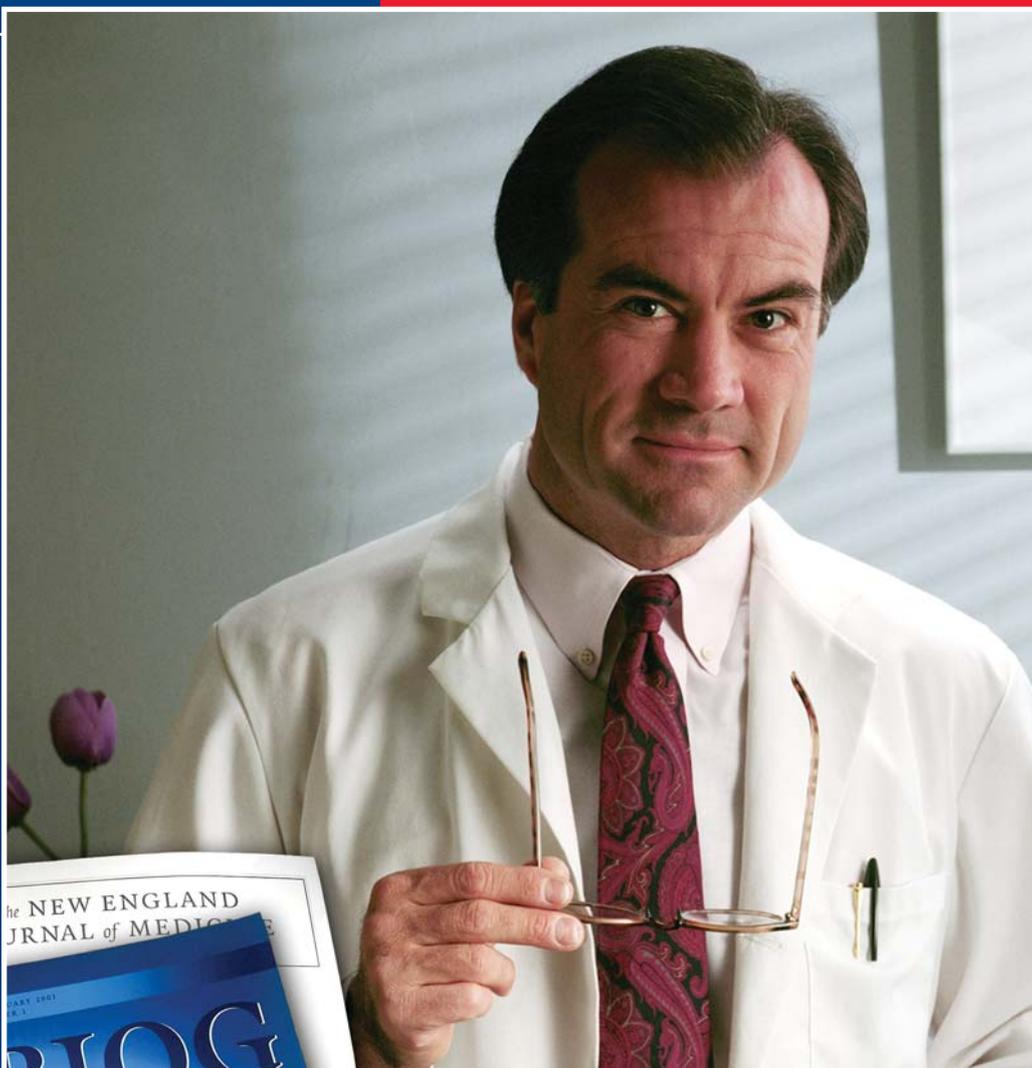




РУССКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕПРИНТ, 2008

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Влияние цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) на метаболизм в костной ткани, состояние слизистой оболочки влагалища и различные параметры анализа крови у женщин в постменопаузе: двойное слепое плацебо-контролируемое и контролируемое конъюгированными эстрогенами исследование

Влияние цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) на метаболизм в костной ткани, состояние слизистой оболочки влагалища и различные параметры анализа крови у женщин в постменопаузе: двойное слепое плацебо–контролируемое и контролируемое конъюгированными эстрогенами исследование

В. Вуттке¹, К. Горков², Д. Сейдлова–Вуттке¹

¹ Университет в Геттингене, Германия

² «Бионорика», Ноймаркт, Германия

Из-за повышенного риска рака молочной железы и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда или инсульт [7–11], перевешивающих доказанную эффективность гормональной терапии (ГТ) в отношении проявлений климакса, ее положительное влияние на метаболизм в костной ткани и состояние слизистой оболочки влагалища [1–6], пациентки все реже соглашаются на этот вид лечения. Поэтому и врачи, и больные стараются найти альтернативные эстрогенам препараты, прием которых позволил бы купировать симптомы менопаузы и поддерживать прочность костной ткани. Такой альтернативой мог бы быть селективный модулятор рецептора эстрогенов, который подавлял бы проявления климакса и оказывал бы положительное влияние на костную ткань; при этом он был бы лишен неблагоприятных эффектов в отношении ткани молочной железы и матки, характерных для эстрогенов [12,13].

В этом плане весьма перспективны препараты растительного происхождения, поскольку есть убедительные данные в пользу того, что использование некоторых травяных экстрактов облегчает симптоматику климактерического синдрома и улучшает метаболизм в костной ткани у женщин постменопаузального возраста. Одним из таких растительных препаратов является вытяжка из корневищ цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*, клопогон кистевидный). Его эффективность доказана результатами нескольких клинических испытаний; их отрицательная сторона – открытый дизайн или отсутствие плацебо–контроля [14–16]. Лишь однажды проводилось двойное слепое плацебо–контролируемое исследование, в ходе которого удалось продемонстрировать эффективность цимицифуги в отношении проявлений климакса по сравнению с плацебо [17]. При этом, однако, удваивали рекомендуемую суточную дозу (что соответствовало 80 мг растительного препарата вместо стандартных 40 мг). В дальнейшем была принята попытка сопоставить эффекты лечения экстрактом цимицифуги BNO 1055 (*Климадинон® Бионорика АГ, Германия*), с одной стороны, и конъюгированными эстрогенами и плацебо, с другой [18]. Эффективность экстракта цимицифуги BNO 1055 и конъюгированных эстрогенов оказалась сравнимой и значительно превосходила таковую плацебо в отношении проявлений климактерического синдрома. Но в отличие от конъюгированных эстрогенов, плацебо и экстракт цимицифуги BNO 1055 не вызывали утолщения эндометрия.

Исследования на доклиническом этапе, проведенные за последние 10 лет, позволили больше узнать об эффек-

тах экстракта цимицифуги. В опытах *in vitro* по связыванию экстракта цимицифуги с рекомбинантными рецепторами эстрогенов (ЭР α и ЭР β) было установлено, что экстракт не связывает ни один из двух эстрогеновых рецепторов. Согласно результатам экспериментов на грызунах экстракт цимицифуги не имеет утеротропного действия [19,20]. На основании этих данных был сделан вывод о том, что экстракты цимицифуги не содержат эстрогеноподобных компонентов, хотя экстракт цимицифуги BNO 1055 замещает радиоактивно меченный 17 β -эстрадиол (E₂) в цитозольных препаратах матки свиньи и эндометрия человека [21]. Следовательно, можно предполагать, что пока неизвестные составляющие экстракта цимицифуги BNO 1055 способны взаимодействовать с пока не выявленным эстроген-связывающим белком.

