

А.В. ЛЕДИНА¹, к.м.н., М.Б. ХАМОШИНА², д.м.н., Е.В. ЛЕДИН³, к.м.н.^{1, 2, 3} Российский университет дружбы народов, Москва¹ Группа компаний «Мать и дитя», клинический госпиталь «Лапино», Московская обл.³ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва

ЭКСТРАКТ РАСТЕНИЯ CIMICIFUGA RACEMOSA –

АЛЬТЕРНАТИВА ГОРМОНАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ В ЛЕЧЕНИИ ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Эстрогендефицитные состояния, проявляющиеся возникновением вазомоторных симптомов, психологических и эмоциональных нарушений, урогенитальных расстройств, других осложнений, могут возникать вследствие возрастного (физиологического) угасания функции яичников, в связи с резким снижением продукции половых стероидов у женщин, получающих лечение по поводу рака молочной железы, что приводит к значительному снижению качества жизни и, как и в общей популяции женщин, требует терапии этого патологического состояния. В статье представлены современные данные о принципах менопаузальной гормональной терапии, основанные на положениях глобального консенсуса, возможностях и достижениях фитотерапии, дискуссионные вопросы лечения климакса.

Ключевые слова: эстрогенный дефицит, климактерический синдром, рак молочной железы, менопаузальная гормональная терапия, фитотерапия, цимицифуга рацемоза (*Cimicifuga racemosa*).

A.V. LEDINA¹, PhD in Medicine, M.B. KHAMOSHINA², MD, E.V. LEDIN³, PhD in Medicine.^{1, 2, 3} People's Friendship University of Russia, Moscow¹ Mother and Child Group of Companies, Lapino Clinical Hospital, Moscow region³ Medical Rehabilitation Center, Moscow, MoH RF

CIMICIFUGA RACEMOSA EXTRACT AS AN ALTERNATIVE TO HORMONE THERAPY IN THE MANAGEMENT OF ESTROGEN DEFICIENCIES

Estrogen deficiencies manifested by vasomotor symptoms, psychological and emotional disorders, urogenital disorders and other complications may be initiated by age-related (physiological) ovarian failure, or a sharp decline in the production of sex steroids in women treated for breast cancer. That results in a significant reduction in the quality of life of women, including general population, and requires treatment. The article tells about the current principles of menopausal hormone therapy based on the provisions of the global consensus, the potential and advancements in herbal medicine, and highlights debatable topics in the management of menopause.

Keywords: estrogen deficiency, menopausal syndrome, breast cancer, menopausal hormone therapy, herbal medicine, *Cimicifuga racemosa*.

Повышение качества жизни пациентов является приоритетным направлением деятельности акушеров-гинекологов, которые оказывают лечебно-консультативную помощь женщинам зрелого возраста. Известно, что в период возрастной перестройки нейроэндокринной системы на фоне прогрессирующего угасания функции яичников изменяются гормональные взаимоотношения в организме, нарушается физиологическое и метаболическое равновесие, адаптационные механизмы, что в значительной степени определяется резервными возможностями высших отделов центральной нервной системы, изменениями гипоталамических, гипофизарных структур и яичников, генетическими, социальными и другими факторами. Сложный период начала климактерия клинически проявляется возникновением характерных симптомов, зачастую оказывающих неблагоприятное влияние на социальную жизнь и здоровье женщины.

В развитии патологического климакса доказана значимость психоэмоционального стресса: более легкое, менее продолжительное течение климактерического

синдрома (КС) наблюдается, как правило, у практически здоровых женщин. Тяжелое течение связано со значительным снижением адаптационных возможностей организма, особенно у женщин с сопутствующей соматической патологией. Выраженные приливы, особенно проявляющиеся задолго до прекращения менструаций, относятся к неблагоприятным факторам, служат показателем повышения чувствительности организма женщины к эстрогенной недостаточности и являются маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и серьезных метаболических расстройств [1, 2], остеопороза [3].

Патологическое течение климакса, проявляющееся потерей костной массы, возникновением выраженных вазомоторных симптомов, психологических и эмоциональных нарушений, урогенитальных и сексуальных расстройств и других осложнений, приводит к значительному снижению качества жизни женщин и требует терапии этого патологического состояния.

