

© Коллектив авторов, 2020

О.А. МУБАРАКШИНА¹, М.Н. СОМОВА¹, Г.А. БАТИЩЕВА¹, Э.А. МУБАРАКШИН²

ФИТОПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА КОРНЯ ЦИМИЦИФУГИ В КУПИРОВАНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

²ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина», Воронеж, Россия

Тяжелое и среднетяжелое течение климакса с выраженными вазомоторными проявлениями способно значительно повышать риск развития сосудистых катастроф в будущем, а также отрицательно влиять на когнитивные функции, ускоряя нейродегенеративные процессы. Это лишь некоторые из причин, не позволяющие оставлять без внимания патологические симптомы менопаузального перехода, и особенно — вазомоторные, относящиеся к числу биомаркеров кардиоваскулярного риска. В представленном обзорном материале содержится информация об основных терапевтических направлениях смягчения патологических проявлений климакса, освещена проблематика поиска альтернативных путей решения этой задачи. Предлагается обратить внимание на широкие возможности препаратов на растительной основе, содержащих фитоэстрогены. Рассматриваются их эффекты в сравнении с препаратами менопаузальной гормональной терапии (МГТ), а также аргументы в пользу выбора данной альтернативы МГТ. В качестве примера взяты наиболее изученные препараты на основе экстракта корня цимицифуги.

Заключение. В ситуациях, когда по каким-либо причинам МГТ не представляется возможной, одним из приемлемых альтернативных вариантов лечения могут стать лекарственные препараты, содержащие фитоэстрогены. Фитоэстрогены в составе экстракта корня цимицифуги обладают свойствами селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, не затрагивают ткани молочной железы и эндометрий, хорошо переносятся. При этом они демонстрируют эффективность, сравнимую с действием эстрогенов, что и позволяет успешно использовать их в купировании вазомоторных и других патологических симптомов климакса.

Ключевые слова: климакс, менопауза, менопаузальные расстройства, вазомоторные симптомы, приливы, фитоэстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, цимицифуга, клопогон.

Вклад авторов. Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А., Мубаракшин Э.А.: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А., Мубаракшин Э.А. Фитопрепараты на основе экстракта корня цимицифуги в купировании менопаузальных симптомов. *Акушерство и гинекология.* 2020; 9: 199-206
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.199-206>

©A group of authors, 2020

O.A. MUBARAKSHINA¹, M.N. SOMOVA¹, G.A. BATISHCHEVA¹, E.A. MUBARAKSHIN²

PHYTOPREPARATIONS BASED ON CIMICIFUGA ROOT EXTRACT FOR RELIEVING MENOPAUSAL SYMPTOMS

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

²"RZhD-Meditsina" Clinical Hospital, Voronezh, Russia

The severe and moderate course of menopause with pronounced vasomotor manifestations can substantially increase the risk of future vascular catastrophes and negatively affect cognitive functions, accelerating neurodegenerative processes. These are just some of the reasons that do not allow one to ignore the pathological symptoms of the menopausal transition, and particularly the vasomotor symptoms that are among the cardiovascular risk biomarkers. The presented review material contains information on the major therapeutic areas of mitigating the pathological manifestations during menopause and highlights the problem of finding alternative ways to solve this problem. It is proposed to pay attention to the high capacities of herbal remedies containing phytoestrogens. The paper considers their effects versus those of drugs for menopausal hormone therapy (MHT) and arguments in favor of choosing this alternative for MHT. The most studied agents based on cimicifuga root extract are taken as an example.

Conclusion. *In the situations, where MHT is impossible for whatever reasons, one of the acceptable alternative treatment options may be the drugs containing phytoestrogens. The latter contained in the cimicifuga root extract have the properties of selective estrogen receptor modulators, fail to affect breast tissue and endometrium, and are well tolerated. At the same time, they demonstrate the efficacy comparable to the effect of estrogens, which allows them to be successfully used to relieve vasomotor and other pathological symptoms during menopause.*

Keywords: *climacterium, menopause, menopausal disorders, vasomotor symptoms, hot flashes, phytoestrogens, selective estrogen receptor modulators, cimicifuga, cohosh.*

Authors' contributions. Mubarakshina O.A., Somova M.N., Batishcheva G.A., Mubarakshin E.A.: review of publications on the topic of the article; analysis of the findings; writing the text of the manuscript.

