Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациенток с климактерическим синдромом

Д.м.н., проф. В.Е. БАЛАН[1], И.В. РАФАЭЛЯН[2], Е.А. ЛЕВКОВИЧ[1], С.А. ОРЛОВА[1], к.м.н. Д.В. ГРИГОРЬЕВА[1]

[1]Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (дир. — акад. РАМН, проф. В.И. Краснопольский); [2]Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (дир. — акад. РАМН, проф. Г.Т. Сухих)

Specific features of long-term use of phytoestrogens to treat patients with climacteric syndrome

V.E. BALAN[1], I.V. RAFAELYAN[2], E.A. LEVKOVICH[1], S.A. ORLOVA[1], D.V. GRIGORYEVA[1]

[1]Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; [2]Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

С целью уточнения эффективности и безопасности лечения пациенток с климактерическим синдромом (КС) препаратом, содержащим экстракт красного клевера, проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 70 пациенток с КС средней степени тяжести. Методом случайной выборки пациентки разделены на две группы: 1-ю группу составили 35 женщин с КС средней степени тяжести, получавших экстракт красного клевера в дозе 40 мг 1 раз в сутки (феминал) в течение 12 мес. Во 2-ю группу вошли 35 женщин с КС средней степени тяжести, получавших плацебо 1 раз в сутки в течение 3 мес. Динамика симптомов КС отслеживалась по модифицированному менопаузальному индексу. Установлено, что терапия больных экстрактом красного клевера достоверно эффективнее использования плацебо.

Ключевые слова: климактерический синдром, средняя степень тяжести, фитоэстрогены, экстракт красного клевера.

A randomized placebo-controlled study covering 70 patients with moderate climacteric syndrome (CS) was conducted to get more specific information on the efficiency and safety of treatment using a red clover (Trifolium pratens) extract in patients with CS. A random sampling technique was used to divide the patients into 2 groups: 1) 35 women with moderate CS who received the red clover extract (feminal) in a dose of 40 mg once daily for 12 months; 2) 35 women with moderate CS who took placebo once daily for 3 months. Dynamics in CS symptoms was traced using the modified menopausal index. The red clover extract was found to be significantly more effective than placebo.

Key words: climacteric syndrome, moderate climacteric syndrome, phytoestrogens, red clover extract.

Климактерический период в жизни женщины рассматривают как переход от репродуктивной фазы жизни к старости [12]. Одним из самых ранних и ярких проявлений патологии климактерия является климактерический синдром (КС) — симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием нейропсихических, вегетативно-сосудистых, нейроэндокринных нарушений, резко снижающих качество жизни и являющихся предикторами множества более поздних нарушений, в том числе сердечно-сосудистых и обменно-метаболических [2]. Самым частым симптомом КС являются приливы жара, отмечающиеся, по данным разных авторов, у 50—85% женщин [5, 7, 11] и сохраняющиеся от 3 мес до 15 лет и более. До недавнего времени полагали, что приливы не наносят существенного ущерба здоровью, а только снижают качество жизни. Однако при использовании современных нейровизуальных методик в момент прилива выявлено резкое снижение кровотока в отдельных областях головного мозга, в том числе в гиппокампе, ответственном за механизмы памяти [6]. В связи с этим кратковременные, но частые эпизоды ишемии могут внести свой вклад в развитие дегенеративных процессов в определенных участках головного мозга за счет снижения числа нейронов и синапсов, что особенно следует учитывать у женщин с неблагоприятной наследственностью: риском сосудистой деменции, болезни Альцгеймера. Кроме того, полагают, что приливы могут являться индикаторами латентно протекающих сердечно-сосудистых заболеваний [10].

КС является классическим показанием к проведению традиционной гормональной терапии (ГТ) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов. Однако существуют противопоказания и ограничения к применению ГТ из-за риска развития у отдельных больных патологии эндометрия, молочных желез, неблагоприятного влияния на тромбогенный потенциал крови. В связи с этим все большее значение приобретают альтернативные методы коррекции КС, к которым относят прежде всего фитопрепараты. По данным P. Albertazzi и соавт. [3], число случаев применения фитопрепаратов в США и Англии составляет 60—80%. При КС часто применяются растительные препараты, относящиеся к группе фитоэстрогенов.