Проблема лечения КС является чрезвычайно актуальной, в ее решении накоплен достаточно большой опыт,

который постоянно совершенствуется. Последнее десятилетие ознаменовалось фундаментальными и клиническими исследованиями в области безопасности, эффективности, оптимизации сроков назначения и длительности применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) (т. н. окно благоприятного воздействия ЗГТ) [4].

В Париже в 2012 г. состоялся круглый стол, посвященный вопросам МГТ, на котором были сформированы основные положения глобального консенсуса, термин «заместительная гормональная терапия» заменен на «менопаузальная гормональная терапия», что подчеркивает возрастную направленность терапии, изложены подходы к МГТ и сформулированы основные ее принципы.

Как было показано ранее, наиболее эффективным средством лечения вазомоторных симптомов, связанных с менопаузой в любом возрасте женщины, является гормональная терапия. В соответствии с положениями глобального консенсуса считается, что до 60 лет (или первые 10 лет после менопаузы) польза от МГТ, проводимой для лечения вегетососудистых симптомов, для профилактики остеопороза, снижения риска ишемической болезни сердца, превышает риски (окно благоприятного воздействия). Терапия может проводиться длительное время (5–10 лет) с периодической оценкой индивидуального баланса польза/риск для минимизации возможного неблагоприятного влияния на здоровье женщины [4].

МГТ является стандартом лечения КС. Она воздействует на большинство связанных с менопаузой патологических процессов, быстро улучшает состояние, однако при выборе препарата и режима необходимо учитывать возраст пациентки, анамнез, наличие экстрагенитальной патологии, принимать во внимание проведенные ранее операции, показания и противопоказания к лечению, его стоимость, возможность возникновения побочных эффектов и др.

При первичном обращении женщины для подбора терапии обязательным является обследование пациентки, которое начинается с тщательного сбора анамнеза и включает измерение артериального давления, гинекологическое и цитологическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза с тщательным исследованием состояния эндометрия, маммографию, гормональный и биохимический анализ крови.

Перед назначением МГТ необходимо уточнить состояние матки, длительность течения климактерия, основные жалобы больной, что необходимо для индивидуального выбора препарата и режима его приема.

Назначение МГТ даже после тщательно проведенного обследования может вызывать часто необоснованные опасения пациенток, и поэтому не все женщины соглашались на прием гормональных препаратов.

В этой связи все больший интерес представляют альтернативные негормональные виды лечения: фитотерапия, применение антиоксидантов, гомеопатических средств, методов физического воздействия, плазмаферез. Несмотря на то что их положительное влияние широко представлено, новые возможности, показания, аспекты применения активно изучаются.

Фитопрепараты нашли свое применение во всех областях современной медицины. Входящие в состав растений биологически активные компоненты – фитоэстрогены обладают эстроген- и антиэстрогенподобными эффектами. Оказывая сходное с эстрогенами действие, эти субстанции положительно влияют на патологические проявления климактерия. Фитопрепараты также эффективны при лечении предменструального синдрома, дисменореи, меноррагии.

Пищевыми источниками фитоэстрогенов являются бобовые, соя, ростки пшеницы, некоторые ягоды. Фитоэстрогены связываются с рецепторами эстрогенов в организме человека, конкурентно замещая эстрадиол и воздействуя на органы-мишени. Это замещение активной формы эстрогенов на менее активную фитопрепаратов снижает пролиферативную активность клеток и оказывает благоприятный эффект в отношении рака молочной железы (РМЖ), толстой кишки [5, 6], а у мужчин – и простаты [7].

В справочной литературе по традиционной медицине описано положительное влияние на течение климакса отваров, настоев и настоек, приготовленных из различных частей растений степного ревеня, зверобоя продырявленного, женьшеня, элеутерококка, аралии маньчжурской, боярышника кроваво-красного, вероники лекарственной, ежевики сизой, хмеля обыкновенного, пустырника, донника лекарственного и других трав. Они, как правило, являются эффективными средствами при лечении климактерических неврозов, вегетативных и сосудистых расстройств. Активные компоненты этих растений обладают гормономиметическим, слабым эстрогеновым, спазмолитическим, седативным, анксиолитическим действием. Также они традиционно применяются с целью повышения общего тонуса организма, повышения работоспособности, а также как антиоксиданты, адаптогены и иммуномодуляторы [8].

