

¹ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

² АЙ КЛИНИК СЗ,
Санкт-Петербург

Эффективные негормональные препараты в лечении климактерического синдрома

Н.А. Татарова, д.м.н., проф.^{1,2}, В.А. Линде, д.м.н., проф.¹,
М.С. Айрапетян, к.м.н.¹, Е.В. Жигалова²

Адрес для переписки: Нина Александровна Татарова, nina-tatarova@yandex.ru

Для цитирования: Татарова Н.А., Линде В.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. Эффективные негормональные препараты в лечении климактерического синдрома // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 32. С. 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-32-22-30

Авторами проведено исследование и получены данные об эффективности комплексного лекарственного препарата Климатоплан Н в коррекции психоэмоциональных, нейровегетативных и метаболических расстройств у женщин с климактерическим синдромом средней степени тяжести. Выраженность климактерического синдрома определялась путем расчета модифицированного менопаузального индекса. Для оценки изменений психоэмоционального состояния использовался опросник Александровича. Было показано, что положительное влияние препарата Климатоплан Н на психоэмоциональные, нейровегетативные симптомы и метаболические нарушения обусловлено свойствами входящего в его состав стандартизированного экстракта *Cimicifuga racemosa*, который не только оказывает эстрогеноподобное действие, но и проявляет серотонинергическую и ГАМКергическую активность. Указанное действие синергически дополняется свойствами других компонентов препарата Климатоплан Н. Кроме того, описан алгоритм действий при первичных проявлениях климактерического синдрома и обоснована стартовая терапия климактерического синдрома комплексными негормональными препаратами.

Ключевые слова: климактерический синдром, негормональная терапия, Климатоплан Н, фитопрепараты

Введение

Функция половых органов женщины в большой степени подвержена возрастным изменениям. Периоды жизни женщины определяются состоянием репродуктивной системы. Если среднюю про-

должительность жизни принять за 100%, то наибольшая доля придется на репродуктивный период, переходный менопаузальный период и менопаузу. Угасание репродуктивной и менструальной функции в переходный менопаузальный

период – естественный биологический процесс, который характеризуется постепенным снижением функции яичников и уменьшением уровня эстрогенов, но на фоне естественных процессов нередко формируются патологические состояния и заболевания.

Средний возраст наступления менопаузы у женщин в европейских странах и Российской Федерации составляет 49–51 год, таким образом, практически 1/3 жизни женщины проходит в условиях дефицита эстрогенов. Число женщин в пери- и постменопаузе в нашей стране составляет более 21 млн [1]. Снижение уровня эстрогенов в менопаузе может приводить к нарушению регуляции лимбической и гипоталамической систем головного мозга. В этот период уменьшается секреция бета-эндорфинов, норадренергический тонус нервной системы превалирует над серотонинергическим. У женщин ухудшается настроение, повышается тревожность, их начинают беспокоить бессонница и приливы жара [2]. К отдаленным симптомам относятся гениоуринарные расстройства, остеопороз. Ряд авторов связывают с эстрогенным дефицитом также болезнь Альцгеймера. В основе развития сочетанных менопаузальных расстройств (кли-



мактерического синдрома) могут лежать нарушения центральной регуляции, которые вполне укладываются в концепцию десинхронизации биологических ритмов в момент адаптации к новым условиям эстрогенного дефицита [3]. Ночные приливы и гипергидроз – значимые факторы нарушения циркадианного цикла «сон – бодрствование» [4, 5]. По мере снижения уровня эстрогенов происходит перестройка ритмов секреции нейроактивных субстанций, которая клинически проявляется не только вазомоторными симптомами, но и лабильностью настроения, ожирением и артериальной гипертензией [6–9]. Психическая активность и работоспособность при климактерическом синдроме также лабильны. Порой внезапно может возникнуть чувство усталости, сопровождающееся затруднением концентрации внимания, невозможностью выполнять повседневную умственную и физическую работу. У многих пациенток отмечаются разнохарактерные расстройства сна. Основные проявления психических расстройств при климактерическом синдроме – аффективные сдвиги с характерной неустойчивостью эмоциональной сферы, выраженные колебания психической активности и работоспособности, влечений, сенестопатические нарушения. Даже по незначительному поводу, а иногда и без него может ухудшиться настроение, что часто сопровождается недовольством, придирчивостью, капризностью. Могут появиться тоска с потерей интереса к окружающему миру, чувство бессилия и опустошенности, тревога и беспокойство. Значительно реже возникают состояния приподнятого настроения с экзальтированностью и элементами сентиментальности [10]. Характерные для климактерического синдрома вегетативные нарушения могут сочетаться с сенестопатиями (зудом, покалыванием, неопределенными ощущениями в разных областях тела). Такого рода сенестопатии нередко обус-

ловливают развитие ипохондрических идей, например мыслей о раке или каком-либо другом тяжелом заболевании, что приводит к депрессивным состояниям [11]. В соответствии с концепцией Всемирной организации здравоохранения, которая гласит, что для полноценной жизни необходимо хорошее самочувствие, первоочередной задачей должно быть улучшение качества жизни женщины. Международная ассоциация по менопаузе в 2016 г. приняла «Программу сохранения здоровья женщины после 35 лет» [12], которая включает в себя:

- рациональный режим питания;
- регулярную физическую активность;
- менопаузальную гормональную терапию (МГТ) аналогами натуральных половых гормонов.