Фитоэстрогены — растительные вещества, которые можно разделить на три основные категории: изофлаво-

© Коллектив авторов, 2013

e-mail: guzmoniiag@gmail.com

ны, лигнаны и куместаны. Фитоэстрогены встречаются во многих растениях (бобовых, сое, красном клевере) [1, 8]. Соя является основным пищевым источником изофлавонов, но она содержит меньше эстрогеноподобных субстанций по сравнению с красным клевером. Среди населения Азии заболеваемость, раком молочной железы, эндометрия и простаты так же, как и частота сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем в странах Запада [9]. Полагают, что это связано с употреблением в пищу большого количества растительного белка, который является неотъемлемой частью национального рациона. Возможно, изофлавоны, помимо эстрогенной активности, обладают иными свойствами, активно изучаемыми в настоящее время.

Изофлавон экстракта красного клевера (ЭКК) обладает слабой эстрогенной активностью, функционально близок к 17β-эстрадиолу, что позволяет ему связываться с эстрогенными рецепторами, но в 100—1000 раз слабее. Подобные свойства фитоэстрогенов предполагают иную степень их воздействия на органы-мишени, чем эстрогенов. ЭКК содержит четыре вида изофлавона: биоканин А, формононетин, генистеин и дейдзеин. Активность всех четырех субстанций выше по отношению к рецепторам эстрогена-β (РЭ-β), чем по отношению к рецепторам эстрогена-α (РЭ-α). Это может лежать в основе тканеспецифичности ЭКК [4]. Несмотря на актуальность терапии фитоэстрогенами, в настоящее время отмечается дефицит крупных исследований по оценке их эффективности и безопасности при продолжительном приеме. В связи с этим нами проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности длительного приема препарата, содержащего ЭКК, для лечения КС в сравнении с плацебо.

Материал и методы

В исследование были включены 70 женщин, страдающих симптомами КС средней степени тяжести, в периоде пери- и ранней постменопаузы, средний возраст которых составил 51,3±5,8 года, а длительность постменопаузы — 3,02±1,4 года. Все пациентки методом случайной выборки были разделены на две группы: 1-ю группу (основную) составили 35 женщин с КС средней степени тяжести, получавших ЭКК (феминал) в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 12 мес. Во 2-ю группу вошли 35 пациенток с КС средней степени тяжести, получавших плацебо на протяжении 3 мес. Комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток включало оценку симптомов КС, результатов исследования гормонального, биохимического и липидного профиля, толщины эндометрия по данным УЗИ, результатов пайпель-биопсии эндометрия, состояния молочных желез по данным маммографического исследования. Определение уровней основных нейротрансмиттеров в плазме крови и моче проводилось при нулевом (за 2 нед до начала исследования), первом (начало исследования), втором (через 3 мес от начала исследования), третьем (через 6 мес после начала исследования), четвертом (через 12 мес после начала исследования) визитах.

Критерии включения в исследование. В исследование включали пациенток в периоде пери- и ранней постменопаузы в возрасте от 45 до 60 лет с симптомами КС средней степени тяжести, подписавших информированное согласие, имевших противопоказания к классической ГТ либо отказавшихся от приема классической ГТ.

Критериями исключения из исследования являлись следующие:

— наличие эстрогензависимых опухолей на период включения;

— прием препаратов заместительной гормональной терапии в течение менее 3 мес до включения в исследование;

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

— наличие заболеваний ЦНС, психических заболеваний, ограничивающих правильность соблюдения схемы приема препаратов;

— непереносимость препарата;

— патология щитовидной железы.

Методы оценки эффективности и безопасности. Оценка тяжести симптомов КС производилась с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), рассчитанного на основе балльной оценки симптомов КС **(табл. 1)**.

