

А. С. ВИШНЕВСКИЙ,
Н. Р. САФРОННИКОВА,
А. И. НУРМУХАМЕДОВ,
И. Ш. ЮСУПОВА,
Н. Б. ИГАМБЕРДИЕВА,
А. Ю. КАНДИЛЕТУ

Центр превентивной медицины
ассоциации онкологов-гинекологов
Санкт-Петербурга;
НИИ медицинской реабилитации
и физиотерапии
МЗ Республики Узбекистан, Ташкент.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОЭСТРОГЕНОВ И НАТУРАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КАЧЕСТВЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В сравнительном аспекте изучена клиническая эффективность «натурального» эстрогена-17-бета-эстрадиола и фитоэстрогенов в устранении проявлений климактерического синдрома и возрастной гиперлипидемии. Климадинон может рассматриваться как альтернативный классической заместительной гормонотерапии препарат для лечения вегетососудистых расстройств при климактерическом синдроме на первом этапе лечения больных.

Заместительная гормонотерапия натуральными эстрогенами в комбинации с прогестагенами в настоящее время получила значительное распространение для лечения синдрома дефицита эстрогенов, обусловленного естественной или искусственной менопаузой. Отмечен положительный эффект натуральных эстрогенов при лечении больных климактерическим синдромом (КС), как в отношении вегетососудистых расстройств, профилактики атеросклероза и нормализации метаболических сдвигов в виде гиперлипидемии и остеопороза (1, 2, 3).

Вместе с тем, длительное применение эстроген-прогестинových комбинаций в качестве заместительной гормонотерапии помимо положительных сдвигов в гомеостазе может вызывать нередко побочные нежелательные эффекты (нарушение функции печени и системы гемостаза, циклические кровоотделения в постменопаузе), которые вынуждают гормонотерапию отменять.

Немаловажное значение имеет и риск индукции опухолевого заболевания у пациенток сотягощенной онкологической наследственностью, что часто не позволяет проводить заместительную гормонотерапию в течение продолжительного времени.

В этих условиях представляется перспективным изучение клинической эффективности ряда препаратов, нарабатываемых из растительного сырья, и содержащих так называемые фитоэстрогены. Эти растительные соединения обладают рядом положительных

качеств (не резко выраженный эстрогенный эффект на ткани-мишени, способность ингибировать систему ароматаз, снижающих эстрогенную стимуляцию тканей), что делает их применение эффективным и безопасным и, практически, не имеет противопоказаний (1, 2, 3, 5).

Целью настоящего проспективного кооперированного исследования явилось проведение сравнительного анализа клинической эффективности препаратов, содержащих комбинацию натурального эстрогена (17-бета-эстрадиола) и прогестагенов (Прогинова, Цикло-Прогинова и Климен — фирмы «Шеринг», Германия) и препарата, содержащего фитоэстрогены («Климадинон» фирмы «Бионорика», Германия), у пациенток с различными проявлениями климактерического синдрома в пре- и постменопаузе.

Материалы и методы

Материал проспективного исследования представлен данными, относящимися к 178 пациенткам с вегетососудистыми и метаболическими нарушениями в климактерическом периоде. Исследование и оценка результатов лечения проводилась по единому протоколу в двух реабилитационных Центрах — Центре превентивной медицины (г. Санкт-Петербург) и Отделе гинекологии НИИ медицинской реабилитации и физиотерапии Минздрава Республики Узбекистан (г. Ташкент). Из 178 пациенток, 102 находились в перименопаузе (средний возраст — $49,2 \pm 1,5$ лет) и 76 в по-

стменопаузе (средний возраст 56,4±1,8 лет. Средняя длительность постменопаузы 2,1±0,9 года). Основные жалобы были представлены несколькими группами преобладавших симптомов:

1. Вегето-сосудистые нарушения — «приливы», потливость, головокружения у 160 (89,8%) человек.

2. Чувство слабости, пониженного настроения, снижение работоспособности — у 105 (58,9%) человек.

3. Неустойчивое повышение кровяного давления, сочетавшееся с кардиалгиями (без очаговых изменений в миокарде по данным ЭКГ) — у 27 (15,1%) человек.

4. Нарушения липидного обмена, преимущественно, в виде гиперлипидемии 2-а и 2-б типов (по Фридриксону) — у 82 (46,0 %) человек.

5. Нарушения менструального цикла (изменение длительности межменструального интервала, гиперполименорея) в группе из 102 пациенток в перименопаузе отмечены у 87 (85,3%)

До начала гормонотерапии все пациентки прошли обследование (УЗ исследование молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, а также цитологическое исследование мазков из экто-эндоцервикса и аспирата эндометрия), позволившее исключить предопухолевые и опухолевые заболевания. Определение липидных показателей

проводилось в сыворотке периферической крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Elisa Kit», до начала гормонотерапии и в конце 3–5 цикла лечения.

