. При приеме CR появлялись признаки пролиферации вагинального эпителия, нормализация pH (в сравнении с плацебо), аналогичные КЭЭ. Однако влияние CR на симптомы вагинальной атрофии и пролиферацию вагинального эпителия требуют дальнейшего изучения. Нивелирование психовегетативных проявлений КС (депрессии, эмоциональной лабильности, нарушений сна) происходит за счет влияния на супрагипоталамические и лимбические системы.

Отмечено особое влияние CR на улучшение качества сна (раннее засыпание, уменьшение частоты ночных пробуждений).

Несколько исследований посвящены изучению влияния CR на костный метаболизм (3, 4, 5, 10). При приеме CR увеличивалось плазменное содержание костно-специфической щелочной фосфатазы (индикатора активности остеобластов). При приеме КЭЭ снижался уровень плазменного содержания С-терминальных телопептидов, продуктов метаболизма костно-специфического коллагена Ia1 (показатель снижения активности остеокластов). Соотношение костно-специфической щелочной фосфатазы и С-терминальных телопептидов значительно выше при лечении КЭЭ и CR, чем в группе плацебо.

Таким образом, CR оказывает костно-протективное воздействие посредством повышения активности остеобластов. Действие CR у женщин в постменопаузе на симптомы КС, костный метаболизм сопоставимо с действием 0,625 мг КЭЭ при длительном приеме. Полагают, что CR содержит соединения, обладающие активностью фито-СЭРМ на ЦНС, костный метаболизм и эпителий влагалища, но не обладает эстрогеноподобным влиянием на эндометрий и молочную железу.

Напротив, изофлавоны подобно эстрадиолу в эксперименте на кры-

сах вызывают рост VEGF (vascular endothelial growth factor), IGF-I (инсулин-подобный фактор роста) и HbEGF (heparin binding epidermal growth factor). Jonhson E.B. et al. (11)

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений (alternation – чередование, смена) – это методы терапии климактерических нарушений, обладающие сходным с гормонотерапией механизмом действия, но не вызывающие отрицательных побочных влияний (пролиферативную активность в миометрии и эндометрии, молочной железе, повышения тромбогенного потенциала крови).

описали случаи рака эндометрия у женщины после длительного приема больших доз фитоэстрогенов (сои (гинистеина)).

В эксперименте на крысах после овариэктомии применение CR не повысило уровень VEGF, IGF-I и HbEGF; вес матки не увеличивался, пролиферации эндометрия не отмечалось. Длительное применение CR у женщин в отличие от КЭЭ не привело к увеличению толщины эндометрия (4, 11).

Климактерический синдром – мультифакторное заболевание, в формировании которого кроме уровня гипозстрогении значительную роль играют наследственные и соматические заболевания, а также факторы внешней среды.

Гипозстрогения очень быстро приводит к дезорганизации функции лимбико-ретикулярного комплекса (снижению активности ДА-структур, усилению активности НА-структур, нарушению активности СТ-структур и ОП-структур), что вызывает ряд симптомов, связанных с нарушением функции гипоталамуса (приливы, гипергидроз, сердцебиение, ожирение, гипертензия) и лимбической системы (эмоциональная лабильность, тревожность, депрессия, бессонница, головные боли, снижение когнитивных функций) (4).

В 2002 г. проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (CR, 0,625 мг КЭЭ и плацебо) симптомов климактери-

ческого синдрома. Изучены частота приливов, тяжесть депрессии, нарушения сна. Оценку проводили по Менопаузальной рейтинговой шкале симптомов.

По результатам исследования сделан вывод, что эффективность CR сравнима с 0,625 мг КЭЭ и значительно отличалась от плацебо. Подчеркнуто особое влияние на качество сна (4).

Изучено влияние CR на сердечно-сосудистую систему. До последних лет основные работы в этой области касались изофлавонов (производных сои и красного клевера), длительное применение которых приводило к повышению уровня липопротеидов высокой и снижению содержания липопротеидов низкой. Wuttke W. и соавт. (2002) показано, что применение препаратов цимицифуги в сочетании с гипохолестеринемической диетой нормализует обмен липидов к 6-12-му месяцу терапии. Несомненно, что применение цимицифуги имеет интересные перспективы в профилактике атеросклероза.

Назначение препарата климадинон в комплексном лечении женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде способствует нормализации суточного профиля артериального давления и повышает эффективный контроль АД на 24%, приводит к более выраженному повышению переносимости физической нагрузки по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией.