У крыс экстракт цимицифуги BNO 1055 оказывает благоприятное воздействие на гипоталамус, подавляя пульсирующее высвобождение лютеинизирующего гормона (ЛГ), а возможно – и приливы [22]. Экстракты цимицифуги содержат компоненты, связывающие серотониновые рецепторы, и не исключено, что это и есть механизм, благодаря которому приливы ослабевают [23]. Однако E₂ и экстракт цимицифуги BNO 1055 одинаковым образом модулируют экспрессию в костной ткани двух генов, регулируемых эстрогенами. Эффекты экстракта цимицифуги BNO 1055 и E₂ наблюдали в костной ткани у крыс после удаления яичников, недостаточность которых восполняли обоими препаратами на протяжении 12 недель [19]. Оба препарата тормозили экспрессию генов IGF1 и TRAP [19,22]. Все это указывает на то, что на фоне такого лечения активность остеобластов и остеокластов, повышенная вследствие овариэктомии, восстанавливается до нормальных значений, как у интактных животных. У грызунов, которым вводили E₂ и экстракт цимицифуги BNO 1055, E₂ практически полностью предотвращал более чем 50%-ю потерю минеральной плотности костной ткани метафиза большеберцовой кости, в то время как у крыс, получавших экстракт цимицифуги BNO 1055, этот эффект оказался частичным, но все же значимым при сравнении с контрольной группой [19,24]. Также продемонстрировано **положительное влияние экстракта цимицифуги на уровень маркеров метаболизма костной ткани и минеральную плотность бедренной кости** [25].

Во влагалище E₂ обуславливает пролиферацию эпителия, что способствует выработке бактериями лактата с закислением среды, не допуская тем самым восходящего бактериального инфицирования матки. Тот же самый

эффект, хотя и слабовыраженный, можно наблюдать у женщин, принимающих экстракт цимицифуги. В опытах на крысах с удаленными яичниками показано наличие умеренного вагинотропного действия у экстракта цимицифуги BNO 1055 [22]. Эстрогены повышают активность системы свертывания крови, что может спровоцировать тромбозомболию. О наличии таких побочных эффектов у цимицифуги информации нет.

С учетом благоприятного влияния экстракта цимицифуги BNO 1055, а также отсутствия у него эстрогеноподобного действия в отношении матки и эндометрия можно предположить, что этот экстракт обладает органной селективностью [19,22], хотя ее механизмы пока не изучены. Эта активность не опосредована ни одним из двух описанных эстрогеновых рецепторов, но, возможно, связана со стимуляцией их активизирующих и/или подавляющих посредников.

Определенные опасения вызывает предполагаемая гепатотоксичность препаратов цимицифуги, поскольку сообщается о развитии острой печеночной недостаточности, ассоциированной с применением этой растительной добавки [26]. Вопрос о гепатотоксичности интенсивно обсуждался на последнем симпозиуме Национального центра нетрадиционной и альтернативной медицины/Национальных институтов здоровья (http://nccam.nih.gov/news/pastmeetings/blackcohoosh_mtgsum.htm), и было выдвинуто предложение соблюдать необходимые параметры безопасности в ходе проведения клинических исследований. Таким образом, анализируя влияние спиртового экстракта цимицифуги BNO 1055 на проявления климактерического синдрома, также необходимо обращать внимание на параметры анализа крови, которые могли бы указывать на гепатотоксичность. Учитывая скудность информации, касающейся эффектов цимицифуги в отношении остеопороза и состояния слизистой влагалища, а также недостаточность сведений по действию цимицифуги на содержание липидов в крови или факторов гемостаза, ниже будут представлены и эти данные по пациенткам.

Методы

Первичные конечные точки этого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования описаны ранее [18]. Вторичной задачей приводимой работы являлось сравнительное изучение влияния экстракта цимицифуги BNO 1055 на уровень маркеров метаболизма костной ткани, менопаузального гормона, связывающего половые гормоны глобулина (ГСПГ) и липидов, а также на цитологию эпителия влагалища и результаты стандартных лабораторных анализов относительно конъюгированных эстрогенов и плацебо.

Дизайн исследования

Описание методов рандомизированного двойного слепого сравнения экстракта цимицифуги BNO 1055 с конъюгированными эстрогенами и плацебо приведено в ранних работах [18]. Ниже представлены сокращенные методы, а основной акцент сделан на специфических показателях, которые упоминались выше.

Исследование проводилось в период с 1998 по 2000 г. в 13 исследовательских центрах Чехии в соответствии с положениями Хельсинкской Декларации и Правилами надлежащей клинической практики ICH-GCP. Объем выборки (по 30 женщин в постменопаузе на каждую группу лечения) формировали в зависимости от показателя клинически достоверных различий по первичной конечной точке – ослаблению симптоматики климактерического синдрома, которую определяли по первой версии рейтинговой шкалы постменопаузы [27].

Сбалансированность всех трех групп лечения обеспечивалась перестановочной блоковой рандомизацией [28]. Продолжительность лечения составила 12 недель. Медицинские осмотры и лабораторные анализы крови проводили за 2 недели до начала основных испытаний (в момент старта подготовительной фазы), на 0 неделе (исходно), а затем через 4, 8 и 12 недель.

Перед проведением всех медицинских измерений, связанных с исследованием, всех пациенток информировали в устной или печатной форме о целях исследования, его особенностях, сопряженном риске и преимуществах, длительности лечения и его альтернативах, после чего испытуемые давали добровольное информирование согласие в письменном виде.

Критерии включения и исключения

Критериями включения являлись: наличие менопаузы; возраст от 40 до 60 лет; срок с момента последних менструаций не менее 6 месяцев; индекс массы тела ≤ 30 кг/м²; концентрация постменопаузального уровня гормонов (E_2) ≤ 40 пг/мл и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 25 мМЕ/мл в начале подготовительного периода (неделя -2) и на исходном этапе (неделя 0); по меньшей мере, 3 эпизода приливов в сутки в ходе подготовительного периода (согласно записям в дневниках); сумма баллов по первым шести пунктам рейтинговой шкалы менопаузы (MRS) $\geq 1,7$ на неделе -2 и 0, количество баллов по первому пункту шкалы MRS (приливы) $\geq 0,3$ на неделе -2 и 0. Критерии исключения перечислены в таблице 1.