В связи с увеличением частоты раннего (еще в пременопаузальном периоде) начала проявлений климактерических расстройств, значительным количеством противопоказаний к МГТ и осложнений на фоне ее применения возникает необходимость дальнейшего поиска эффективных и максимально безопасных методов профилактики и коррекции психосоматических нарушений при климактерических расстройствах.

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений обладают сходным с гормональной терапией механизмом действия, но не вызывают отрицательных побочных влияний (пролиферативной активности в миометрии и эндометрии, молочной железе, повышении риска тромбозов) [13]. Цель альтернативного лечения – достижение положительного терапевтического и профилактического эффекта без риска развития патологии репродуктивных органов и с минимальными нежелательными явлениями. Как правило, выбор склоняется в пользу натуральных продуктов – фитоэстрогенов и фитогормонов. Становится понятным стремление скорректировать психоэмоциональные и невроvegetативные расстройства с по-

мощью препаратов, обладающих более благоприятным профилем безопасности [14].

В США (Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственными средствами) [15] и Европе (Европейским медицинским агентством) [16] для лечения комплекса расстройств, связанных с климактерическим синдромом, в качестве активного лекарственного компонента препаратов безрецептурного отпуска зарегистрирован экстракт *Cimicifuga racemosa*.

Согласно данным литературы, *Cimicifuga racemosa* эффективно устраняет комплекс вегетативных расстройств климактерического периода (приливы, потливость, эмоциональную лабильность и др.). Выступает как селективный модулятор эстрогенных бета-рецепторов. При взаимодействии с генами, регулируемыми эстрогенами, оказывает селективное эстрогенмодулирующее действие на определенные органы, избирательно снижая концентрацию лютеинизирующего гормона в крови. Действует как частичный агонист серотониновых рецепторов, которые вовлечены в процессы терморегуляции. Активация этих рецепторов ведет к увеличению адаптационного резерва терморегуляторной зоны коры, способствуя уменьшению частоты и интенсивности приливов. Влияет на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты, что способствует купированию климактерических и менопаузальных симптомов. Улучшает регуляцию других видов рецепторов при приливах, что снижает болевые ощущения и нормализует эмоциональный фон [17, 18]. Благодаря противовоспалительному действию экстракта *Cimicifuga racemosa* ослабляется боль в мышцах и суставах у женщин в переходном менопаузальном периоде. Деоксиактеин в составе экстракта *Cimicifuga racemosa* способствует профилактике повреждений бета-клеток поджелудочной железы и стимулирует улучшение метаболизма сахаров. Стандар-

тизованный экстракт *Cimicifuga racemosa* может способствовать предотвращению постменопаузального остеопороза, оказывать остеопротективное действие [19–23]. *Cimicifuga racemosa* в качестве основного действующего вещества входит в состав препарата Климактоплан Н.

Цель исследования

Для разработки программы коррекции психоэмоциональных расстройств, нейровегетативных симптомов, а также снижения риска кардиометаболических заболеваний и остеопороза у женщин с климактерическим синдромом средней степени тяжести с применением препарата Климактоплан Н в 2017 г. было начато клиническое исследование. Его предварительные результаты (анализ результатов наблюдений за 20 пациентками) были опубликованы в 2018 г. [13].

Материал и методы

Исследование проводилось в период с декабря 2017 г. по май 2019 г. В нем приняли участие пациентки в переходном менопаузальном периоде, которые соответствовали требованиям критериев включения/невключения, согласно протоколу, и подписали форму информированного согласия. Всего были включены 123 женщины в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст $49 \pm 4,3$ года), у которых на основании клинических данных был диагностирован климактерический синдром средней степени тяжести.

Критерии включения были следующими:

- подписание информированного согласия на участие в исследовании;
- клинические симптомы эстрогенного дефицита (по данным модифицированного менопаузального индекса – 12–58 баллов);
- сывороточный уровень фолликулостимулирующего гормона > 25 МЕ/л, эстрадиола < 100 пмоль/л;
- индекс массы тела ≥ 30 кг/м²;
- отсутствие МГТ в течение 12 предшествующих исследованию месяцев;
- отсутствие противопоказаний для проведения терапии.

Критерии не включения:

- сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, способные оказать влияние на изучаемые показатели;
- тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии в анамнезе;
- дислипотеинемия, требующая активного лечения антилипидемическим препаратом;
- сахарный диабет с поражением сосудов (нефропатия, ретинопатия, невропатия и др.) или сахарный диабет продолжительностью свыше 20 лет;
- недиагностированное аномальное вагинальное кровотечение или любое аномальное кровотечение в предшествующие шесть месяцев;
- текущее злокачественное новообразование, обусловленное гормональными нарушениями;
- патология молочных желез (за исключением фиброаденоматоза);

- проведение МГТ в течение 12 месяцев до начала исследования;
- индивидуальная непереносимость компонентов исследуемой терапии;
- отказ от участия в исследовании.

Все участницы принимали препарат Климактоплан Н по показаниям и схеме: две таблетки по три раза в день, курс – три месяца. Климактоплан Н (регистрационный № ЛС-002009, «Дойче Хомеопати-Унион», Германия) зарегистрирован в России в 1997 г. и предназначен для лечения климактерического синдрома, сопровождающегося приливами жара, усиленным потоотделением, сердцебиением, головокружением, зудом, нервным напряжением, нарушением сна [24].