При первом, втором и четвертом визитах проводили забор крови для исследования уровней эстрадиола, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина хемилюминесцентным методом. Уровни общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, коэффициент атерогенности оценивали при первом и четвертом визитах с помощью спектрофотометрического метода. Исследование уровней креатинина, общего белка, глюкозы, общего билирубина, прямого билирубина, мочевины, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глютамилтранспептидазы проводили при первом и четвертом визитах с помощью спектрофотометрического метода. Уровни основных нейротрансмиттеров в плазме крови и моче (серотонина, норадреналина, дофамина) определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии при первом, втором и четвертом визитах на базе лаборатории Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского. Толщину эндометрия оценивали с применением УЗИ при первом, втором, четвертом визитах. Биопсию эндометрия выполняли по стандартной методике с применением вакуумного забора (аспирационная биопсия эндометрия с

Таблица 1. **Оценка степени тяжести климактерического синдрома (баллы)**

Показатель	Слабая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
Симптомы:			
нейровегетативные	>10—20	21—30	>30
эндокринно-метаболические	1—7	8—14	>14
психоэмоциональные	1—7	8—14	>14
Модифицированный менопаузальный индекс	12—34	35—58	>58

помощью кюретки Pipelle) при первом визите и в конце исследования (четвертый визит). Измерение роста, массы тела проводили при первом, втором, третьем, четвертом визитах. Всем пациенткам выполняли маммографию с изучением плотности молочной железы до включения в исследование (если маммографию проводили в течение 12 мес до включения пациентки в исследование, его не повторяли) и через 12 мес после терапии исследуемым препаратом. Все маммограммы были оценены централизованно и ретроспективно с целью выявления любых изменений по сравнению с исходными данными. Плотность молочных желез оценивали в соответствии с классификацией J. Wolfe (1976).

Результаты и обсуждение

Установлено снижение частоты и выраженности всех симптомов КС у пациенток, принимавших ЭКК в дозе 40 мг/сут (феминал), по сравнению с таковыми у пациенток группы плацебо **(табл. 2)**.

Динамика ММИ у больных 1-й группы при приеме ЭКК показала достоверное снижение значений ММИ, продолжающееся до 6 мес лечения. В группе плацебо через 3 мес терапии отмечена тенденция к повышению значений ММИ, что расценивалось как отрицательная динамика симптомов КС. Терапия КС у этих пациенток в дальнейшем продолжалась активным препаратом.

К 6-му месяцу лечения эффективность терапии пациенток ЭКК, по данным ММИ, снижалась до первоначального значения в 76% наблюдений и только у 24% пациенток сохранялась в течение 1 года. Полученные данные свидетельствуют о том, что максимальный эффект применения ЭКК продолжается в течение 6 мес и сохраняется до 12 мес лишь у 24% больных.

При сравнении ММИ в основной группе и группе плацебо мы обнаружили статистически значимую разницу через 3 мес терапии **(см. табл. 2)**: соответственно ММИ 34,85±6,77 и 42,92±6,3 ($p<0,01$).

В большей степени препарат оказывал влияние на нейровегетативные симптомы, проявления которых у пациенток 1-й группы в процессе 6-месячной терапии значительно уменьшились по сравнению с таковыми в группе плацебо.

Положительный эффект также был достигнут и в отношении «классических» эстрогендефицитных проявлений — приливов и потливости к 6-му месяцу от начала приема ЭКК. В меньшей степени прием препарата влиял на повышенную утомляемость, снижение памяти и либидо, которые традиционно принято относить к андрогензависимым проявлениям. Практически не менялась степень выраженности метаболических симптомов.

На основании полученных нами результатов гормонального исследования мы не выявили значимых изменений уровней основных гонадотропинов на фоне приема ЭКК по сравнению с этими показателями в группе плацебо.

Не изменялся также уровень эстрадиола (E_2) в основной группе. Однако в группе плацебо было выявлено достоверное снижение E_2, что свидетельствует о прогрессировании возрастных изменений. При сравнении динамики уровней E_2 в обеих группах достоверных отличий нами не установлено. Патогенетической основой эффективности лечения больных с КС препаратом ЭКК, возможно, являются изменения уровня серотонина. Установлено повышение уровня серотонина в первые 3 мес приема ЭКК **(табл. 3)**. Однако к 12-му месяцу терапии отмечена тенденция к его снижению, что совпадало с клиническими проявлениями у 76% больных.