Исследуемые препараты

Исследуемые препараты представляли собой твердые желатиновые капсулы со стеаратом магния и лактозой в качестве наполнителя. Все капсулы имели одинаковый размер, форму, вес, внешний вид и вкус. Суточная доза равнялась двум капсулам. Женщины из первой группы получали препарат с лиофилизированной водно-спиртовой (58% объема) вытяжкой BNO 1055 из корневищ *Cimicifuga racemosa* (цимицифуга; Климадинон, Bionorica AG, Ноймаркт, Германия). Каждая капсула (серийный номер 805005) содержала 1,66–2,86 мг нативного экстракта, что соответствовало 20 мг растительного препарата.

Пациентки второй группы принимали суточную дозу из двух капсул, в состав которых входило по 0,3 мг конъюгированных эстрогенов. Эти капсулы (серийный номер 71011210) представляли собой эстрофеминал (Heinrich Mack Nachf., иллертиссен, Германия), включающий эстрон (75–85%), эквилин (6–15%), эквиленин (до 4%), эстра-

диол–17 α , 17 α –дигидроэквилин и 17 α –дигидроэквиленин (2–8%). В третьей группе использовали капсулы с плацебо (серийный номер 805001).

После завершения подготовительного этапа длительностью 2 недели испытуемые начинали принимать изучаемый препарат (день 0). Их подвергали рандомизации, а затем выдавали первую упаковку лекарственного средства. Запакованные и помеченные индивидуальные контейнеры с 70 капсулами распределяли на неделю 0 (на недели 1–4), 4 (на недели 5–8) и 8 (на недели 9–12).

Изучаемые препараты изготавливали в соответствии со стандартами качественного производства GMP. Сертификаты анализов, проводимых до и в процессе исследования, а также описания изучаемых препаратов были подшиты к остальной документации.

Исследуемые параметры

Для определения уровня маркеров метаболизма костной ткани – щелочной фосфатазы костной ткани, (ЩФКТ) как критерия остеогенеза, и С–концевых телопептидов

Таблица 1. Критерии исключения

- Овуляторные или ановуляторные циклы в течение подготовительного этапа исследования (признаком которых являются влагалищные кровотечения, уровень E₂>40 пг/мл и ФСГ<25 мМЕ/мл)
- Индекс массы тела >30 кг/м² (изначально не рассматривался как критерий исключения, но затем такие женщины были исключены из испытаний вследствие повышенного риска гипертрофии эндометрия и меньшей вероятности развития остеопороза по причине выработки эстрогенов в жировой ткани; все это объединяло таких пациенток в отдельную подгруппу, и их распределение между когортами лечения было бы неравномерным)
- Гистерэктомия в анамнезе
- Отсутствие ответа на терапию эстрогенами в прошлом
- Любые противопоказания к лечению эстрогенами или прогестинами
- Генитальные кровотечения неясного генеза
- Подозрение на эстроген–зависимую карциному молочной железы и/или эндометрия (или верифицированный диагноз)
- Толщина эндометрия >5 мм
- Эндометриоз
- Тромбоэмболии в анамнезе и на момент обследования
- Флебиты
- Острая или хроническая печеночная недостаточность
- Нарушение метаболизма желчных пигментов
- Сахарный диабет
- Серповидно–клеточная анемия
- Клинически значимая гипертриглицеридемия или гиперхолестеринемия
- Перенесенный инфаркт миокарда
- Опухоли половых органов
- Выраженная варикозная болезнь вен
- Доказанная гиперчувствительность к изучаемым препаратам или их компонентам
- Сопутствующее лечение эстрогенами
- Сопутствующее лечение психотропными препаратами, антидепрессантами и успокоительными средствами, прием снотворных
- Неудовлетворительное общее состояние, алкогольная и/или наркотическая зависимость

коллагена I типа (CrossLaps), как критерия резорбции костной ткани – эстрадиола 17 β (иммунореактивного), ЛГ, ФСГ и SHBG, а также параметров жирового обмена (общий холестерин, липопротеиды высокой плотности/ЛВП, липопротеиды низкой плотности/ЛНП, триглицериды) исходно и на 4, 8 и 12–й неделях утром натощак у испытуемых брали анализы крови. Поскольку концентрации E₂ и ФСГ являлись основными критерием включения, их дополнительно измеряли за 2 недели до начала основной фазы (неделя –2). Содержание гормонов и CrossLaps анализировали на приборе ELECSYS System (Roche–Diagnostics, Мангейм, Германия), уровень ЩФКТ – с помощью ферментного метода (Hitachi/Roche–Diagnostics, Мангейм, Германия), а показатели жирового обмена – с помощью цветных ферментных тестов. Спецификации исследований представлены в таблице 2.

Исходно (неделя 0) и через 12 недель устанавливали степень зрелости эпителия влагалища (как меру влияния эстрогенов) с использованием т.н. индекса зрелости [29]. Для этого специальной щеточкой делали соскоб клеток эпителия влагалища, наносили их мазком на предметное стекло микроскопа, сразу же фиксировали и окрашивали по Папаниколау. Для определения индекса зрелости подсчитывали процентное соотношение парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток (на 500 клеток).

Исходно и после завершения лечения оценивали стандартные лабораторные показатели безопасности (креатинин, мочевины, мочевиная кислота, общий белок, натрий, калий, кальций, железо, общий билирубин, АСТ, АЛТ, γ –ГТ, ЩФ, глюкоза) и проводили развернутый анализ крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, формула крови, гемоглобин, гематокрит). В эти же сроки проверяли состояние свертывающей системы крови по активированному тромбопластиновому времени (в секундах) и тромбопластиновому времени (в виде международного нормализованного отношения – INR). В ходе каждого медицинского осмотра определяли уровень АД, частоту сердечных сокращений (в положении сидя/стоя) и массу тела.

Методы статистики

Переменные вычисляли как разницу между исходными и конечными значениями. Множественное сравнение каждой переменной между группами лечения осуществляли путем анализа ковариации (ANCOVA). Исходные показатели и центральная разность были включены в модель ANCOVA в качестве ковариации. Изменение численности пула поверхностных клеток (по результатам цитологии эпителия влагалища) оценивали с помощью обобщенного рангового критерия Вилкоксона. Статистически значимой считалась величина коэффициента p , меньше или равная 0,05. Статистическую обработку результатов выполняли в программе SAS (версия 8.2).

Результаты

Пациенты

Рандомизации подверглись 97 пациенток. Анализ в этой группе проводили в соответствии с принципом назначенного лечения (ИТТ). Двое испытуемых были преждевре-

менно исключены из исследования вследствие отказа подписывать на исходном этапе бланк добровольного информированного согласия, их дальнейшая судьба не прослеживалась. Всего в результате нарушений протокола исследования из анализа по ИТТ выбыло 33 женщины: у 5 эпизоды приливов возникали в процессе подготовительного периода реже, чем 3 раза в сутки; в 16 случаях отсутствовали явные проявления постменопаузы (продолжение овуляторных или ановуляторных циклов на протяжении подготовительного периода, признаком которых являлись влагалищные кровотечения, уровень $E_2 > 40$ пг/мл и/или $ФСГ < 25$ мЕ/мл). По причинам, указанным в таблице 1, были исключены 12 женщин с избыточным весом (индекс массы тела > 30 кг/м²). В протокольный анализ включили 62 пациентки (экстракт цимицифуги BNO 1055, n=20; конъюгированные эстрогены, n=22; плацебо, n=20). Исходные характеристики эти испытуемых – возраст, рост, вес, концентрации гормонов, содержание маркеров остеогенеза и резорбции костной ткани – оказались сопоставимы во всех трех группах (табл. 3). Подсчет использованных капсул показал, что степень комплаентности больных (*compliance*) была высока во всех трех группах.