Conflict of interests. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Financing. The work has not been sponsored.

For citation: Mubarakshina O.A., Somova M.N., Batishcheva G.A., Mubarakshin E.A. Phytopreparations based on cimicifuga root extract for relieving menopausal symptoms. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 9: 199-206 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.199-206>

Особенности возрастно-половой структуры населения РФ и задачи современной гинекологии

Изменения, закономерно происходящие в структуре населения большинства развитых стран, демонстрируют стойкую тенденцию к прогрессирующему увеличению доли старшей возрастной группы, в которой повсеместно отмечается существенный гендерный перевес в пользу женщин. В частности, подобный перевес особенно заметен в Российской Федерации, где, по данным Росстата, разница между средней продолжительностью жизни женщин и мужчин составляет около 10 лет. В соответствии с вызовами современности все большее внимание уделяется путям и способам улучшения самочувствия, качества жизни, продления трудоспособности представительниц этой довольно многочисленной демографической группы. Одним из факторов, препятствующих достижению поставленных целей, являются весьма распространенные в женской популяции недомогания, связанные с естественными процессами угасания репродуктивной функции. В РФ численность женщин, находящихся в пери- и постменопаузе, составляет более 21 млн [1, 2]. Фактически женщина в среднем треть своей жизни пребывает в состоянии дефицита эстрогенов: чаще всего возраст наступления менопаузы (в среднем по России – 49–51 год) значительно опережает пенсионный возраст, и многие женщины продолжают трудовую деятельность, находясь на пенсии. В таких условиях особенно важно поддерживать нормальное самочувствие, а значит – работоспособность, возможность сохранять приемлемый уровень и качество жизни.

Интенсивность менопаузальных симптомов варьирует в широких пределах, при этом не менее 20% женщин склонны расценивать переживаемые ощущения как «нестерпимые» [3]. Кроме того, согласно данным ряда исследований, выраженные проявления климакса не только субъективно тягостны, но и при определенных условиях могут способствовать развитию состояний, напрямую угрожающих жизни и здоровью женщины [3, 4]. Разработка эффективных и безопасных методов борьбы с патологическими проявлениями климакса – одна из первоочередных

задач современной гинекологии. Менопаузальная гормональная терапия [2, 5–8] в целом ряде случаев оказывается неприменимой, и тогда приходится прибегать к альтернативным методам [9, 10]. Одним из наиболее перспективных направлений представляется использование препаратов на основе фитоэстрогенов [11–14].

Основные характеристики менопаузального перехода

Менопауза характеризуется весьма широким спектром симптомов [15–18], их набор (как правило, не менее одного признака) и степень выраженности каждого отдельного симптома сугубо индивидуальны. Основные жалобы:

- так называемые «приливы» (на них жалуются около 75% женщин в возрасте 45–55 лет) [9];
- гипергидроз;
- ознобы;
- приступы сердцебиения с неприятными ощущениями в области сердца;
- эмоциональная лабильность (раздражительность, тревожность, плаксивость, подавленность);
- нарушения сна (частые пробуждения, бессонница ночью, сонливость днем);
- снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, другие когнитивные расстройства [17–19];
- расстройства пищеварения, метеоризм, тошнота;
- суставные, головные и другие боли (в пояснице, животе и пр.) [20];
- головокружение, перепады артериального давления;
- дизурические явления (стрессовое недержание мочи, частые императивные позывы);
- диспареуния, снижение либидо;
- сухость слизистой оболочки влагалища с ощущениями жжения и зуда;
- ухудшение состояния кожи (сухость, шелушение, пониженный тургор) и ее дериватов (ломкость и тусклый вид волос, ногтей);
- усугубление стоматологической патологии (ускоренное оседание и кровоточивость десен, галитоз, пародонтит);

- развитие и/или усиление синдрома «сухого глаза»;
- мышечная слабость, уменьшение объема скелетных мышц;
- прибавка в весе с изменением локализации жировых отложений и пропорций тела и др.