Назначение МГТ даже после тщательно проведенного обследования может вызывать часто необоснованные опасения пациенток, и поэтому не все женщины соглашались на прием гормональных препаратов

Из давня в народной медицине для лечения ряда заболеваний (например, ревматизм) использовалась *Cimicifuga racemosa*. Позднее препараты из этого растения стали применять для лечения женских болезней. *Cimicifuga racemosa* – black cohosh – воронец кистевидный – клопогон кистевидный – это многолетнее травянистое растение, активные вещества которого (органоселективные и высокоспецифические фитоэстрогены с выраженным допаминергическим, эстрогенподобным и органоселективным действием) избирательно воздействуют на переднюю долю гипофиза. Фитогормоны, выделенные из цимицифуги (гликозиды изофлавоноидов), преобразуются в кишечнике кишечными бактериями в соединения с эстрогеновой активностью – энтеролактон и энтеродиол.

Именно эти соединения, обладающие слабыми эстрогенными свойствами, влияют на продукцию, метаболизм и биологическую активность половых гормонов и внутриклеточных ферментов (ароматаз), действуют на внегонадное образование эстрогенов, избирательно связываются с эстрогеновыми рецепторами, конкурентно вытесняя более активный эстрадиол и оказывая, таким образом, дополнительно антипролиферативный эффект [9].

Отсутствие стимулирующего влияния фитоэстрогенов цимицифуги на эндометрий подтверждено как в эксперименте на животных, так и клинической практикой [10].

Многие женщины в качестве адъювантного лечения получают тамоксифен – селективный модулятор рецепторов эстрогенов, что примерно в 80% случаев приводит к возникновению приливов, треть из которых оценивается женщинами как выраженные или тяжелые

В экспериментальных исследованиях на животных было показано положительное влияние препаратов *Vitis Agnus Castus* на костное ремоделирование [11]. При сравнительном анализе эффективности и воздействии на проявления КС и костные маркеры препаратов конъюгированных эстрогенов и цимицифуги в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было установлено, что по своей способности облегчать климактерические симптомы фитопрепарат эквивалентен конъюгированным эстрогенам и значительно более эффективен, чем плацебо. Кроме того, было подтверждено, что оба лечебных средства оказывают благоприятное воздействие на процессы костного метаболизма [12, 13].

Вопрос сопутствующей терапии особенно актуален у женщин, страдающих РМЖ. Данная группа пациентов испытывает большее количество проблем с приливами, чем женщины из общей популяции, что обусловлено несколькими причинами. Одной из них является то, что женщины в перименопаузе могут относительно резко перейти в состояние дефицита эстрогена под воздействием химиотерапии или кастрации (хирургической или лучевой). Также многие женщины в качестве адъювантного лечения получают тамоксифен – селективный модулятор рецепторов эстрогенов (SERM), что примерно в 80% случаев приводит к возникновению приливов, треть из которых оценивается женщинами как выраженные или тяжелые. Частота и тяжесть приливов усиливается в периоде климактерия и при длительном приеме препарата. Данный фактор может ограничивать применение тамоксифена, что, в свою очередь, может влиять на результаты противоопухолевого лечения. Также на вероятность возникновения и тяжесть приливов может оказывать влияние наследственный фактор – генотип специфичных эстрогеновых рецепторов [14]. Более того, определены относительные противопоказания к проведению системной терапии эстрогенами у женщин, имеющих в анамнезе РМЖ.

По данным Hernández Munoz G, Pluchino S. (2003), Rostock et al. (2011), было установлено, что применение

препаратов на основе растения *Cimicifuga racemosa* способствует уменьшению этих проявлений и симптомов климактерия (горячие приливы, повышенная потливость, нарушения сна, настроения) при лечении женщин после перенесенного РМЖ [15–17]. Кроме того, установлено, что препараты цимицифуги оказывают цитотоксическое действие на клетки РМЖ и способствуют активации апоптоза [18, 19], а при одновременном приеме с тамоксифеном оказывают синергический эффект в отношении ингибирования роста опухолевых клеток [20].

Однако, по мнению ряда исследователей, основанному на метаанализах клинических исследований, эффективность цимицифуги при лечении проявлений эстрогенного дефицита у женщин, перенесших РМЖ, не всегда подтверждается, и возможности фитотерапии требуют дальнейшего изучения [21, 22].