В качестве лечебных воздействий в перименопаузной группе женщин (102 пациентки) назначались путем рандомизации комбинированные эстроген-гестагенные препараты: Цикло-Прогинова (38 пациенток), Климен (42 пациентки) по 1табл. с 5-го дня цикла или ациклического кровомазания, в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме препарата длительностью 7–10 дней. Препараты назначались в течение 3–5 циклов (средняя продолжительность гормонотерапии составила 4,2 цикла). У 22 пациенток перименопаузной группы проводилось лечение фитоэстрогенами, содержащимися в Климадиноне (экстракт корневища Цимицифуги). Препарат назначался в дозе 20 мг, два раза в день, в постоянном режиме, в течение 3–5 месяцев (средняя продолжительность лечения составила 4,6 месяца).

В постменопаузной группе, из 76 пациенток 46 получали Прогинову (2 мг эстрадиола валерата), с 1-го по 21 день календарного месяца, с перерывом в приеме длительностью в 7–10 дней. 30 женщин этой группы получали Климадинон, по 20 мг два раза в день, в течение 3–5 месяцев. Средняя

продолжительность лечения составила 4,4 месяца.

Оценка эффекта лечения проводилась по данным анкетирования и объективного обследования больных, а также исследования динамики липидных показателей и индекса массы тела (индекс Кетле). Статистическая обработка материала проводилась с использованием критерия «t» и метода непараметрической статистики — критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Сравнительная эффективность применявшихся препаратов в отношении прекращения вазомоторных расстройств в перименопаузной и постменопаузной группах пациенток представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, все три препарата, содержащих одинаковую дозу эстрадиола валерата (2 мг) эффективно купировали «приливы». В целом по группе этот эффект отмечен у 111 (88,0%) из 126 пациенток. Аналогичная закономерность прослеживается и в отношении прекращения симптомов слабости и психической депрессии. Все три препарата проявили высокую эффективность, что отмечено у 111 (88,0%) из 126 пациенток.

Не выявлено существенных различий между препаратами и у пациенток, у которых эффект гормонотерапии был слабым или не

Таблица 1

Сравнительная эффективность Прогиновы, Цикло-Прогиновы, Климена и Климадинона в устранении симптомов климактерического невроза

| Оценка эффекта гормонотерапии | Прогинова (n=46) | Цикло- Прогинова (n=38) | Климен (n=42) | Климадинон (n=52) |
|---|---------------------|-------------------------------|------------------|----------------------|
| Вегетативные нарушения: прекратились | 40 (87,0%) | 33 (86,8%) | 38 (90,4%) | 32 (61,5%) |
| сохранялись | 6 (13,0%) | 5 (13,2%) | 4 (9,6%) | 20 (38,5%) |
| Психическая депрессия, слабость, кардиалгии: прекратились | 38 (82,6%) | 36 (94,7%) | 37 (88,0%) | 30 (57,7%) |
| сохранялись | 8 (26,1%) | 2 (5,3%) | 5 (12,0%) | 22 (42,3%) |

определялся совсем: — у 10 (13%) пациенток с «приливами», и у 9 пациенток (12%) со слабостью и депрессией.

Из 111 пациенток, у которых благоприятный эффект был достигнут в результате 3–5 циклов гормонотерапии, у 105 (94,6%) человек этот эффект отмечался уже в первые три недели лечения. На наш взгляд это один из важнейших временных интервалов для оценки клинической эффективности препарата в каждом индивидуальном наблюдении. У остальных 6 пациенток благоприятный эффект лечения был достигнут только на 2–5 цикл лечения. Препарат Климадинон, содержащий в составе экстракта корневища Цимицифуги комплекс растительных эстрогенов (фитоэстрогенов), вызвал регресс симптомов вегетососудистых нарушений у 32 (61,5%) пациенток и у 30 (57,7%) значительно смягчил проявления кардиоалгии и психической депрессии. Однако благоприятный эффект Климадинона по своей выраженности уступал таковому при применении натуральных эстрогенов ($P=0,05$. Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Распределение больных по времени наступления максимального клинического эффекта в отношении устранения вегетососудистых расстройств, в течение первого цикла лечения, представлено в табл.2.