Менопаузальные проявления обычно подразделяют на три основные группы: соматические, психоэмоциональные, вазомоторные [21, 22].

Последние являются наиболее распространенными (встречаются у 40–80% женщин соответствующего возраста) [22], зачастую начинают возникать еще в позднем репродуктивном периоде, задолго до полного прекращения фолликулярной активности яичников, и вызывают максимальное количество жалоб пациенток [9]. Кроме того, вазомоторные симптомы (особенно их умеренные и тяжелые формы) наиболее достоверно коррелируют с выраженностью атеросклеротических изменений в сосудах, проявлениями эндотелиальной дисфункции, метаболическими нарушениями (инсулинорезистентностью), симпатикотонией, а также в целом – с вероятностью развития сердечно-сосудистой патологии [3, 23–26], остеопороза.

Вазомоторные расстройства как биомаркер кардиоваскулярного риска

Климактерические вазомоторные расстройства сейчас принято считать одним из биомаркеров сердечно-сосудистого риска и многих других хронических заболеваний. Риск развития болезней системы кровообращения в будущем значительно выше при раннем наступлении менопаузы (40–45 лет). В одном из исследований данная закономерность прослеживается не только в отношении ишемической болезни сердца, но и ишемического инсульта [3] – риск развития этой сосудистой катастрофы при ранней менопаузе повышается примерно вдвое.

Наличие вазомоторных расстройств в течение переходного периода чреват для женщины ухудшением профиля кардиоваскулярного риска, а именно следующими изменениями (по сравнению с женщинами, не имеющими вазомоторных симптомов) [23]:

- более частое выявление признаков эндотелиальной дисфункции (и, как следствие, – повышение вязкости и свертываемости крови);
- негативное изменение липидного профиля;
- более низкий показатель дилатации сосудов, опосредованной кровотоком;
- увеличение толщины *intima media* сонной артерии;
- усиление кальцификации аорты, повышение жесткости сосудов в целом;
- снижение антиоксидантной активности плазмы;
- повышенная чувствительность сердечно-сосудистой системы к стрессовым воздействиям [24];
- развитие субклинических форм болезней системы кровообращения [23].

Кроме того, прослеживается связь между выраженностью и частотой приливов и степенью когнитивной дисфункции (в частности, отмечаются

более низкие показатели тестов на вербальную и эпизодическую память) [17–19]. Есть предположения, что это связано с уменьшением сдерживающего влияния эстрогенов на персистирующие нейровоспалительные процессы, что провоцирует и усугубляет нейродегенеративные изменения в клетках микроглии.

Патогенез менопаузальных проявлений

Патогенез явлений, нередко именуемых «климактерическим синдромом», до конца не изучен. Однако известно, что его ключевыми звеньями являются уменьшение фолликулярного потенциала яичников, снижение выработки в их паренхиме эстрогенов и прогестерона. Следствием этого через механизм обратной связи становится повышение секреции гонадотропинов – фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов в передней доле гипофиза. Под действием последних функция выработки половых гормонов все больше перекладывается на стромальные клетки яичников и надпочечники. Меняется не только количество, но и соотношение, структура, пути метаболизма половых гормонов. Так, например, к наступлению менопаузы прогестерон уже практически полностью продуцируется надпочечниками. Его уровень составляет всего лишь около 30% от исходного (на пике репродуктивной функции). Эстрадиол же начинает вырабатываться из эстрона, который образуется путем конверсии в периферических тканях андростендиона, секретируемого стромой яичников. Уровень менее активного эстрона со временем все больше преобладает над уровнем эстрадиола.

Дефицит эстрогенов, по всей видимости, влияет на работу центра терморегуляции в гипоталамусе. Предположительно, дисфункция терморегуляторного центра у предрасположенных к этому женщин приводит к эпизодическому запуску каскада рефлекторных вегетативных реакций (расширение мелких поверхностных сосудов кожи, обильное потоотделение, учащенное сердцебиение) в ответ на малейшие колебания температуры тела. Повышенная термоллабильность провоцируется падающим уровнем эстрогенов, ингибина В, ростом уровня ФСГ и ЛГ, а также нарушением баланса нейромедиаторов (серотонина и норадреналина) в зонах, ответственных за терморегуляцию, и измененной реактивностью периферических сосудов. Отмечается также определенная связь вазомоторных проявлений с повышением уровня кортизола [1, 9, 27–31].