Гормоны и ГСПГ

В группе получавших конъюгированные эстрогены содержание иммунореактивного E_2 через 4, 8 и 12 недель заметно превышает аналогичные показатели по сравнению с группой плацебо. В отношении экстракта цимицифу-

ги BNO 1055 такой эффект отсутствовал (рис. 1). Разница в содержании иммунореактивного E_2 между группой плацебо и группой экстракта цимицифуги BNO 1055 была статистически незначимой. Влияние проводимого лечения на концентрацию ФСГ в крови проиллюстрировано на рисунке 2. Во все три момента времени конъюгированные эстрогены ощутимо снижали уровень ФСГ, но не ЛГ (данные не представлены). Экстракт цимицифуги не оказывал заметного воздействия на титры обоих гормонов. Из-за небольшого количества предоставленной сыворотки измерить содержание ГСПГ удалось только у 16 женщин I группы, 20 женщин II группы и 15 женщин III группы, получавших в конце основного периода лечение экстрактом цимицифуги BNO 1055, конъюгированными эстрогенами и плацебо, соответственно. На фоне терапии экстрактом цимицифуги BNO 1055 и плацебо наблюдалось уменьшение этого показателя, в то время как конъюгированные эстрогены значительно повышали концентрацию ГСПГ (рис. 3).

Маркеры метаболизма костной ткани

Анализ сывороточных маркеров метаболизма костной ткани у женщин в постменопаузе выявил терапевтическую выгоду экстракта цимицифуги BNO 1055 и конъюгированных эстрогенов. В случае плацебо уровень достоверного маркера резорбции костной ткани – продукта C-концевой деградации коллагена-1 α 1 костной ткани (т.е. CrossLaps) – нарастает незначительно, но статистически недостовер-

Таблица 2. Параметры анализов крови

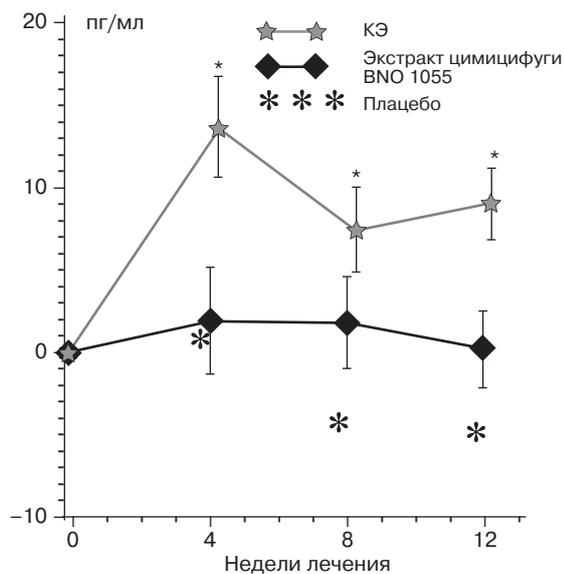
Параметр анализа/переменная	E_2 (пг/мл)	ФСГ (мМЕ/мл)	ЛГ (мМЕ/мл)	ГСПГ (нмоль/л)	ЩФКТ (Ед/л)	CrossLaps (нг/мл)	Холестерин (мг/дл)	ЛПВП (мг/дл)	ЛПНП (мг/дл)	Триглицериды (мг/дл)
Чувствительность	<5	<0,1	0,3	0,35	0,01	0,01	3	3	3	4
Коэффициент вариации	<5%	<5%	<5%	<4%	<1%	<7%	<3%	<2%	<2%	<3%

Таблица 3. Демографические характеристики

	Экстракт цимицифуги BNO 1055	Конъюгированные эстрогены	Плацебо
Возраст, лет			
Среднее \pm CO	52,25	$\pm 3,19$	52,32
Медиана (n)	52,50	20	52,00
Масса, кг			
Среднее \pm CO	67,00	$\pm 8,05$	67,86
Медиана (n)	67,50		69,00
Рост, см			
Среднее \pm CO	164,20	$\pm 6,57$	167,00
Медиана (n)	165,50		167,00
E_2, пг/мл			
Среднее \pm CO	19,45	$\pm 10,05$	17,04
Медиана (n)	20,00		19,07
ФСГ, мМЕ/мл			
Среднее \pm CO	83,92	$\pm 33,47$	80,97
Медиана (n)	79,90		82,79
ЩФКТ, Ед/л			
Среднее \pm CO	54,8	$\pm 14,34$	52,85
Медиана (n)	56,00	20	54,50
CrossLaps, нг/мл			
Среднее \pm CO	0,25	$\pm 0,20$	0,24
Медиана (n)	0,22	17	0,24
ЩФ – щелочная фосфатаза			

Анализ гормонального профиля: эстрадиол

Отклонения от исходных значений



* $p < 0,05$ по сравнению с плацебо. КЭ – конъюгированные эстрогены
 Рис. 1. На фоне лечения конъюгированными эстрогенами в трех моментах времени наблюдается повышение титров E2 по сравнению с плацебо и экстракт цимицифуги BNO 1055. Представлены средние значения величин с поправкой на исходные, центральная разность и стандартные ошибки среднего

но. На фоне лечения экстрактом цимицифуги BNO 1055 содержание CrossLaps остается стабильным, а применение конъюгированных эстрогенов приводит к резкому снижению его концентрации через 4 и 12 недель (рис. 4).

Через 4 недели титр ЩФКТ, представляющей собой метаболический маркер остеогенеза, заметно увеличивается в группе получавших конъюгированные эстрогены по сравнению с плацебо, но через 8 и 12 недель этот эффект исчезает. Терапия экстрактом цимицифуги BNO 1055 обуславливает достоверный рост уровня ЩФКТ через 12 недель относительно плацебо (рис. 5).

Цитология эпителия влагалища

Если на фоне приема конъюгированных эстрогенов численность пула поверхностных клеток значительно увеличивается по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$), то лечение экстрактом цимицифуги BNO 1055 сопряжено с минимальным нарастанием этого показателя до почти достоверной разницы по сравнению с плацебо ($p = 0,0542$). В случае плацебо наблюдалось прогрессирующее снижение численности пула поверхностных клеток по сравнению с исходными показателями (рис. 6).

Метаболизм липидов

Экстракт цимицифуги BNO 1055 и конъюгированные эстрогены не оказывали заметного влияния на концентрацию холестерина в сыворотке крови (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП).