В состав препарата входят стандартизованные компоненты: экстракты цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*), сепии (*Sepia officinalis*), сангвинарии (*Sanguinaria canadensis*) и игнации (*Strychnus ignatii*) (табл. 1) [17, 24]. Фармакологические свойства экстракта *Cimicifuga racemosa* дополняются антиоксидантным и адаптогенным эффектом меланина в составе экстракта *Sepia officinalis*. Меланин – антиоксидант, который замедляет старение кожи, и в частности процесс появления липофуциновых пигментных пятен, особенно на открытых участках на лице и кистях рук. Устраняет повышенную потливость и головную боль, снимает депрессию, раздражительность, апатию, безразличие [25]. Экстракт *Sanguinaria canadensis* содер-

Таблица 1. Состав препарата Климактоплан Н

Активный компонент	Фармакологическое действие
<i>Cimicifuga racemosa</i> 25 мг*	Содержит фитостероиды, является фитоселективным модулятором эстрогеновых рецепторов, оказывает эстрогеноподобное действие, избирательно снижает концентрацию лютеинизирующего гормона в крови. Эффективно устраняет комплекс вегетативных расстройств климактерического синдрома (приливы жара, потливость, эмоциональную лабильность и др.)
<i>Sanguinaria canadensis</i> 25 мг*	Нормализует сосудистый тонус, устраняет головную боль, мигрень, приливы жара, усиленное сердцебиение
<i>Sepia officinalis</i> 25 мг*	Устраняет повышенную потливость и головную боль, снимает депрессию, раздражительность, апатию, безразличие
<i>Strychnus ignatii</i> 25 мг*	Купирует депрессию, раздражительность, циклические колебания настроения, чувство неуверенности в себе

* Содержание порядка 10^{-2} – 10^{-6} массовых долей.

жит различные алкалоиды, адекватные дозы которых оказывают тонизирующий, болеутоляющий, противовоспалительный эффект. Оказывает слабый противовирусный эффект по отношению к папилломавирусной инфекции. Нормализует сосудистый тонус, устраняет головную боль, мигрень, приливы жара, усиленное сердцебиение [26]. *Strychnos ignatii* влияет на психоэмоциональный статус, помогает избавиться от депрессии, раздражительности, циклических колебаний настроения, чувства неуверенности в себе. Кроме того, воздействует на проявления дерматозов, крапивницы, вызванных психоэмоциональными факторами. Оптимальная комбинация активных компонентов обеспечивает синергический эффект препарата Климактоплан Н при соматических и психических расстройствах климактерического синдрома [17, 27]. В ходе исследования пациентки совершали два очных визита. На визите 1 врачи подтверждали диагноз «климактерический синдром», проверяли строгое соответствие всем критериям включения/невключения, получали письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании, выдавали ей изучаемый препарат и проводили обследование согласно протоколу. На визите 2, который осуществлялся после завершения курса терапии на 90-й день \pm 3 дня, кроме клинического и лабораторно-инструментально-го обследования оценивались:

- эффективность терапии с точки зрения врача по пятибалльной Интегральной шкале оценки результатов лечения (Integrative Medicine Outcome Scale – IMOS), где 5 баллов (максимум) – полное выздоровление, 1 балл (минимум) – развившееся на фоне терапии ухудшение состояния или появление новых симптомов;
- степень удовлетворенности пациенток терапией по пятибалльной Интегральной шкале оценки удовлетворенности пациента результатами лечения (Integrative Medicine Patient Satisfaction

Scale – IMPSS), где 5 баллов (максимум) – полностью удовлетворен, 1 балл (минимум) – крайне неудовлетворен;

- оценка состояния здоровья по опроснику EQ-5D-3L, который учитывает пять характеристик: способность к передвижению, уходу за собой, повседневной деятельности, степень боли/дискомфорта и беспоконья/депрессии. Каждый параметр оценивается от 1 балла (нет проблем) до 3 баллов (проблемы выражены максимально), максимальное значение – 15 баллов. EQ-5D-3L также позволяет провести оценку качества жизни по Визуальной аналоговой шкале, где худшая оценка – 0 мм, лучшая – 100 мм;
- переносимость лечения с помощью четырехбалльной шкалы, где 4 балла – очень хорошая переносимость, а 1 балл – неудовлетворительная.

Выраженность проявлений климактерического синдрома оценивалась с помощью модифицированного менопаузального индекса [28]. Подробная оценка психоэмоционального состояния проводилась с помощью симптоматического опросника невротических расстройств Александровича, который учитывает 138 признаков, сгруппированных в 13 субшкал: фобические расстройства, депрессивные расстройства, беспокойство и напряжение, нарушение сна, истерические расстройства, неврастенические расстройства, сексуальные расстройства, дереализация, навязчивости, трудности в общественных контактах, ипохондрические расстройства, психастенические расстройства, соматовегетативные и двигательные расстройства.