При сравнении уровня серотонина в обеих группах выявлены достоверные различия через 3 мес терапии. Аналогичным образом изменялись уровни серотонина в моче. Достоверных изменений содержания уровня норадреналина в плазме крови и моче у пациенток основной группы и

***Таблица 2*. Сравнительная оценка динамики ММИ на фоне лечения у пациенток обследованных групп**

Период обследования	ММИ	*p*
Основная группа		
До лечения, *n*=35	40,42±5,52	0,0001
Через 3 мес терапии, *n*=35	34,85±6,77	
До лечения, *n*=29	40,03±4,97	0,0001
Через 6 мес терапии, *n*=29	34,89±6,07	
До лечения, *n*=29	40,03±4,97	0,26
Через 12 мес терапии, *n*=29	39,06±6,55	
Группа плацебо		
	M±*m*	*p*
До лечения, *n*=28	39,17±2,8	0,64
Через 3 мес терапии, *n*=28	42,92±6,3	

***Таблица 3*. Динамика изменений уровня серотонина в плазме крови у пациенток обследованных групп**

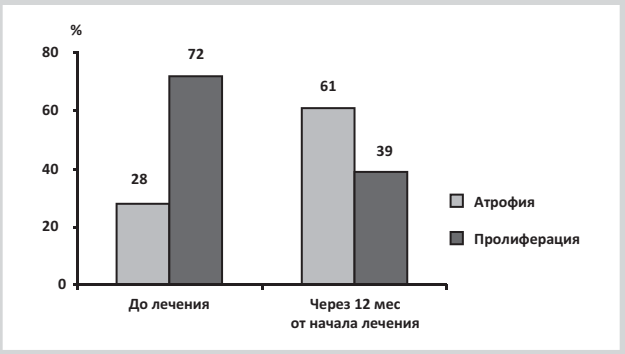
Период обследования	Серотонин, нг/мл	
	Основная группа	*p*
До лечения, *n*=35	116,8±43,5	0,04
Через 3 мес терапии, *n*=35	136,04±71,8	
До лечения, *n*=29	119,3±39,4	0,9
Через 12 мес терапии, *n*=29	115,0±86,2	
	Группа плацебо	*p*
До лечения, *n*=28	119,4±54,9	0,7
Через 3 мес терапии, *n*=28	123,5±35,7	

***Таблица 4*. Динамика изменений уровня дофамина в плазме крови и моче у пациенток обследованных групп**

Период обследования	Дофамин, нг/мл	
	Основная группа	*p*
В плазме крови:		
до лечения, *n*=35	0,063±0,02	0,002
через 3 мес терапии, *n*=35	0,088±0,03	
до лечения, *n*=29	0,060±0,03	0,49
через 12 мес терапии, *n*=29	0,064±0,01	
В плазме крови (*n*=28):	Группа плацебо	*p*
до лечения	0,062±0,02	0,08
через 3 мес терапии	0,074±0,01	
В моче:	Основная группа	*p*
до лечения, *n*=35	129,15±13,14	0,001
через 3 мес терапии, *n*=35	146,80±25,51	
до лечения, *n*=29	125,32±2,64	0,003
через 12 мес терапии, *n*=29	143,25±23,84	
В моче:	Группа плацебо	*p*
до лечения, *n*=28	133,56±21,84	0,62
через 3 мес терапии, *n*=28	135,55±15,31	

***Таблица 5*. Динамика толщины эндометрия (М-эхо) на фоне приема экстракта красного клевера у пациенток обследованных групп**

Период обследования	М-эхо, см	*p*
Основная группа		
До лечения, *n*=35	0,26±0,08	0,3
Через 3 мес терапии, *n*=35	0,25±0,10	
До лечения, *n*=29	0,26±0,06	0,03
Через 12 мес терапии, *n*=29	0,21±0,08	
Группа плацебо		
До лечения, *n*=28	0,33±0,32	0,09
Через 3 мес терапии, *n*=28	0,23±0,13	



Результаты патоморфологического исследования эндометрия (пайпель-биопсия) у пациенток основной группы (*n*=29).

группы плацебо не установлено. Положительную динамику продемонстрировали уровни дофамина в плазме крови и моче **(табл. 4)** в основной группе, что коррелирует с эффективностью терапии в течение 3 и 12 мес. В группе плацебо подобных изменений мы не обнаружили.

При сравнении динамики изменений уровня дофамина плазмы крови в обеих группах достоверных различий не найдено.