Как видно из приводимых в табл.2 данных, в группе с клинически выраженным эффектом у 63 (56,7%) из 111 больных, при-

нимавших один из трех препаратов эстроген-прогестинных комбинаций, уже к 10 дню 1-го цикла лечения отмечено существенное смягчение (менее 10 приступов за сутки) или прекращение «приливов». При этом, судя по распределению больных, не выявлено различий по времени наступления клинического эффекта между Прогиновой (эстрадиола валерат 2 мг) и комбинированными эстроген-гестагеновыми препаратами Цикло-Прогиновой и Клименом, у которых с 11 дня приема к эстрадиола валерату (2 мг) добавлялись прогестагены, соответственно, норгестрел (0,5 мг) и ципротерона ацетат (1 мг). Последнее позволяет заключить о ключевой роли эстрадиола валерата в нормализации дизэнцефальных нарушений, лежащих в основе вегетососудистого невроза, являющимся одним из проявлений климактерического синдрома.

При применении Климадинона у 52 женщин перименопаузного и постменопаузного периодов положительный эффект фитоэстрогенов в отношении устранения вегетососудистых нарушений проявился у 22 (42,3%) человек только к концу первого месяца лечения. У 10 пациенток положительный эффект терапии фитоэстрогенами реализовался только к середине второго месяца лечения.

Специального внимания заслуживают данные о характере побочных эффектов при проведении гормонотерапии указанными препаратами, которые существенно

различались между группами пациенток (Табл. 3.).

Как видно из данных, приводимых в табл.3, достоверно более низкая частота симптомов гиперэстрогенизации в виде нагрубания молочных желез при лечении Цикло-Прогиновой и Клименом по сравнению с этими показателями у пациенток, принимавших Прогинову, обусловлена, на наш взгляд, содержанием в первых двух препаратах прогестагенов, которые существенно нейтрализовали специфическое эстрогенное влияние эстрадиола валерата на ткани мишени. В итоге, если при применении Прогиновы частота всех побочных эффектов в первые циклы лечения отмечена у 38 (82,6%) из 46 пациенток, то при приеме Цикло-Прогиновы и Климена, соответственно, у 23 (60,5%) из 38, и у 22 (52,4%) из 42 больных. Таким образом, применение сочетанных схем заместительной гормонотерапии, в которых 21-дневный прием эстрадиола валерата дополняется в последние 10 дней еще и прогестагеном, обеспечивает лучшую переносимость всей схемы лечения при сохранении ее высокой клинической эффективности. Две пациентки, принимавшие Цикло-Прогинову, у которых сохранялись ациклические кровомазанья после завершения гормонотерапии были подвергнуты хирургическому лечению в объеме экстирпации матки с придатками. У одной из них определялись небольшие субмукозные узлы миомы, и у другой — текома яичника. Наличие таких органических изменений в органах мишенях репродуктивной системы является препятствием для проведения успешной заместительной гормонотерапии в перименопаузе.

Клиническая эффективность Климадинона в лечении вегетососудистых расстройств при КС несколько уступает лечебному эффекту гормонотерапии в виде последовательной комбинации эстрадиола валерата и прогестагенов, но терапия фитоэстрогенами не сопровождалась какими-

Таблица 2

Распределение больных по времени наступления максимального клинического эффекта гормонотерапии в устранении вегетососудистых нарушений в первом цикле лечения (в днях)

| Дни лечения в первый месяц гормонотерапии | 3 | 7 | 10 | 17 | 21 | 30 |
|---|---|---|----|----|----|----|
| Прогинова | | 2 | 6 | 6 | 1 | 15 |
| Цикло-Прогинова | | 2 | 10 | 2 | 1 | 15 |
| Климен | | 3 | 10 | 1 | — | 14 |
| Климадинон | — | — | — | 2 | 2 | 18 |

Побочные эффекты, отмеченные при проведении заместительной гормонотерапии препаратами Прогинова, Цикло-Прогинова, Климен и Климадинон за весь период лечения

| Побочные эффекты | Прогинова (n=46) | Цикло- Прогинова (n=38) | Климен (n=42) | Климадинон (n=52) |
|------------------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------|----------------------|
| Ациклические кровянистые выделения | 9 (19,5%) | 5 (13,2%) | 5 (11,9%) | не отмечено |
| Тошнота | 4 (8,7%) | 2 (5,3%) | 4 (9,5%) | 2 (3,8%) |
| Нагрубание молочных желез | 18 (39,1%)* | 10 (26,3%)* | 5 (11,9%)* | 3 (5,7%) |
| Увеличение массы тела (>5%) | 7 (15,2%) | 6 (15,7%) | 8 (19,0%) | не отмечено |
| Всего | 38 (82,6%) | 23 (60,5%) | 22 (52,4%) | 5 (9,6%) |

* $P = 0,05$. Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

либо осложнениями, свойственными «классической» заместительной гормонотерапии (табл.3). Можно сделать вывод о том, что менее выраженный эффект Климадинона в отношении устранения нарушений КС компенсируется практическим отсутствием каких-либо осложнений, свойственных «классической» гормонотерапии. Данное обстоятельство говорит о чрезвычайно широком диапазоне приемлемости фитоэстрогенов при лечении разнообразных нарушений, свойственных КС.