Таблица 4. Изменения параметров общего и биохимического анализов крови в ходе исследования (неделя 0 – неделя 12)

Параметры	Плацебо	Экстракт цимицифуги BNO 1055	Конъюгированные эстрогены
Общий анализ крови			
Тромбоциты, $10^{10}/л$	29,50±118,16	-3,60±41,32	3,27±44,48
Лейкоциты, $10^{10}/л$	0,13±2,10	0,16±1,29	-0,44±1,39
Эритроциты, $10^7/л$	-0,11±0,31	-0,12±0,35	-0,08±0,31
Гемоглобин, г/л	-5,40±12,21	-3,92±6,26	-3,00±6,70
Гематокрит, %	-1,20±3,05	-1,18±2,71	-0,85±2,29
Базофилы, %	-0,07±0,37	0,04±0,61	0,03±0,50
Эозинофилы, %	-0,48±1,84	-0,36±1,74	0,42±1,86
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,07±0,75	0,03±2,04	-0,58±1,73
Сегментоядерные нейтрофилы, %	0,47±13,45	0,48±10,69	3,00±6,54
Лимфоциты, %	1,27±12,07	0,14±11,08	-1,84±8,37
Моноциты, %	-0,11±3,38	0,00±2,28	-0,21±2,53
Биохимический анализ крови			
Глюкоза, моль/л	0,32±1,21	0,15±0,94	0,07±0,70
Мочевина, ммоль/л	-0,14±1,12	-0,19±1,43	0,12±1,07
Креатинин, мкмоль/л	1,46±11,23	0,89±11,88	0,88±10,59
Мочевая кислота, мкмоль/л	-41,71±63,94	4,00±38,12	9,32±67,98
Общий билирубин, мкмоль/дл	-0,11±0,5	0,10±0,36	-0,15±0,39
Общий белок, г/л	0,71±4,71	-2,38±4,38	-0,15±3,88
Железо, мкмоль/л	0,34±5,75	0,37±6,05	-4,37±9,66
АСТ, nkat/л	-52,00±131,29	135,00±259,73	0,91±115,118
АЛТ, nkat/л	-83,00±174,06	-165,50±240,67	-23,18±301,05
γ -ГТ, nkat/л	-58,42±309,47	-65,50±170,52	34,29±290,44
ЩФ, nkat/л	53,16±444,12	19,50±225,12	30,00±188,30
Натрий, ммоль/л	1,34±4,39	1,64±3,46	0,16±3,17
Калий, моль/л	-0,03±0,33	0,25±0,50	-0,05±0,44
Кальций, ммоль/л	-0,01±0,17	0,02±0,17	-0,03±0,18
Тромбопластиновое время, сек	-0,29±3,24	-0,58±5,25	-1,53±7,61
Тромбопластиновое время, INR	-0,01±0,15	-0,02±0,08	-0,4±0,20

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение

В отличие от плацебо у женщин, получавших конъюгированные эстрогены и экстракт цимицифуги BNO 1055, уровень триглицеридов в сыворотке крови был резко повышен (рис. 7).

Подробные результаты клинического и биохимического анализов крови приводятся в таблице 4. Согласно полученным данным, проводимое лечение не имело выражен-

ного системного действия. В частности, ни один из трех препаратов не повлиял на состояние свертывающей системы крови (т.е. на значения показателей активированного тромбопластинового времени в секундах и тромбопластинового времени в виде INR). Уровень печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, γ -ГТ) также оставался стабильным, в случае применения экстракта цимицифуги BNO 1055 имела место тенденция к понижению их концентрации.

Артериальное давление и частота сердечных сокращений

Клинически значимых эффектов проводимой терапии в отношении артериального давления и частоты сердечных сокращений в положении сидя и стоя выявлено не было. В группе плацебо у 1 пациентки возникло головокружение. Головокружение, головные боли и гипертензия, появившиеся у одной из испытуемых группы принимавших экстракт цимицифуги BNO 1055, были отнесены за счет побочного действия лекарственного препарата. И в том, и в другом случае артериальное давление и частота сердечных сокращений оставались постоянными.

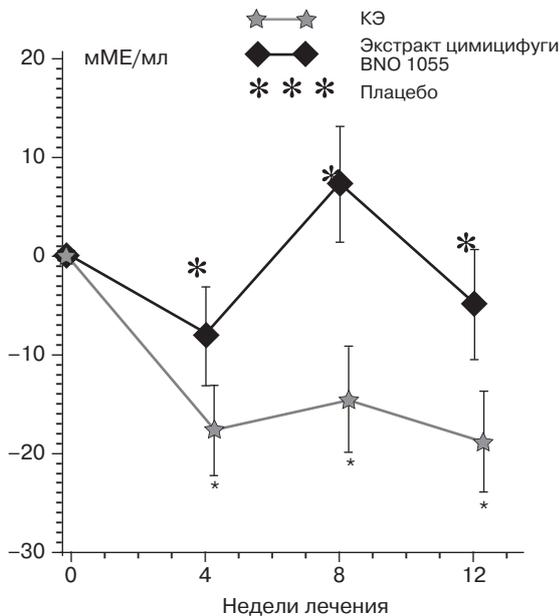
По прошествии 12 недель лечения средняя масса тела достоверно не изменялась.

Обсуждение

В ходе проведения этого исследования, дизайн которого был разработан с целью изучить терапевтическую эффективность препарата экстракта цимицифуги BNO 1055 в отношении проявлений климакса, оценивали вторичные параметры. Благоприятные исходы по первичному параметру оказались сопоставимы с эффектами конъюгированных эстрогенов и лучше результатов в группе плаце-

Анализ гормонального профиля: ФСГ

Отклонения от исходных значений

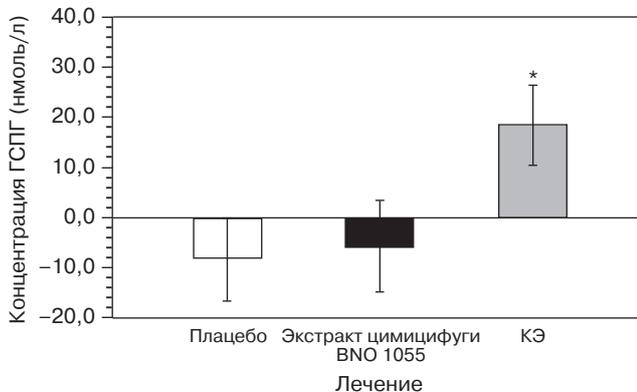


* $p < 0,05$ по сравнению с плацебо. КЭ – конъюгированные эстрогены

Рис. 2. На фоне лечения конъюгированными эстрогенами в трех моментах времени наблюдается снижение сывороточных титров ФСГ по сравнению с плацебо и экстракт цимицифуги BNO 1055. Представлены средние значения величин с поправкой на исходные, центральная разность и стандартные ошибки среднего

Анализ содержания глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ)