Дополнительно к клиническому обследованию у всех участниц на визитах 1 и 2 определяли толщину эндометрия (с помощью трансвагинального ультразвукового исследования). Кроме того, выполняли биохимический анализ крови, в рамках которого оценивали уровни глюкозы, билирубина и его фракций, аланинаминотранс-

Климактоплан Н

оставайся собой



Реклама

Климактоплан.рф

Негормональная терапия вегетососудистых и психоэмоциональных симптомов климактерического синдрома



Рег. уд. ЛС-002009 от 03.10.2011



DEUTSCHE
HOMÖOPATHIE-
UNION



Официальный представитель в России:
ООО «Альпен Фарма»
www.alpenpharma.ru
+7 (495) 609-65-72

феразы, аспартаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, липидного спектра (холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов), показателей коагулограммы (протромбинового индекса, фибриногена, тромбинового времени), фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола.

Все показатели врач-исследователь фиксировал в соответствующих разделах специально разработанной индивидуальной регистрационной карты.

Эффективность терапии препаратом Климактоплан Н определялась по нескольким параметрам. В качестве первичного критерия использовалось сравнение средних значений модифицированного менопаузального индекса и общей оценки опросника Александровича на визитах 1 и 2. Средние показатели результатов трансвагинального ультразвукового исследования и биохимического анализа являлись вторичными критериями оценки эффективности.

Безопасность препарата Климактоплан Н оценивалась по частоте и характеру побочных реакций, зарегистрированных в период проведения исследования, а также в связи с приемом изучаемого препарата.

Статистический анализ и обработка результатов выполнялись с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Значимость различий непрерывных и интервальных случайных величин внутри группы на визитах 1 и 2 («было/стало») оценивали с помощью критерия Вилкоксона.

Для частотного анализа таблиц сопряженности 2×2 (различия в долях) применялся критерий Мак-Немара. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Всего в исследование были включены 123 пациентки в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст $49 \pm 4,3$ года). Все они проживали в городских условиях и не имели профессиональных вредностей. Преобладали женщины, чей род занятий относился к умственной деятельности (табл. 2). По данным анамнеза, в 34% случаев ($n = 42$) встречалась патология сердечно-сосудистой системы (превалировала диагностированная гипертоническая болезнь первой-второй степени), в 47% случаев ($n = 58$) – хроническая патология желудочно-кишечного тракта, в 24% ($n = 29$) – хроническая патология мочеполовой системы (в основном хронический цистит). У 58 (47%) пациенток имелся отягощенный гинекологический анамнез (гиперплазия эндометрия, миома матки), а у 35 (28%) участниц выявлена доброкачественная патология молочных желез. Наиболее частыми жалобами были приливы жара (не чаще 20 раз в сутки), ночной гипергидроз, головная боль, мышечная боль, бессонница, снижение трудоспособности, сердцебиение, раздражительность, прибавка массы тела (табл. 3).

Результаты оценки выраженности климактерического синдрома с применением модифицированного менопаузального индекса показали, что у подавляющего большинства участниц признаки климактерического синдрома до начала лечения были средней степени тяжести (среднее значение $46,7 \pm 3,4$ балла), причем за счет всех трех групп симптомов (табл. 4). Анализ психоэмоциональных нарушений по Александровичу продемонстрировал наличие у пациенток выраженных невротических нарушений, средний суммарный балл составил $448 \pm 3,2$ (табл. 5). По степени значимости (при анализе выраженности

Таблица 2. Основные характеристики участниц исследования

Параметр	Значение
Возраст, лет, $M \pm m$	$49,0 \pm 4,3$
Доля пациенток-служащих, %	62
Доля пациенток, имеющих рабочие специальности, %	28
Длительность климактерического синдрома к моменту включения в исследование, лет, $M \pm m$	$1,7 \pm 0,9$
Продолжительность менопаузы, мес., $M \pm m$	$13,0 \pm 6,4$

Таблица 3. Характеристика симптомов климактерического синдрома, которые больше всего беспокоили участниц исследования до включения в исследование

Жалоба	Частота, % (абс.)	Средняя выраженность, баллы, $M \pm m$
Приливы жара	100 (123)	$2,8 \pm 0,9$
Ночной гипергидроз	98 (120)	$2,7 \pm 0,5$
Головная боль	76 (94)	$2,4 \pm 0,8$
Мышечная боль	69 (85)	$1,9 \pm 0,5$
Бессонница	73 (90)	$2,1 \pm 0,6$
Снижение трудоспособности	97 (119)	$2,8 \pm 0,7$
Сердцебиение	70 (86)	$2,2 \pm 0,8$
Прибавка в массе тела	76 (93)	$1,9 \pm 0,5$
Колебание артериального давления	84 (103)	$1,5 \pm 0,9$

Таблица 4. Выраженность проявлений климактерического синдрома, оцениваемых с помощью модифицированного менопаузального индекса, до и после лечения, $M \pm m$

Параметр	До лечения, баллы	После лечения, баллы	Коэффициент изменений (было/стало)
Нейровегетативные признаки	$27,1 \pm 2,4$	$15,6 \pm 1,9^*$	$1,8 \pm 0,5$
Метаболические признаки	$5,0 \pm 1,6$	$3,9 \pm 1,3$	$1,3 \pm 0,3$
Психоэмоциональные признаки	$14,6 \pm 1,9$	$8,6 \pm 1,5^*$	$1,7 \pm 0,8$
Модифицированный менопаузальный индекс	$46,7 \pm 3,4$	$28,1 \pm 2,4^*$	$1,7 \pm 0,9$

* Внутригрупповые различия статистически значимы, критерий Вилкоксона, $p < 0,01$.