Препараты цимицифуги могут назначаться также при дисменорее, для восстановления менструального цикла, при лечении бесплодия, в пубертатном возрасте при длительном становлении менструальной функции [23, 24].

Экстракт корневищ цимицифуги применяется для лечения КС. Основные показания к назначению – психоэмоциональные и вегетососудистые нарушения в перименопаузальный период, которые сопровождаются повышенной потливостью, приливами, нарушениями сна, депрессией, повышенной возбудимостью. Цимицифуга может быть рекомендована для лечения ранних проявлений КС, в т. ч. при сохраненном менструальном цикле, наличии противопоказаний к МГТ, отказе женщины от гормональной терапии, наличии пролиферативных изменений в молочных железах и гиперплазии эндометрия [25].

Противопоказаниями к назначению экстракта корневищ цимицифуги являются аллергические реакции, эстрогензависимые заболевания (поскольку клинические данные по использованию препаратов, содержащих экстракт корневищ цимицифуги, у данной категории больных отсутствуют). Кроме того, не рекомендуется назначать цимицифугу во время беременности и лактации. При приеме препарата побочные эффекты возможны, но крайне редки. Могут отмечаться временные боли в области желудка, аллергические реакции на компоненты препарата.

Эффективность экстракта цимицифуги рацемозы подтверждена многочисленными исследованиями, проведенными как в России, так и за рубежом [26, 27].

Лечение эстрогендефицитных состояний, и в большей степени КС, надо начинать с проведения беседы о необходимости коррекции образа жизни, соблюдения режима труда и отдыха, правильного питания

В частности, положительный результат при лечении 75 женщин с естественной и хирургической менопаузой (средний возраст 51,2 года) был описан В.Н. Прилепской и соавт. в 2007 г. [28]. Оценка эффективности лечения проводилась путем динамической регистрации индекса

Куппермана, который до лечения цимицифугой составлял 25,7 балла, к концу 3-го месяца лечения снизился до 14,6 балла ($p < 0,05$).

И.В. Рафаэлян и соавт. также показали высокую эффективность, достоверное уменьшение частоты и выраженности симптомов КС у 35 пациенток, принимавших экстракт цимицифуги рацемозы в течение 6 мес. Важным фактом оказалось то, что на фоне лечения были выявлены положительные изменения липидного спектра крови при отсутствии гепатотоксического эффекта, повышение уровня сывороточного серотонина, что было расценено как дополнительный положительный эффект препарата [29].

Для лечения депрессивных, психоэмоциональных расстройств, которые характерны для периода перименопаузы, в народной медицине используются настои, настойки, отвары травы боярышника, корня валерианы, цветки календулы и шалфей. Возможно применение различных сборов, например цветков бузины, травы гречихника, плодов аниса, травы фиалки трехцветной, корня тальника, коры крушины, цветков календулы, просвирника. Показаны также медицинские препараты белладонны и спорыньи.

Преимуществами альтернативной терапии в лечении КС, как и в других клинических ситуациях, является высокое качество, хорошая переносимость, эффективность фитопрепаратов, сравнимая с современными химиопрепаратами, возможность их применения в комплексной терапии и на протяжении длительного времени.

Лечение эстрогендефицитных состояний, и в большей степени КС, надо начинать с проведения беседы о необходимости коррекции образа жизни, соблюдения режима труда и отдыха, правильного питания. В качестве стартовой терапии эффективной может быть физиотерапия, которая имеет ряд преимуществ и при длительном патологическом течении климактерия.

Таким образом, подход к альтернативной терапии КС и эстрогендефицитных состояний должен быть индивидуальным, в сложных случаях требует консультирования у врачей смежных специальностей. Коррекцию состояния следует проводить с учетом пожеланий пациентки, результатов обследования, с оценкой риска и пользы от проводимой терапии, чтобы лечение достигло эффекта и способствовало улучшению качества жизни женщины.