Особый интерес представляло изучение влияния ЭКК на соотношение липидов в плазме крови. При изучении динамики уровней холестерина, ЛПВП, ЛПНП достоверных различий не установлено. Однако к 12-му месяцу терапии ЭКК достоверно снизился уровень триглицеридов (p=0,03), что, видимо, является результатом положительного влияния фитоэстрогенов на обмен липидов.

Уровни других биохимических параметров (общего белка, глюкозы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, ферментов печени) не менялись на протяжении всего времени наблюдения.

При анализе данных УЗИ в течение одного года приема экстракта красного клевера **(табл. 5)** выявлено значимое снижение М-эха через 12 мес от начала терапии. При анализе данных УЗИ на фоне приема плацебо достоверного изменения толщины эндометрия не было выявлено.

С учетом данных патоморфологического исследования, отрицательного влияния приема ЭКК на эндометрий выявлено не было **(см. рисунок)**.

Всем больным проводилось маммографическое исследование с определением плотности молочной железы. В результате года наблюдения маммографическая плотность у пациенток основной группы в большинстве случаев не изменялась либо отмечалось ее снижение.

Таким образом, использование препарата, содержащего ЭКК, является эффективным для лечения КС средней степени тяжести. Максимальная эффективность отмечается к 3-му месяцу приема препарата и сохраняется до 6 мес терапии у 76% больных (p<0,01). Однако в 76% случаев эффективность лечения снижается через 12 мес приема ЭКК, что требует увеличения дозы препарата или его замены.

Анализируя результаты нашего исследования, мы предположили возможный механизм действия ЭКК, вероятно, реализующийся через центральные серотонин- и дофаминергические пути с отсутствием воздействия на уровни гонадотропинов и незначительной эстрогенной активностью. По нашему мнению, фитоэстрогены занимают собственную нишу в терапии симптомов КС и не являются конкурентами заместительной гормональной терапии.

Выводы

1. Результаты нашего исследования позволяют заключить, что лечение больных с климактерическим синдромом экстрактом красного клевера является безопасной в отношении развития пролиферативных процессов в молочной железе и эндометрии и не требует добавления гестагенов.

2. Полученные на фоне терапии экстрактом красного клевера дополнительные положительные изменения липидного состава крови в сочетании с отсутствием гепатотоксичности расширяют терапевтические возможности его применения у пациенток с климактерическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Прилепская В.Н., Ледина А.В.* Биоактивные компоненты растений и лечение климактерического синдрома. Акуш и гин 2011; 7: 1: 101—108.
2. *Сметник В.П.* Медицина климактерия. М 2006; 50—67.
3. *Albertazzi P., Steel S.A., Clifford E., Botazzi M.* Attitudes towards and use of dietary supplementation in a sample of postmenopausal women. Climacteric 2002; 5: 4: 374—382.
4. *Beck V., Rohr U., Jungbauer A.* Phytoestrogens derived from red clover: An alternative to estrogen replacement therapy? J Steroid Biochem 2005; 94: 5: 499—518.
5. *Freedman R.R.* Menopausal hot flashes. In: Menopause: biology and pathobiology. Eds. R. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus. San Diego: Academic Press 2000; 215—227.

6. *Green R.A.* Measurement of estrogens effects on the brain using modern imaging techniques. Menopausal Med 1999; 7: 9—12.
7. *Jokinen K., Rautava P., Makinen J.* Experiense of climacteric symptoms among 42—46 and 52—56-year-old women. Maturitas 2003; 46: 199—205.
8. *Ligiins J., Bluck L. J.C., Runswick S., Atkinson C., Coward W.A., Bingham S.A.* Daidzein and genistein content of fruits and nuts. J Nutr Biochem 2000; 11: 326—331.
9. *Morton M.S., Arisaka O., Miyake N., Morgan L.D., Evans B.A.* Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over 40 years of age. J Nutr 2002; 132: 3168—3171.
10. *Pines A.* Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. Climacteric 2011; 14: 535—536.
11. *Stadberg E., Mattsson L.-A., Milsom I.* Factors associated with climacteric symptoms and the use of hormone replacement therapy. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 286—292.
12. *Utian W.H.* The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. Climacteric 1999; 2: 284—286.