ти группы признаков от максимально возможного значения) доминировали нарушения сна, истерические и неврастенические расстройства, ипохондрия и трудности установления социальных контактов, а также депрессивные расстройства.

По результатам оценки нарушений качества жизни, до начала терапии суммарный балл по опроснику EQ-5D-3L составил $9,1 \pm 0,8$, а оценка качества жизни по Визуальной аналоговой шкале – $42,1 \pm 8,5$ мм.

Все участницы совершили оба предусмотренных протоколом визита к врачам. На визите 2 отмечена существенная положительная динамика. Выраженность климактерического синдрома, оцениваемая по модифицированному менопаузальному индексу, снизилась в 1,7 раза (суммарный балл) в основном за счет показателей нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств, которые уменьшились в 1,8 и 1,7 раза соответственно, $p < 0,01$ (см. табл. 4, рис. 1).

Значимая динамика выявлялась в отношении всех жалоб, в том числе тех, которые наиболее часто регистрировались в группе до начала лечения (рис. 2).

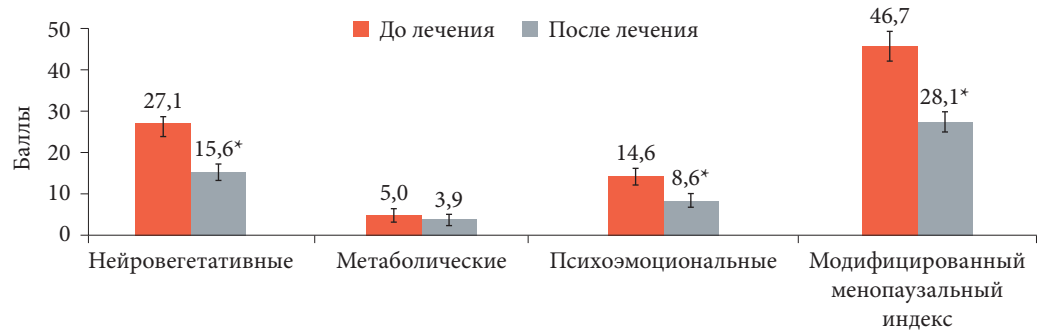
Выраженность климактерического синдрома со средней степени тяжести до легкой снизилась у 108 (88%) пациенток. У 15 участниц с исходно легкой степенью тяжести климактерического синдрома состояние полностью нормализовалось, вплоть до исчезновения трехмесячного курса терапии.

Аналогичная положительная динамика наблюдалась по данным опросника Александровича, суммарный показатель которого статистически значимо уменьшился в 3,7 раза (см. табл. 5). Наибольшему регрессу подверглись симптомы из субшкал «Трудности в общественных контактах», «Соматовегетативные и двигательные расстройства», «Дереализация», «Истерические расстройства», «Неврастенические расстройства», «Беспокойство, напряжение» (рис. 3).

Таблица 5. Выраженность невротических расстройств по опроснику Александровича до и после лечения

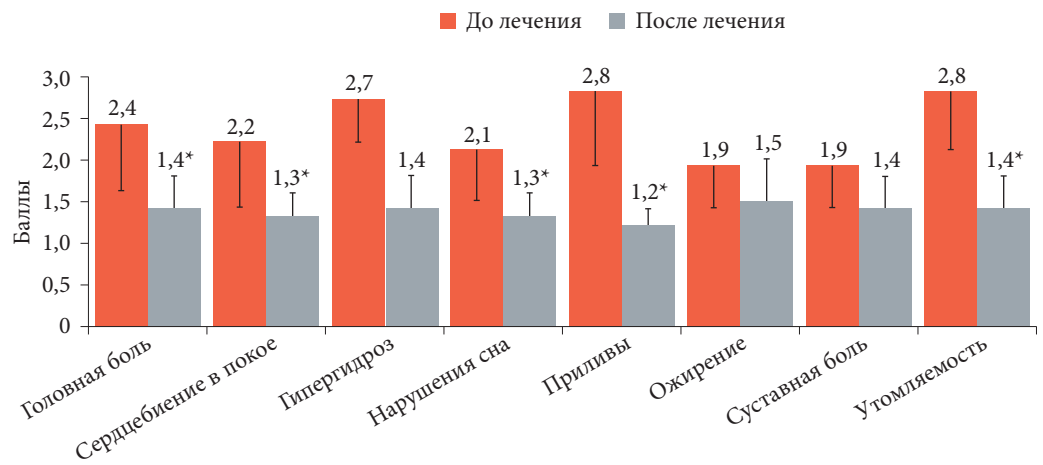
Субшкалы	До лечения		После лечения		Коэффициент изменений (было/стало)
	баллы, $M \pm m$	% от max	баллы, $M \pm m$	% от max	
Фобические расстройства	$24 \pm 1,3$	24	$11 \pm 0,9^*$	11	2,2
Депрессивные расстройства	$25 \pm 1,9$	51	$13 \pm 1,1^*$	27	1,9
Беспокойство, напряжение	$32 \pm 2,2$	46	$8 \pm 0,9^*$	11	4,0
Нарушение сна	$28 \pm 2,0$	80	$9 \pm 0,5^*$	26	3,1
Истерические расстройства	$37 \pm 2,7$	76	$9 \pm 0,8^*$	18	4,1
Неврастенические расстройства	$32 \pm 2,9$	57	$8 \pm 1,0^*$	14	4,0
Сексуальные расстройства	$21 \pm 2,1$	43	$7 \pm 0,6^*$	14	3,0
Дереализация/деперсонализация	$18 \pm 1,9$	32	$4 \pm 0,2^*$	7	4,5
Навязчивости	$9 \pm 1,5$	16	$5 \pm 0,5$	9	1,8
Трудности в общественных контактах	$27 \pm 2,1$	77	$4 \pm 0,9^*$	11	6,8
Ипохондрические расстройства	$26 \pm 2,8$	62	$8 \pm 1,1^*$	19	3,3
Психастенические расстройства	$16 \pm 1,9$	33	$10 \pm 0,9^*$	20	1,6
Соматовегетативные и двигательные расстройства	$153 \pm 4,3$	48	$24 \pm 3,2^*$	7	6,4
Уровень невротичности (интегральный показатель)	$448 \pm 3,2$	46	$120 \pm 4,1^*$	12	3,7