Методы купирования менопаузальных расстройств

Вазомоторные менопаузальные реакции субъективно ощущаются женщиной как приступы жара с проливающим потом, которые могут перемежаться чувством озноба. Внешне приливы проявляются заметным преходящим покраснением кожи лица, шеи и передневерхней части груди. Частота и выраженность

приливов у разных женщин колеблются в широком диапазоне — от едва заметных, единичных в течение суток, до практически ежечасных, лишающих женщину полноценного ночного сна и резко снижающих ее работоспособность днем. И если в легких случаях женщина может не обращать на это внимания вплоть до спонтанного прекращения приливов в течение нескольких лет, то умеренные и тяжелые варианты течения менопаузального перехода нередко требуют медицинского вмешательства [9].

Для принятия взвешенного решения о целесообразности лечения используются различные методики, из которых наиболее распространены менопаузальный индекс Купермана [9] и климактерическая шкала Грина. Данные опросники позволяют выявить степень выраженности большинства менопаузальных симптомов в баллах. Определить стадию угасания репродуктивной функции, наличие противопоказаний к использованию тех или иных методов помогают изучение анамнеза, гинекологическое обследование пациентки, лабораторные показатели (определение уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола и других гормонов в плазме крови, состояние свертывающей системы, функции печени и др.), данные ультразвукового и гистологического исследования [28].

С целью сглаживания патологических проявлений переходного периода и предупреждения развития осложнений используются как медикаментозные, так и немедикаментозные (психотерапия, ЛФК, физиотерапия, климатотерапия, диетотерапия и пр.) методы. Их подбирают в зависимости от особенностей протекания климакса, преобладающих симптомов, наличия противопоказаний. Максимально качественный результат дает комплексный подход к лечению, сочетающий в себе преимущества обоих направлений [28].

Из медикаментозных методов наиболее выраженным и доказанным эффектом обладает золотой стандарт — менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [2, 5–8], своевременное назначение которой позволяет не только уменьшить интенсивность вазомоторных и некоторых других симптомов, но и существенно снизить риск сердечно-сосудистой патологии, переломов, связанных с развитием остеопороза, и других негативных явлений менопаузального перехода. И это значительно повышает качество жизни женщины.

Однако данный метод показан далеко не всем пациенткам. К числу противопоказаний, в частности, относятся: эстрогензависимые онкозаболевания в анамнезе (злокачественные новообразования молочной железы и эндометрия); повышенная склонность к тромбообразованию; заболевания печени; маточные кровотечения неясного генеза и др.

МГТ требует определенного уровня квалификации назначающего ее специалиста, тщательного и регулярного лабораторного и общеклинического контроля с целью своевременного выявления осложнений и побочных эффектов (помимо прочих к ним, например, относятся артериальная гипертензия и холелитиаз), также необходимо проведение УЗИ репродуктивных органов (каждые 6–12 месяцев) с выполнением (при необходимости)

сти) биопсии эндометрия. Успешной МГТ зачастую препятствует невысокий уровень комплаенса у пациенток. Некоторые из них с недоверием относятся к гормональным препаратам, недостаточно четко выполняют врачебные рекомендации. У части пациенток организм не дает желаемого ответа на проведение МГТ в силу индивидуальных особенностей (измененная чувствительность, связывание с белками, нарушение всасывания в ЖКТ), непереносимости компонентов гормональных препаратов и пр. Средняя продолжительность проведения МГТ составляет от 5 (комбинированная гормонотерапия) до 7 (монотерапия эстрогенами) лет [30], в то же время патологические проявления климакса (включая умеренные и тяжелые вазомоторные симптомы) у некоторых женщин могут сохраняться значительно дольше (10 лет и более) [9, 15, 16].