CR содержит ряд активных веществ, о механизме действия которых еще далеко не все известно,

эстрогеноподобное влияние ее на органы – мишени возможно осуществляется паракринно. CR в отличие от производных сои и красного клевера практически не связывается с ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ .

Цимицифуга рацемоза обладает рядом преимуществ по сравнению с изофлавонами (1, 4, 5, 6а). В отличие от последних она:

- эффективна при КС, но не обладает утеротропным действием;
- не влияет на пролиферативные процессы в эндометрии, молочной железе;
- повышает пролиферацию вагинального эпителия (слабее эстрогенов), но нужны локальные формы, которые, возможно, будут более эффективны;
- обладает костно-протективным действием за счет повышения активности остеокластов (в отличие от изофлавонов).

Доказана возможность применения CR у женщин, оперированных по поводу рака молочной железы любой стадии, прошедших химио- или лучевую терапию, длительно получающих тамоксифен (6).

Избирательное влияние на ЦНС, костную ткань и отсутствие влияния на эндометрий и эпителий молочных желез позволяют отнести CR к новому классу препаратов – фито-СЭРМ (4, 5, 6, 7).

Таким образом, показаниями к применению фитогормонов в климактерии являются:

- абсолютные противопоказания к гормонотерапии;
- климактерический синдром легкой и средней степени тяжести;
- остеопения, остеопороз (в комплексе лечения);

– add-back-терапия (при лечении агонистами ЛГ-РГ);

– сочетание относительных противопоказаний к гормонотерапии;

– предстоящее оперативное лечение;

– период обследования;

– невозможность консультации врачом-гинекологом;

– предпочтения пациентки и компетентность врача;

– онкологические заболевания половых органов в анамнезе и в настоящее время, рак молочной железы на любом этапе после операции;

Наиболее эффективно применение фитогормонов в период менопаузального перехода.

При применении климадинона в сочетании с препаратом гиперикум гелариум, ИОЗС, препаратами кальция, бисфосфонатами, мастодиноном, циклодиноном (агнукастоном) эффективность лечения климактерических нарушений значительно повышается.

Дальнейшие разработки фитотерапии требуют серьезных исследований, как клинических (доза, длительность), так и сравнительных, плацебо – контролируемых, эпидемиологических. Проведение этих исследований позволит ответить на вопрос, являются ли фитогормоны и фитоэстрогены полноценной заменой ЗГТ.

Таким образом, выбор между фитоэстрогенами и гормонотерапией индивидуален, требует тщательной оценки рисков гормонотерапии и учета пожеланий женщины, опыта врача, назначаемого лечение, и продуманной программы здоровья женщин после 40 лет. 

## Список литературы:

1. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии // В кн.: Медицина климактерия. – М.: ООО «Издательство Литера», 2006. – С. 166-186.
2. Сметник В.П. Селективные эстроген-рецепторные модуляторы – альтернатива заместительной гормонотерапии // В кн.: Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской / – М.: Бино, 2003. – С. 236-244.
3. Сметник В.П., Карелина С.Н. Альтернативные пути коррекции климактерических расстройств // Климатерия. – 2004. №4. – С. 3-6.
4. Wuttke W., Jarry H., Westohaeen S., et al. Are the phytoestrogens an alternative of replacement hormone therapy? // Gynecolog. – 2002.
5. Wuttke W., Seidlova-Wuttke D., Grkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers // Maturitas. – 2003. – Vol. 44 (Suppl. 1). – P. 67-77.
6. Muñoz G.H., Pluchinos S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer // Maturitas. – 2003. – Vol. 44 (Suppl. 1).
- 6a. Seidlova-Wuttke D., Jarry H., Viereck V., et al. Cimicifuga racemosa: a selective estrogen receptor modulator? // In: Midlife Health-Current Concepts and Challenges / Ed-s G. Samsioe, S. Skouby – Amsterdam: Elsevier, 2001.
7. Davis S.R. Phytoestrogens therapy for menopausal symptoms // Br. Med. J. – 2001. – Vol. 323. – P. 354-355.
8. Kass-Annese B. Alternative therapy for menopause // Clin. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 43. – P. 162-183.
9. Zieran O., Bodinet C., Kolba S., et al. Antiestrogenic activities of Cimicifuga racemosa extracts // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2002. – Vol. 80. – P. 125-130.
10. Mahady G.B., Fong H.H.S., Farnsworth N.R. Rhizoma cimicifugae racemosa // In: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.
11. Johnson E.B., Muto M.G., Yanushpolsky E.M., Mutter G.L. Phytoestrogen supplementation and endometrial cancer // Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 98. – P. 947-950.