* Внутригрупповые различия статистически значимы, критерий Вилкоксона, $p < 0,01$.



* Внутригрупповые различия статистически значимы, критерий Вилкоксона, $p < 0,01$.

Рис. 1. Среднее изменение выраженности проявлений климактерического синдрома по модифицированному менопаузальному индексу до и после лечения



* Внутригрупповые различия статистически значимы, критерий Вилкоксона, $p < 0,01$.

Рис. 2. Среднее изменение выраженности симптомов климактерического синдрома, которые больше всего беспокоили участниц исследования, до и после лечения

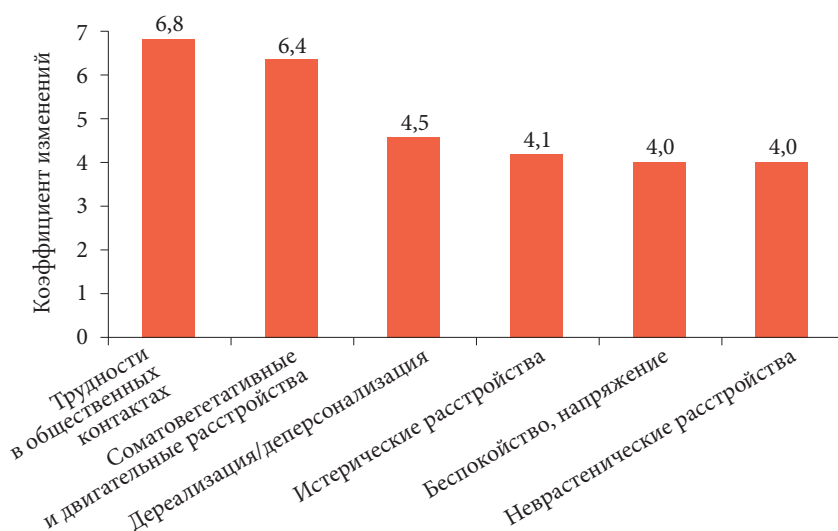


Рис. 3. Изменение выраженности психоэмоциональных расстройств по опроснику Александровича на фоне проведенной терапии

Выраженность ипохондрических, сексуальных расстройств и нарушений сна под влиянием препарата Климактоплан Н уменьшилась приблизительно в 3 раза, а фобических, депрессивных, психастенических и obsessивных (навязчивость) расстройств – в 1,6–2,2 раза.

Качество жизни в результате приема препарата Климактоплан Н также существенно улучши-

лось. Суммарный балл по шкале EQ-5D-3L снизился до $6,2 \pm 0,6$ (на 2,9 балла, $p < 0,01$), а оценка качества жизни по Визуальной аналоговой шкале поднялась до $78,5 \pm 10,3$ мм (на 86%, $p < 0,01$). По результатам контроля биохимических показателей крови на визитах 1 и 2 отмечались изменения в сторону улучшения (табл. 6). По данным трансвагинального ультразвукового исследова-

ния, проведенного каждой пациентке дважды, увеличения толщины эндометрия не наблюдалось.

На визите 2 врачи-исследователи оценивали эффективность терапии (исходя из своего опыта, анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования), ее безопасность, а также удовлетворенность пациенток результатами лечения. Среднее значение по шкале IMOS после курса приема препарата составило $4,2 \pm 0,7$ (95% доверительный интервал (ДИ) 4,0–4,3) балла. Оценка удовлетворенности пациентками результатами лечения по шкале IMPSS в среднем равнялась $4,5 \pm 0,9$ (95% ДИ 4,3–4,7) балла. Мнение врачей и пациенток – участниц исследования относительно переносимости проведенной терапии совпадало: $4,6 \pm 0,5$ (95% ДИ 4,2–4,8) и $4,3 \pm 0,5$ (95% ДИ 4,2–4,5) балла соответственно.