В случаях, когда проведение МГТ по каким-либо причинам не представляется целесообразным, достижение желаемого результата возможно с помощью негормональных лекарственных средств. С целью купирования менопаузальных расстройств используются негормональные препараты нескольких групп [10, 28, 32]:

- средства, регулирующие функции центральной нервной системы (ноотропы, транквилизаторы, анксиолитики, средства, влияющие на обмен серотонина и др.);
- нейротропные вазомоторные блокаторы — относительно новая группа препаратов, содержащих полипептиды эпифиза, которые путем повышения выработки гонадоингибина в гипоталамусе блокируют триггерные структуры, ответственные за менопаузальные вазомоторные реакции;
- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) [33] — они избирательно воздействуют на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, органы уrogenитального тракта, костную ткань, не затрагивая молочные железы и эндометрий.

Фитоэстрогены

К группе СМЭР относят и так называемые **фитоэстрогены** [11–14] — вещества растительного происхождения нестероидной природы, обладающие эффектами, близкими к действию истинных эстрогенов. В отличие от эстрадиола, фитоэстрогены воздействуют на эстрогеновые рецепторы не напрямую, а опосредованно. Тем не менее они способны оказывать положительное влияние на течение менопаузального перехода: смягчать вазомоторные реакции, улучшать состояние слизистых оболочек, центральной нервной системы (седативный эффект), несколько замедлять потерю минеральной плотности костной ткани. При этом фитоэстрогены, относящиеся к группе СМЭР, практически не воздействуют на рецепторы эндометрия и железистой ткани молочных желез и в силу этого обстоятельства лишены некоторых побочных эффектов, возможных при назначении МГТ (например, гиперплазия эндометрия, повышающая риск развития злокачественного новообразования) [8].

Препараты на основе экстракта корня *Cimicifuga racemosa*

Фитоэстрогены, получаемые из различного растительного сырья, обладают неоднородными характеристиками. Так, например, препараты на основе вытяжки из корней и корневищ цимицифуги [9, 34–40] (другие названия этого многолетнего растения из семейства лютиковых, произрастающего в восточной части Северной Америки, – клопогон кистеносный, *Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) выгодно отличаются от фитоэстрогенов сои и красного клевера, в полной мере отвечая требованиям, предъявляемым к СМЭР [9]. В ряде клинических исследований (в т. ч. проведенных в России) подтверждалось, что ежедневный прием препаратов цимицифуги подавляет секрецию ЛГ и ФСГ, влияет на серотониновые рецепторы гипоталамуса, гиппокампа и коры головного мозга, увеличивая уровни серотонина и дофамина на фоне снижения уровня норадреналина. Это оказывает стабилизирующее влияние на центр терморегуляции и общий тонус вегетативной нервной системы. Кроме того, отмечено положительное влияние на болевую чувствительность (за счет повышения уровня эндорфинов), некоторый гипотензивный, а также седативный эффект.

Предполагается, что терапевтическим действием обладают имеющиеся в составе экстракта цимицифуги рацемозы тритерпеновые гликозиды, агликоны (шенгманол, ацетилшенгманол, цимигенол, ацетиллактоол и др.), сапонины, фитостерин. Механизм их воздействия на эстрогеновые рецепторы пока неясен, предполагается наличие субстанций-посредников (эстрогенсвязывающих белков), которые на настоящий момент пока не выделены. Тем не менее результаты исследований *in vitro*, а также *in vivo* на животных (свиньях, грызунах) достоверно подтвердили безопасность и высокую, сравнимую с действием эстрогенов, эффективность вытяжки из корней клопогона. О том же говорят результаты клинических исследований, посвященных сравнению действия экстракта цимицифуги с таковым конъюгированных эстрогенов и плацебо [36]. В том, что касается купирования вазомоторных расстройств (в частности, ослабления приливов), экстракт цимицифуги по силе воздействия очень близок к конъюгированным эстрогенам. Влияние на метаболизм в костной ткани (нормализация активности остеокластов и остеобластов, замедление потери минеральной плотности костей) у цимицифуги несколько слабее, чем у эстрогенов, но ощутимо выше, чем у плацебо.