По современным данным фитоэстрогены представляют собой гликозиды изофлавоноидов, которые преобразуются кишечными бактериями в гормоноподобные структуры. Так, в процессе метаболизма изофлавоноидов образуется много компонентов, и, в частности, соединения с эстрогеновой активностью — энтеролонгон и энтеродиол. Эти соединения, обладающие слабыми эстрогенными свойствами, влияют, тем не менее, на продукцию, метаболизм и биологическую активность половых гормонов и внутриклеточных ферментов — ароматаз, регулирующих, внегонадное (метаболическое) образование эстрогенов (4).

Данные соединения представляются исключительно перспек-

тивными для изучения их многообразных свойств и внедрения в клиническую практику.

Во-первых, доказана их слабо выраженная, но достаточная эстрогеновая активность, что позволяет включать эти фитоэстрогены (в нашем случае это соединения, содержащиеся в экстракте корня цимицифуги) в схемы заместительной гормонотерапии у пациенток со сниженным эстрогенным фоном в результате возрастных процессов (климактерический период) или искусственной постменопаузы, без риска вызвать осложнения, свойственные «классической» заместительной гормонотерапии эстрогенами и прогестагенами.

Во-вторых, фитоэстрогены, как полагают, обладают и противоопухолевым эффектом в отношении гормонозависимых новообразований органов женской репродуктивной системы за счет их способности ингибировать активность нескольких ферментов (тирозинкиназы и других протеинкиназ, ароматазы), усиливающих образование половых стероидов, посредством механизмов, не затрагивающих рецепторы эстрогенов.

Последнее делает возможным применение фитоэстрогенов в лечении у пациенток, которым применение классической гормонотерапии препаратами эстрадиола

противопоказано из-за указаний в анамнезе на перенесенное опухолевое заболевание или имеющейся отягощенной наследственности по раку (5).

Известно, что одним из благоприятных эффектов заместительной гормонотерапии, позволяющих снизить частоту развития осложнений атеросклероза, является ее нормализующее влияние на нарушения липидного спектра крови, обусловленные возрастными сдвигами. Особое внимание в нашем исследовании было уделено таким показателям как общий холестерин, холестерин высокой и низкой плотности и триглицеридам. Оценивалась динамика массы тела и атерогенного индекса. Для того, чтобы было возможным определить влияние заместительной гормонотерапии на липидные показатели, для исследования отбирались пациентки с исходно высокими значениями липидных фракций (преимущественно, гиперлипидемии 2-А и 2-Б типов. Динамика изменений указанных параметров к 3 месяцу проведения заместительной гормонотерапии представлена в табл. 4. Можно видеть существенное снижение содержания общего холестерина сыворотки крови к 3 месяцу заместительной гормонотерапии во всех трех группах пациенток. На этом фоне

Динамика изменений липидного спектра сыворотки крови в результате 3–5-месячного курса заместительной гормонотерапии Прогиновой, Цикло-Прогиновой и Климадином

| Показатели липидов сыворотки крови | Этапы обследования | Прогинова (40) | Цикло-Прогинова (35) | Климадинон (41) |
|--|--------------------|----------------|----------------------|-----------------|
| Общий холестерин (ммоль-л) | 1 | 7,55 (0,64) | 7,2 (0,55) | 6,9 (0,75) |
| | 2 | 5,7 (0,51)** | 6,0 (1,4)* | 6,0 (1,7) |
| Холестерин высокой плотности (ммоль-л) | 1 | 1,4 (0,11) | 1,1 (0,15) | 0,9 (0,08) |
| | 2 | 2,5 (0,17)** | 1,8 (0,11)** | 1,9 (0,81) |
| Холестерин низкой плотности (ммоль-л) | 1 | 4,2 (0,64) | 6,0 (0,65) | 6,1 (0,25) |
| | 2 | 3,0 (0,11)* | 3,8 (0,88)* | 5,8 (0,85) |
| Триглицериды (ммоль-л) | 1 | 2,2 (0,98) | 2,4 (0,98) | 2,4 (1,4) |
| | 2 | 2,0 (0,78) | 1,4 (0,62)* | 2,6 (0,44) |
| Атерогенный индекс | 1 | 4,9 (0,85) | 5,5 (1,11) | 7,1 (1,5) |
| | 2 | 2,1 (0,33)** | 3,0 (0,95)* | 6,2 (0,55) |
| Индекс массы тела (Кетле) | 1 | 28,5 (1,9) | 28,3 (1,7) | 30,4 (1,9) |
| | 2 | 27,6 (1,4) | 28,7 (1,5) | 28,8 (1,5) |

В скобках приводятся величины средней ошибки.