Отклонения от исходных значений
Неделя 12

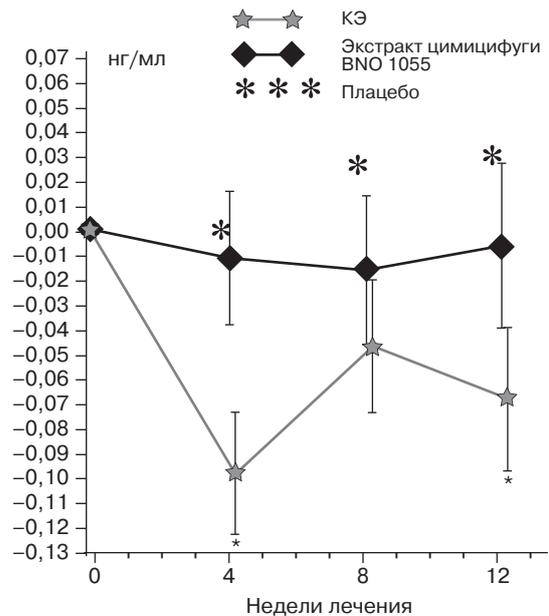


* $p < 0,05$ по сравнению с плацебо и цимицифуга BNO 1055. КЭ – конъюгированные эстрогены

Рис. 3. По сравнению с плацебо и экстракт цимицифуги BNO 1055 сывороточная концентрация ГСПГ у женщин, получавших конъюгированные эстрогены, достоверно выше. Представлены средние значения величин с поправкой на исходные, центральная разность и стандартные ошибки среднего

Метаболизм костной ткани: CrossLaps

Отклонения от исходных значений



* $p < 0,05$ по сравнению с плацебо. КЭ – конъюгированные эстрогены

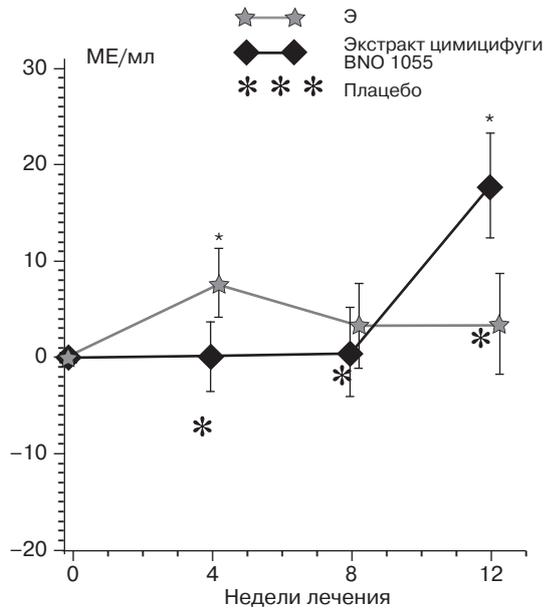
Рис. 4. На фоне лечения конъюгированными эстрогенами наблюдается достоверное снижение сывороточных титров CrossLaps. Представлены средние значения величин с поправкой на исходные, центральная разность и стандартные ошибки среднего

бо [18]. Тем более удивительным стал факт явной эффективности лечения несмотря на то, что проводимое исследование было небольшим и достаточно краткосрочным. По результатам более ранних экспериментов по использованию другого экстракта цимицифуги [30] и опытов на животных с применением препарата экстракта цимицифуги

ги BNO 1055 [22] выявлено статистически достоверное снижение концентрации ЛГ на фоне проводимой терапии. Следовательно, регрессия симптоматики климактерического синдрома может быть опосредована на уровне гипоталамуса, в частности, серотонинергическим действием вытяжек экстракта цимицифуги [23]. В ходе настоящего исследования не удалось пронаблюдать супрессивный эффект экстракта цимицифуги BNO 1055 в отношении ЛГ, однако и конъюгированные эстрогены были лишены способности тормозить высвобождение ЛГ из гипофиза в течение всего периода проведения испытаний. У женщин в постменопаузе эстрогены уменьшают сывороточную концентрацию ФСГ во все три момента времени, а для экстракта цимицифуги BNO 1055 этот эффект не характерен. Известно, что пульсирующий выброс гонадотропин-рилизинг-гормона – один из факторов патогенеза приливов [31], причем активность этого гормона селективно модулируют гипофизарные ЛГ или ФСГ [32]. Не исключено, что именно это лежит в основе механизма, благодаря которому эстрогены способствуют снижению частоты приливов, а серотонинергические [23] и допаминергические [21] эффекты цимицифуги могут опосредовать другие, еще не описанные механизмы.

Повышение титров иммунореактивного E₂ на фоне приема конъюгированных эстрогенов в процессе их метаболизма вполне прогнозируемо, поскольку антисыворотка, используемая для определения E₂, дает перекрестные реакции с эквин-конъюгированными эстрогенами или их метаболитами. В случае экстракта цимицифуги BNO 1055 уровень иммунореактивного E₂ остается постоянным, свидетельствуя тем самым о том, что этот растительный препарат не содержит эстрогеноподобных соединений с иммуносупрессивными свойствами. В опытах *in vitro* продемонстрировано, что компоненты этой вытяжки цимицифуги не взаимодействуют с рекомбинантными человеческими белками рецепторов эстрогенов α и β [21]. Однако умеренное снижение концентрации ФСГ, зарегистрированное на начальном этапе лечения и сходное с эффектом

**Метаболизм костной ткани:
щелочная фосфатаза костной ткани**
Отклонения от исходных значений



*p<0,05 по сравнению с плацебо. КЭ – конъюгированные эстрогены

Рис. 5. На фоне приема плацебо сывороточные титры ЩФКТ остаются стабильными, в то время как лечение экстрактом цимицифуги BNO 1055 обуславливает достоверное повышение значения этого показателя через 12 недель по сравнению с плацебо и конъюгированными эстрогенами. Представлены средние значения величин с поправкой на исходные, центральная разность и стандартные ошибки среднего