В ходе исследования у двух пациенток выросла частота приливов, ночного гипергидроза и нарушений сна. Однако эти нежелательные явления не были связаны с приемом

Таблица 6. Биохимические показатели крови до и после лечения, $M \pm m$

Оцениваемый параметр	До лечения	После лечения
Глюкоза, ммоль/л	$5,80 \pm 1,40$	$5,10 \pm 0,90$
Аланинаминотрансфераза, ед/л	$28,10 \pm 4,50$	$23,64 \pm 3,30$
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	$21,80 \pm 6,90$	$18,90 \pm 2,60$
Щелочная фосфатаза, ед/л	$124,14 \pm 12,20$	$101,64 \pm 8,90$
Билирубин общий, мкмоль/л	$12,20 \pm 2,00$	$8,10 \pm 1,90$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$2,64 \pm 0,70$	$1,78 \pm 0,70$
Билирубин не прямой, мкмоль/л	$9,55 \pm 1,90$	$6,33 \pm 1,60$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,90 \pm 1,30$	$4,90 \pm 1,10$
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	$0,93 \pm 0,40$	$1,34 \pm 0,20$
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	$4,60 \pm 1,40$	$4,20 \pm 0,90$
Триглицериды, ммоль/л	$2,40 \pm 0,50$	$1,60 \pm 0,60$
Протромбиновый индекс, %	$99,02 \pm 2,10$	$95,10 \pm 2,10$
Фибриноген, г/л	$2,81 \pm 0,80$	$2,76 \pm 0,80$
Тромбиновое время, с	$15,57 \pm 1,90$	$16,22 \pm 2,10$
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	$61,39 \pm 19,40$	$52,21 \pm 20,30$
Эстрадиол, пмоль/л	$58,75 \pm 16,20$	$68,08 \pm 23,20$



препарата Климактоплан Н, поскольку обе пациентки столкнулись со стрессовыми ситуациями: одна – по роду профессиональной деятельности (подготовка годовой бухгалтерской отчетности), вторая – в связи с внезапным ухудшением здоровья супруга. В связи с этим можно с уверенностью отметить высокую безопасность препарата Климактоплан Н, продемонстрированную в данном клиническом исследовании.

Заключение

Полученные в ходе исследования данные позволяют сделать вывод о том, что Климактоплан Н многогранно воздействует на проявления климактерического синдрома: облегчает характерные симптомы климакса (приливы, бессонницу, ночную потливость, головную боль и частые перепады настроения, мышечную боль), проявляет антипролиферативный эффект, нормализует гормональный фон и липидный профиль, оказывая антиатеросклеротическое действие. Так, в сочетании с гипохолестериновой диетой трехмесячный прием препарата привел к нормализации обмена липидов, повышению уровня липопротеинов высокой и снижению уровня липопротеинов низкой плотности. Кроме того, препарат уменьшает риск поздних обменных нарушений и может способствовать профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Показаниями к применению лекарственного препарата Климактоплан Н в переходном менопаузальном периоде являются:

- ✓ абсолютные противопоказания к МГТ;
- ✓ побочные эффекты МГТ;
- ✓ период обследования перед МГТ;
- ✓ закрытое «окно терапевтических возможностей»;
- ✓ климактерический синдром легкой и средней степени тяжести;
- ✓ add-back-терапия (при лечении агонистами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона);
- ✓ остеопения, остеопороз (в комплексном лечении).

Климактоплан Н назначают в качестве стартовой терапии климактерического синдрома, после обследования при необходимости переходят на МГТ. Кроме того, Климактоплан Н можно применять как поддерживающую терапию после отмены МГТ.

Персонализация, индивидуальный подход и консультирование женщины в переходный менопаузальный период – главные составляющие программы здоровья женщины после 40 лет.

Можно выделить несколько принципов дифференцированного подхода к лечению климактерического синдрома в переходном менопаузальном периоде.

1. Независимо от степени тяжести симптомов климактерического синдрома лечение нужно назначать сразу при первом обращении пациентки к врачу, начиная с негормональной терапии.
2. Все драматические события в организме женщины в переходном менопаузальном периоде происходят в первые годы синхронизированной перестройки организма. Именно в этот момент нельзя опоздать! При легкой степени тяжести климактерического синдрома (модифицированный ме-

нопаузальный индекс менее 11 баллов) следует продолжать негормональную лекарственную терапию в течение года и дольше (Климактоплан Н, витамин D и кальций). Климактоплан Н – комплексный негормональный лекарственный препарат с доказанной эффективностью и метаболической нейтральностью рекомендуется использовать как препарат первого выбора для стартовой терапии климактерического синдрома.

3. При средней и тяжелой степени тяжести климактерического синдрома (модифицированный менопаузальный индекс от 35 баллов и выше) на время обследования пациентке назначается негормональная терапия, после обследования – МГТ, возможно в сочетании с негормональной терапией.

4. Консультирование пациенток о МГТ:

- информирование о рисках и пользе МГТ, причем соотношение «польза – риск» МГТ постепенно изменяется с возрастом женщины, что больше связано с физиологией старения, а не МГТ;
- по желанию пациентки предоставление научных данных по МГТ.

5. На фоне МГТ при превалировании моносимптомов (приливы жара, гипергидроз, нарушение цикла сна – бодрствования) можно добавить негормональную терапию в виде препарата Климактоплан Н, то есть применять гормональную и негормональную терапию совместно.