Существенность различий выявлялась непараметрическим критерием Вилкоксона-Манна-Уитни (* $P=0,05$; ** $P=0,01$).

Этапы обследования: 1 – до лечения; 2 – окончание курса лечения.

отмечалась благоприятная динамика изменений в спектре липопротеинов в виде повышения антиатерогенной фракции (холестерин высокой плотности) и снижения уровня атерогенной фракции (холестерин низкой плотности). Такой положительный эффект лечения достоверно отмечен при лечении Прогиновой и Климадином. При приеме Цикло-Прогиновой динамика изменений в спектре липидов была аналогичной, с той лишь разницей, что увеличение содержания холестерина высокой плотности (альфа-холестерин) в конце третьего цикла лечения не достигало статистически значимого различия с исходным уровнем.

Уровень триглицеридов при лечении Прогиновой и Цикло-Прогиновой не претерпевал существенных изменений, но достоверно снизился у пациенток, принимавших Климадинон.

Благоприятная динамика изменений фракций липопротеинов у

пациенток в постменопаузе, получавших лечение Прогиновой, Цикло-Прогиновой и Климадином закономерно привела и к достоверному снижению атерогенного индекса во всех трех группах. Масса тела в данной выборке пациенток существенно не изменилась к завершению 3 цикла лечения.

Механизм нормализующего эффекта указанных препаратов на липидный обмен остается не совсем ясным и требует дополнительных исследований. Одним из возможных механизмов, лежащих в основе подобного влияния, может быть повышение чувствительности больных к инсулину, обусловленному эстрадиола валератом (6).

Как известно, возрастное снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к реактивной гиперинсулинемии и обусловленной ею возрастной гиперлипидемии, преимущественно, 2-А и 2-В типов, с которой коррелирует

высокий риск развития атеросклероза. Последнее, согласно онтогенетической модели старения, разработанной В. М. Дильманом (2), является ключевым механизмом в развитии возрастной патологии. Назначение классического (натурального) эстрогена, каким является эстрадиола валерат, в определенной мере устраняет комплекс возраст-ассоциированных нарушений в метаболизме глюкозы и липидов, что позволяет рассматривать заместительную гормонотерапию изученными нами препаратами как патогенетическую профилактику возрастных нарушений внутренней среды организма.

Что касается Климадинона, то лечение этим фитозэстрогеном не вызвало достоверной положительной динамики в спектре липидов. Умеренное снижение фракций атерогенных липидов (общий холестерин, холестерин низкой плотности, атерогенный индекс)

не достигало существенного различия в сравнении с исходными значениями и имело вид только тенденции. Можно сделать вывод, что менее выраженный эффект лечения фитоэстрогенами в отношении устранения КС, компенсируется отсутствием заметных побочных реакций и осложнений, свойственных «классической» гормонотерапии. Данное обстоятельство свидетельствует о чрезвычайно широком диапазоне приемлемости препарата Климадинон (содержащего фитоэстрогены) у пациенток с вегетососудистыми нарушениями, свойственными КС.

Литература

1. Вихляева Е. М. Климактерический синдром.— Гл. в рук.: Гинекологическая эндокринология.— М., МИА, 2001.— С.596–614.
2. Вишневский А. С., Сафронникова Н. Р., Мельникова Н. Ю. и др. - Положительный опыт проведения заместительной гормонотерапии у больных климактерическим синдромом препаратами Прогинова, Цикло-Прогинова и Клименом. / Журнал акушерства и женских болезней.— 1999— Выпуск 4.— С.— 34–38.
3. Дильман В. М. Четыре модели медицины.— Медицина.— 1987.— С.73–135.
4. Сметник В. П. Принципы заместительной гормонотерапии при климактерических расстройствах.— Акуш. Гинекол.— 1995.— 1.— С.15–18.
5. Gambacciani M, Spinetti A., Orlandi R. et.al.— Effects of new estrogen-progestagen combination in the treatment of postmenopausal syndrome. Maturitas.— 1995.— 22.— P. 115–120.
6. Session D. R., Kelly A. C., Jewelewicz R.— Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause.— Fertil.Steril.— 1993.— 2.— 277–284.