Цитология эпителия влагалища

Отклонения от исходных значений

Изменение количества клеток
Парабазальные Поверхностные

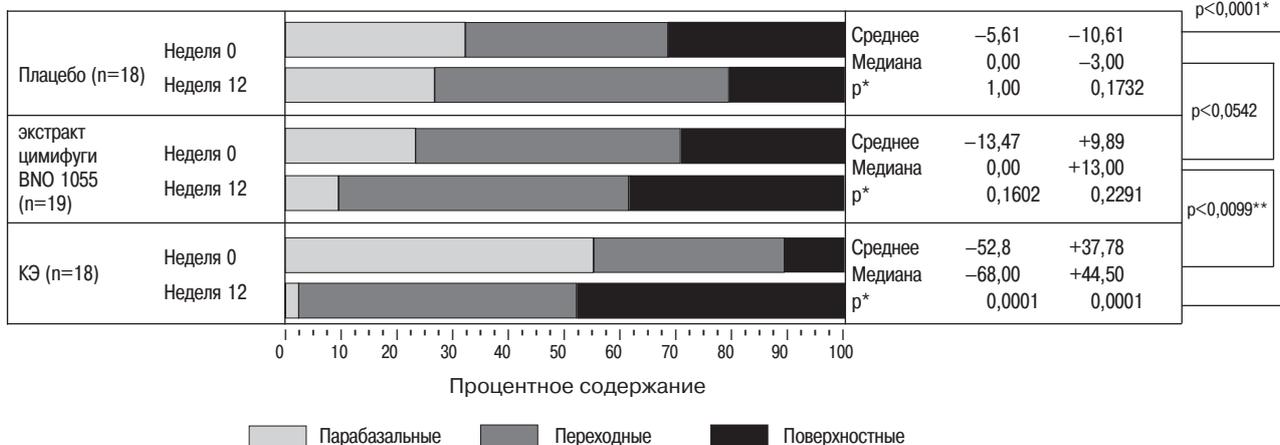


Рис. 6. На фоне лечения конъюгированными эстрогенами происходит достоверное увеличение численности пула поверхностных клеток по сравнению с плацебо и экстрактом цимицифуги BNO 1055. Через 12 недель от начала приема экстракта цимицифуги BNO 1055 численность этого пула клеток несколько возрастает до почти достоверной разницы по сравнению с плацебо. В случае плацебо количество поверхностных клеток через 12 недель продолжало сокращаться. Представлены значения P (обобщенного рангового критерия Вилкоксона) в сравнении с плацебо (*) и экстрактом цимицифуги BNO 1055 (**). КЭ – конъюгированные эстрогены

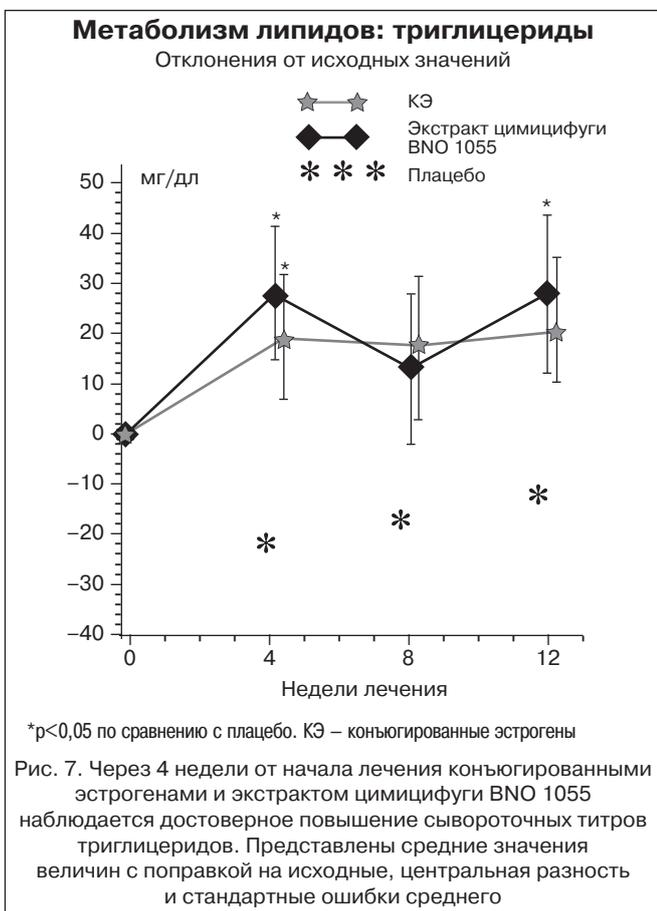
конъюгированных эстрогенов, позволяет предположить, что экстракт цимицифуги BNO 1055 может действовать аналогично эстрогенам, но через E_2 -связывающие белки (а не ЭР α и ЭР β), обнаруживаемые в эндометрии свиней и человека [21].

Как и ожидалось, содержание ГСПГ значительно повышается на фоне лечения конъюгированными эстрогенами по сравнению с плацебо, а у женщин, принимавших экстракт цимицифуги BNO 1055, этот эффект отсутствует. Кроме того, в группе получавших растительный препарат прослеживается отчетливая тенденция к уменьшению сывороточного уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, γ -ГТ), а лечение конъюгированными эстрогенами не вызывает таких последствий. В совокупности эти данные указывают на то, что в процессе лечения экстрактом цимицифуги BNO 1055 функции печени и, в частности, обменные процессы, имеющие место в ее паренхиме, не страдают.

Влияние экстракта цимицифуги BNO 1055 в отношении маркеров метаболизма костной ткани характеризуется анаболическим действием. Остеобласты и остеокласты, отвечающие за образование и резорбцию костной ткани, чувствительны к эстрогенам [33–35]. У женщин, находящихся в репродуктивной фазе цикла или получающих заместительную гормональную терапию эстрогенами, активность клеток обоих типов сбалансирована: остеокласты разрушают костную ткань, а остеобласты способствуют остеогенезу. Механизмы, лежащие в основе метаболизма костной ткани и развития остеопороза из-за недостатка эстрогенов, изучались весьма активно, причем установлено, что у животных после овариэктомии и женщин в постменопаузе активность как остеобластов, так и остеокластов возрастает, однако преобладают функции

резорбтивных остеокластов, а это влечет за собой снижение минеральной плотности костей и остеопороз [36]. Таким образом, содержание маркеров активности остеобластов и остеокластов у женщин в постменопаузе и у крыс после удаления яичников увеличивается. Эстрогены способны компенсировать этот дефект и уменьшить тем самым значения суррогатных показателей. Ранее доказана терапевтическая выгода применения экстрактов цимицифуги в отношении маркеров костной ткани в крови и моче, а также минеральной плотности костей у крыс после овариэктомии [19,25], а результаты настоящего исследования подтверждают наличие аналогичного эффекта у женщин в постменопаузе. Препарат цимицифуги BNO 1055 оказывает явное положительное влияние на суррогатные показатели метаболизма костной ткани. Так, критерием остеогенеза (т.е. активности остеобластов) служит ЩФКТ. По сравнению с плацебо и конъюгированными эстрогенами экстракт цимицифуги BNO 1055 резко повышает концентрацию ЩФКТ, отражая тем самым усиление активности остеобластов, которое происходит в первые 4 недели от начала терапии и становится статистически значимым к 12-й неделе. Насколько нам известно, это первое свидетельство в пользу существования у растительных препаратов способности индуцировать остеогенез. Степень резорбции костной ткани, опосредованной остеокластами, оценивают по сывороточной концентрации С-концевых продуктов метаболизма коллагена $1\ \alpha\ 1$, специфичного для костной ткани (т.н. CrossLaps). В группе плацебо содержание CrossLaps незначительно нарастает, в то время как прием конъюгированных эстрогенов ассоциируется с заметным уменьшением содержания CrossLaps по сравнению с плацебо, иллюстрируя тем самым хорошо известное антирезорбтивное действие эстрогенов в отношении костной ткани. В группе получавших экстракт цимицифуги BNO 1055 уровень CrossLaps оказался промежуточным (т.е. между значениями показателя в группе плацебо и в группе принимавших эстрогены), что также может указывать на незначительное снижение активности остеокластов с возможным положительным влиянием на минеральную плотность костей. Непродолжительный период лечения (12 недель) недостаточен для того, чтобы анализировать минеральную плотность костей, но из опытов на крысах известно, что эффекты в отношении суррогатных показателей метаболизма костной ткани отражают и состояние минеральной плотности костей [19,25]. Чтобы окончательно подтвердить эти предположения, необходимо провести более длительные исследования в объемной выборке больных с вычислением минеральной плотности костей.