ЛИТЕРАТУРА

- Юренина С.В., Дубровина А.В. Применение ультразвуковых доз препаратов при проведении менопаузальной гормональной терапии. *Проблемы репродукции*, 2015, 21(3): 132-136.
- Gast GC et al. Monopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 2008, 51: 1492-1498.
- Martinez-Perez JA, Chavida F, Perz M. Severity of menopausal symptoms and cardiovascular and osteoporosis risk factors. *Climacteric*, 2013, 16(2): 226-234.
- Сметник В.П. Положения глобального консенсуса о менопаузальной гормонотерапии: цель и обоснование. *Акушерство и гинекология*, 2015, 7: 83-87.
- Alipour S., Jafari-Adli S., Eskandari A. Benefits and harms of phytoestrogen consumption in breast cancer survivors. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2015, 16(8): 3091-3096.
- Zhang Y et al. Genistein, a soya isoflavone, prevents azoxymethane-induced up-regulation of WNT/ β -catenin signalling and reduces colon pre-neoplasia in rats. *Br. J. Nutr.*, 2013, 14, 109(1): 33-42.
- Pavese JM, Krishna SN, Bergan RC. Genistein inhibits human prostate cancer cell detachment, invasion, and metastasis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2014, 100(Suppl 1): 431S-436S.
- Большая энциклопедия народной медицины. М.: Эксмо, 2006. 1088 с.
- Xi S et al. Effect of Isopropanolic Cimicifuga racemosa Extract on Uterine Fibroids in Comparison with Tibolone among Patients of a Recent Randomized, Double Blind, Parallel-Controlled Study in Chinese Women with Menopausal Symptoms. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.*, 2014, 2014: 717686.
- Рафаэлян И.В., Балан В.Е., Ковалева Л.А. Эффективность и безопасность применения экстракта цимицифуги рацемозы в терапии климактерического синдрома в течение года (результаты собственного исследования). *Медицинский совет*, 2014, 7: 54-57.
- Li JX et al. Triterpenoids from Cimicifuga rhizoma, a novel class of inhibitors on bone resorption and ovariectomy-induced bone loss. *Maturitas*, 2007, 20, 58(1): 59-69.
- Wuttke W, Gorkow C, Seidlová-Wuttke D. 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*, 2006, 13(2): 185-196.
- Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*, 2003, 14, 44(Suppl 1): S67-77.
- Jin Y et al. Estrogen receptor genotypes influence hot flash prevalence and composite score before and after tamoxifen therapy. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 5849.
- Rostock M et al. Black cohosh (Cimicifuga racemosa) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints: a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27(10): 844-848.
- Liske E et al. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (Cimicifuga racemosa rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J. Womens Health Gend. Based. Med.*, 2002, 11(2): 163-174.
- Hernández Munoz G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas*, 2003, 44(Suppl 1): S59-S65.
- Rockwell S, Liu Y, Higgins SA. Alteration of the effects of cancer therapy agents on breast cancer cells by the herbal medicine black cohosh. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2005, 90(3): 233-239.
- Hostanska K et al. Cimicifuga racemosa extract inhibits proliferation of estrogen receptor-positive and negative human breast carcinoma cell lines by induction of apoptosis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2004, 84(2): 151-160.
- Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus*, 2015, 10(4): 65.
- L'Espérance S et al. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer*, 2013, 21: 1461-1474.
- Fritz H et al. Black Cohosh and Breast Cancer: A Systematic Review. *Integrative Cancer Therapies*, 2014, 13(1): 12-29.
- Shahin AY et al. Adding phytoestrogens to clomiphene induction in unexplained infertility patients: a randomized trial. *Reprod. Biomed. Online*, 2008, 16(4): 580-588.
- Kamel HH. Role of phyto-oestrogens in ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2013, 168(1): 60-63.
- Merchant S, Stebbing J. Black cohosh, hot flushes, and breast cancer. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 137-138.
- Mohammad-Alizadeh-Charandabi S et al. Efficacy of black cohosh (Cimicifuga racemosa L.) in treating early symptoms of menopause: a randomized clinical trial. *Clin. med.*, 2013, 8(1): 20.
- Shahnazi M et al. Effect of black cohosh (cimicifuga racemosa) on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *J. Caring Sci*, 2013, 1, 2(2): 105-113.
- Прилещкая В.Н., Ледина А.В., Михайлова О.И. Материалы Международного конгресса «Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний». М., 2003. С. 206.
- Рафаэлян И.В. и соавт. Оценка эффективности и безопасности длительного применения экстракта Cimicifuga racemosa в терапии больных с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2013, 6: 86-90.