Отмечено, что наиболее выраженный эффект наблюдается на 3–6-м месяце непрерывного применения экстракта цимицифуги. Он развивается преимущественно в отношении вазомоторных, наиболее распространенных и тягостных для пациенток симптомов. Препараты на основе экстракта цимицифуги отличаются хорошей переносимостью (у 87–100% пациенток) [9], в отличие от многих других медикаментозных средств. Неоднократно (как в российских, так и в зарубежных исследованиях) подтверждалась безопасность препаратов на основе клопогона [38] по отношению к эндометрию

(отсутствие утеротропного действия) и молочным железам: 12-месячный ежедневный прием этих препаратов не вызывал гиперплазии слизистой оболочки матки (по данным УЗИ) и повышения плотности тканей молочных желез (по результатам маммографии). Не было также отмечено патологических изменений со стороны функции печени и параметров гемостаза. Имеются данные об успешном применении вытяжки из корневищ цимицифуги (как изолированно, так и в качестве дополнения к МГТ) при лечении не только патологических проявлений естественно протекающего климакса, но и последствий медицинских вмешательств (гинекологических операций, лучевой терапии), приводящих к досрочному прекращению гормонпродуцирующей функции яичников [39].

Клинические исследования подтвердили положительное влияние экстракта цимицифуги рацемозы по следующим параметрам:

- снижение частоты и тяжести приливов, повышенного потоотделения (у 76,2% пациенток) [9];
- увеличение продолжительности и улучшение качества сна;
- стабилизация психоэмоционального состояния (уменьшение нервозности, раздражительности);
- повышение работоспособности (у 83,4% пациенток) [9];
- снижение частоты неприятных ощущений в области сердца, приступов сердцебиения, повышение сократимости миокарда без влияния на частоту сердечных сокращений;
- гипотензивный и мочегонный эффект;
- повышение секреторной активности пищеварительного тракта;
- расслабление гладкой мускулатуры кишечника и мочевыводящих путей;
- антиоксидантное, противовоспалительное действие;
- нормализация липидного профиля;
- положительное влияние на метаболизм костной ткани.

Экстракт цимицифуги в качестве средства против патологических проявлений климакса известен как официальной, так и народной медицине достаточно давно, он входит в состав многих биологически активных добавок и лекарственных средств. В том числе на его основе изготавливается широко известный препарат «Ци-Клим», эффект которого максимально проявляется при назначении в комплексе с препаратом «Ци-Клим Аланин» [9]. Аминокислота бета-аланин в составе последнего нормализует (путем воздействия на глициновые рецепторы) активность терморегуляторного центра гипоталамуса, оказывает благотворное влияние на когнитивные функции (память, концентрация внимания), а также (за счет улучшения синтеза карнозина и других механизмов) улучшает состояние мышечной ткани, что выражается в повышении ее ресурса, снижении степени утомляемости, повышении эластичности и сопротивляемости стенок кровеносных сосудов (ангиопротекторный эффект) [40]. Согласно данным клинических исследований, совместное применение препаратов «Ци-Клим» и «Ци-Клим Аланин» по эффективности сравнимо с

применением конъюгированных эстрогенов, хотя и уступает им по скорости развития терапевтического действия. В то же время влияние фитоэстрогенов развивается более мягко и постепенно, легче переносится пациентками и, что является явным преимуществом, не дает побочных эффектов, свойственных гормональным препаратам.

В 2015–2016 гг. ФГБУ «НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» было проведено пилотное рандомизированное клиническое исследование с целью сравнительной оценки эффективности двух терапевтических схем [9]:

- 1) монотерапия препаратом «Ци-Клим»;
- 2) сочетание «Ци-Клим» + «Ци-Клим Аланин».

В исследование были включены 60 женщин в возрасте 40–65 лет, которые на момент начала исследования не менее 12 месяцев находились в менопаузе, не реже 10 раз в сутки испытывали приливы и в течение 3 месяцев до исследования не лечились препаратами МГТ и какими-либо альтернативными средствами.

Испытуемые были разделены на две равные группы, схожие по демографическим и социальным характеристикам. Первая группа получала только препарат «Ци-Клим» (20 мг 2 раза в день), вторая – «Ци-Клим Аланин» (400 мг 2 раза в день). Женщины самостоятельно вели «дневники приливов», проходили опросы по шкале SF-36 (раздел «психическое здоровье»). Кроме того, в процессе каждого визита у них определялся индекс Купермана. Результаты оценивались трижды: при первом визите осуществлялся первичный скрининг, второй визит назначался через 6 недель после первого, третий – еще через 6 недель.