У женщин в постменопаузе, которые не принимают конъюгированных эстрогенов, в эпителии влагалища преобладают парабазальные клетки, а у пациенток, получающих эстрогены – поверхностные клетки [29]. Поскольку в процессе настоящего исследования не были использованы никакие другие эстрогены, скорее всего, сдвиг «индекса зрелости» в пользу промежуточных и поверхностных клеток обуславливает именно изучаемый препарат. Активируя слизистую оболочку влагалища, эстрогены вызывают увеличение численности пула поверхностных клеток. Этот эффект эстрогенов хорошо известен, благодаря ему происходит снижение рН, что препятствует вос-



ходящему бактериальному инфицированию. При половом возбуждении эстрогены улучшают смазку. Влияние экстракта цимицифуги BNO 1055 выражено в меньшей степени относительно конъюгированных эстрогенов, тем не менее на фоне его применения численность пула поверхностных клеток также нарастала в масштабах, близких к статистически достоверным по сравнению с плацебо. Описанный эффект ассоциирован с явным уменьшением ощущения сухости во влагалище и сообщался ранее [18]. Аналогичные результаты были получены и в ходе некоторых (но не во всех) более ранних клинических исследованиях других препаратов цимицифуги [14,17]. Их можно наблюдать только у женщин в постменопаузе длительностью, по меньшей мере, 6 месяцев, не принимавших ранее никаких эстрогенов. Это может объяснить, почему в процессе некоторых клинических испытаний экстрактов цимицифуги с привлечением женщин в перименопаузальном периоде (когда уровень эндогенного эстрадиола еще продолжает колебаться) такое благоприятное влияние на цитологию эпителия влагалища отмечено не было [16].

У крыс с удаленными яичниками эстрогены резко снижают титры холестерина, ЛПВП и ЛПНП [37]. То же самое происходит у женщин, находящихся на гормональной терапии [38]. Однако по результатам настоящего исследования такой эффект не выявлен. Ни конъюгированные эстрогены, ни экстракт цимицифуги BNO 1055 не затрагивали концентрацию холестерина, ЛПВП или ЛПНП. На фоне приема конъюгированных эстрогенов в некоторых случаях повышается содержание триглицеридов, что также было продемонстрировано в настоящем исследовании. Это не было связано, например, с поступлением триглицеридов с пищей, поскольку все анализы крови брались натощак. Нарастание уровня триглицеридов, по всей вероятности, отражает подъем титров липопротеинов очень низкой плотности, ассоциированных с риском атеросклероза. Но эстрогены обладают липолитическим и антилипотропным действием [39], и то же самое может быть справедливо в отношении экстрактов цимицифуги [19].

Терапия конъюгированными эстрогенами и экстрактом цимицифуги BNO 1055 не имела системного эффекта, что проявлялось в стабильном уровне показателей гемограммы, клинического и биохимического анализов крови, факторов свертывающей системы, а также постоянной величиной артериального давления и частоты сердечных сокращений, массой тела. Следует подчеркнуть, что оба вида лечения никак не повлияли на гемостаз. Ранее сообщалось о случае возникновения острой печеночной недостаточности на фоне применения цимицифуги, поэтому при проведении настоящего исследования отдельное внимание уделялось определению концентрации печеночных ферментов. Зарегистрировано незначительное снижение титров АСТ, АЛТ и γ -ГТ, что не доказывает наличия у экстракта цимицифуги BNO 1055 гепатотоксических свойств. Препарат хорошо переносился и не вызывал значимых (по сравнению с плацебо) побочных эффектов.

Некоторые аспекты клинического действия экстракта цимицифуги BNO 1055 аналогичны таковым конъюгированных эстрогенов, в то время как другие отличаются качественно и/или количественно. Ранее было показано, что проводимое лечение купирует многие проявления климак-

са [18], а по своей эффективности оно сопоставимо с приемом конъюгированных эстрогенов. Оба препарата имели преимущества перед плацебо [18]. Данные, полученные нами в опытах *in vitro*, свидетельствуют о том, что экстракт цимицифуги BNO 1055 способен взаимодействовать с цитозольными местами (сайтами) связывания эстрогенов человека, крыс и свиней, но не с рекомбинантными белками α - и β -рецепторов эстрогенов (ЭР α и ЭР β) человека [21]. Механизмы действия препаратов экстракта цимицифуги пока остаются неразгаданными, но, возможно, они опосредованы органоспецифическими эстроген-рецепторными стимулирующими или подавляющими генами. Это может открыть принципиально иные возможности в создании лекарственных препаратов, обладающих органоспецифическим эстрогеноподобным (а следовательно – благоприятным) селективным модулирующим влиянием на ЭР.

Непонятно, одинаковые ли свойства имеют препараты цимицифуги, предлагаемые разными производителями. Есть данные, что водно-спиртовой экстракт отличается от изопропанолового (при тонкослойной хроматографии этих экстрактов получается разное количество полос) [40]. Из-за того, что активные действующие компоненты цимицифуги не определены, остается неизвестным, различаются ли свойства у разных препаратов. В любом случае, назначать следует лишь тот конкретный препарат, эффективность которого доказана клиническими испытаниями.

Заключение

Таким образом, ранее уже сообщалось о благоприятном воздействии экстракта цимицифуги BNO 1055 и конъюгированных эстрогенов на симптоматику климактерического синдрома [18]. Нами же было впервые продемонстрировано, что экстракт цимицифуги BNO 1055 может препятствовать развитию остеопороза, о чем свидетельствуют значения суррогатных сывороточных маркеров метаболизма костной ткани. Кроме того, для этого растительного препарата характерно эстрогеноподобное влияние на слизистую оболочку влагалища. Стабильная концентрация печеночных ферментов и содержание факторов свертывающей системы крови указывают на отсутствие у экстракта цимицифуги BNO 1055 гепатотоксического действия.

**Реферат подготовлен Е.Б. Третьяк
по материалам статьи
W. Wuttke, C. Gorkow, D. Seidlova–Wuttke
«Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*)
on bone turnover,
vaginal mucosa, and various blood parameters in
postmenopausal women:
a double–blind, placebo–controlled, and conjugated
estrogens–controlled study»
Menopause: The Journal of The North American
Menopause Society
2006, Vol. 13, No 2: 185–196**

Климадинон® / Климадинон® Уно



Не сдавайся
в плен годам!



Рег. уд. П № 014246/01 от 30.07.2007, П № 014246/02 от 03.04.2007
ЛС - 001972 от 08.09.2006

- натуральное негормональное лечение климактерических расстройств
- хорошая переносимость



BIONORICA®

The **phytoneering** company

<http://www.bionorica.ru>