6. В постменопаузальном периоде рекомендуется переход на негормональную поддерживающую терапию. ❀

Менеджмент

Литература

1. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте. Клинические рекомендации // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № S6. С. 727–756.
2. Мосягина И.В. Место негормональных препаратов в лечении климактерического синдрома // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010. Т. 2. № 1. С. 86–90.
3. Pines A. Circadian rhythm and menopause // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. № 6. P. 551–552.
4. Freedman R.R. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 142. P. 115–120.
5. Sievert L.L., Reza A., Mills P. et al. Diurnal rhythm and concordance between objective and subjective hot flashes: the Hilo Women's Health Study // *Menopause*. 2010. Vol. 17. № 3. P. 471–479.
6. Blümel J.E., Cano A., Mezones-Holguín E. et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life // *Maturitas*. 2012. Vol. 72. № 4. P. 359–366.

7. Lampio L., Polo-Kantola P., Polo O. et al. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms // *Menopause*. 2014. Vol. 21. № 11. P. 1217–1224.
8. Shaver J.L., Woods N.F. Sleep and menopause: a narrative review // *Menopause*. 2015. Vol. 22. № 8. P. 899–915.
9. Gangwisch J.E., Feskanich D., Malaspina D. et al. Sleep duration and risk for hypertension in women: results from the Nurses' Health Study // *Am. J. Hypertens*. 2013. Vol. 26. № 7. P. 903–911.
10. Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф. Психоэмоциональные нарушения при климактерическом синдроме // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9-1. С. 202–206.
11. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. М.: Берг, 2000.
12. Baber R.J., Panay N., Fenton A. et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
13. Татарова Н.А., Линде В.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. Стартовая терапия климактерического синдрома: как не опоздать // *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 23. С. 8–11.
14. Горшкова О.В., Шашкова Л.И., Канаева Н.В. Альтернативная терапия климактерического синдрома с учетом этиопатогенеза данного патологического состояния // *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2005. № 3. С. 48–50.
15. OTC active ingredients // www.fda.gov/media/75750/download.
16. Community herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* // www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/superseded-community-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-first-version_en.pdf.
17. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тапильская Н.И. Фармакоинформационный анализ молекул препарата Климактоплан // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018. № 1. С. 36–46.
18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. и др. Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов препаратов на основе экстрактов *Cimicifuga racemosa* // *Гинекология*. 2018. Т. 20. № 1. С. 39–46.
19. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Фитотерапия ранних менопаузальных расстройств // *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 3. С. 4–41.
20. Wang C., Huang Q., Liang C.L. et al. Effect of *Cimicifuga racemosa* on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer // *J. Ethnopharmacol*. 2019. Vol. 238. ID 111840.
21. Wobser R.W., Takov V. Black cohosh (*Actaea Racemosa*, Black Bugbane, Black Snakeroot, Fairy Candle) // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470187.
22. Tanmahasamut P., Vichinsartvichai P., Rattanachaiyanont M. et al. *Cimicifuga racemosa* extract for relieving menopausal symptoms: a randomized controlled trial // *Climacteric*. 2015. Vol. 18. № 1. P. 79–85.
23. Wuttke W., Jarry H., Haunschild J. et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*) // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2014. Vol. 139. P. 302–310.
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Климактоплан Н // www.grls.rosminzdrav.ru.
25. Li F., Luo P., Liu H. A potential adjuvant agent of chemotherapy: sepia ink polysaccharides // *Mar. Drugs*. 2018. Vol. 16. № 4. ID E106.
26. Croaker A., King G.J., Pyne J.H. et al. *Sanguinaria canadensis*: traditional medicine, phytochemical composition, biological activities and current uses // *Int. J. Mol. Sci*. 2016. Vol. 17. № 9. P. E1414.
27. Wasilewski B.W. Homeopathic remedies as placebo alternatives: verification on the example of treatment of menopause-related vegetative and emotional disturbances // *Sci. Eng. Ethics*. 2004. Vol. 10. № 1. P. 179–188.
28. Доброхотова Ю.Э. Менопаузальный синдром // *Лечебное дело*. 2004. № 1. С. 3–8.

Effective Non-Hormonal Drugs in the Treatment of Climacteric Syndrome

N.A. Tatarova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, V.A. Linde, MD, PhD, Prof.¹, M.S. Ayrapetyan, PhD¹, Ye.V. Zhigalova²

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² ICLINIC SZ, Saint Petersburg

Contact person: Nina A. Tatarova, nina-tatarova@yandex.ru

*The authors conducted the study and obtained the data concerning the effective correction of psycho-emotional, neurovegetative and metabolic disorders in women with climacteric syndrome of moderate severity with the help of the complex medicinal drug Klimaktoplan N. The severity of climacteric syndrome was determined by calculating the modified menopausal index. Alexandrovich's questionnaire was used for the assessment of the changes in the psycho-emotional condition. It has been shown that the positive effect of the drug Klimaktoplan N on the psychoemotional, neurovegetative symptoms and metabolic disorders conditioned by the properties of *Cimicifuga racemosa* standardized extract included in its composition, which not only has an estrogen-like effect, but also has serotonergic and GABAergic activity. The specified action is synergistically complemented by the effects of other components of the drug Klimaktoplan N. Besides that, the algorithm of actions in the climacteric syndrome primary manifestations was described and the starting therapy of climacteric syndrome with complex non-hormonal drugs was proved.*

Key words: climacteric syndrome, non-hormonal therapy, Klimaktoplan N, herbal remedies