Последующий анализ выявил, что и монотерапия препаратом «Ци-Клим» (1-я группа испытуемых), и лечение с помощью комбинации «Ци-Клим» + «Ци-Клим Аланин» (2-я группа) давали статистически значимые положительные результаты. Но 2-я группа продемонстрировала стабильное преимущество. Так, к третьему визиту (в соответствии с данными дневников и опросов) частота приливов в 1-й группе сократилась на 36%, а во 2-й – на 55%. Уменьшилась и выраженность вазомоторных проявлений. Что касается психоэмоциональных расстройств (раздражительность, подавленность, плаксивость, эмоциональная лабильность и пр.), различие достигнутого улучшения между группами составило около 15% (11% и 26% соответственно).

Итоги исследования показали, что по сравнению с монотерапией лекарственным средством «Ци-Клим» при использовании комбинации «Ци-Клим» и «Ци-Клим Аланин» выраженность вазомоторных симптомов снижается быстрее (ко второму визиту частота приливов падала почти вдвое), влияние данной комбинации на психоэмоциональное состояние было также более интенсивным.

Заключение

Климакс, являясь естественным явлением в жизни женщины, порой может приобретать черты патологического состояния, значительно нарушающего привычный уклад жизни и влияющего на многие

сферы деятельности. Иногда патологические менопаузальные проявления могут нести серьезную угрозу для дальнейшей жизни и здоровья. В особой мере это касается вазомоторных симптомов – биомаркеров кардиоваскулярного риска, с которыми нужно и можно бороться. С этой целью разработано немало методов и средств, в том числе лекарственные препараты на основе фитоэстрогенов. «Ци-Клим» – лекарственное средство на основе экстракта цимицифуги – представляет собой один из таких препаратов. Фитоэстрогены в его составе позволяют эффективно бороться с большинством менопаузальных симптомов. Особенно выражено его влияние на вазомоторные расстройства. Эффективность препарата возрастает в комбинации с «Ци-Клим Аланином». Все это дает возможность рекомендовать данные препараты, например, при наличии противопоказаний к МГТ, а также успешно сочетать достоинства гормональных средств и фитоэстрогенов. Поскольку для препаратов на растительной основе характерно накопительное действие, целесообразно ожидать максимально выраженного терапевтического эффекта на 3–6-м месяце лечения.

Литература/References

1. Schoenaker D.A., Jackson C.A., Rowlands J.V., Mishra G.D. Socioeconomic position, life-style factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int. J. Epidemiol.* 2014; 43(5): 1542-62. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyu094>.
2. Сметник В.П., Сухих Г.Т., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р., Ермакова Е.И., Зайдиева Я.З., Ильина Л.М., Касян В.М., Марченко Л.А., Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Сметник А.А., Чернуха Г.Е., Юреньева С.В. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. *Климактерий.* 2014; 4: 36с. [Smetnik V.P. et al. Menopausal hormone therapy and health preservation in mature age women. *Klimakteriy/Menopause.* 2014; 4: 36p. (in Russian)]
3. Faubion S.S., Kuhle C.L., Shuster L.T., Rocca W.A. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015; 18(4): 483-91. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484>.
4. Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M., Lello S., Maffei S., Nappi R.E. et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric.* 2017; 20(4): 306-12. <https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>.
5. De Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J., Hall J.E., Lobo R.A., Pierroz D.D. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2013; 16(2): 203-4. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2013.771520>.
6. Hill D.A., Crider M., Hill S.R. Hormonal therapy and other treatments for symptoms in menopause. *Am. Fam. Physician.* 2016; 94(11): 884-9.
7. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2017; 24(7): 728-53. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.
8. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(3): 321-33. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.288.3.321>.
9. Юреньева С.В., Ермакова Е.И. Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе. *Гинекология.* 2017; 19(1): 21-6. [Yureneva S.V., Ermakova E.I. Evaluation of the effectiveness of alternative treatments for menopausal symptoms in

- postmenopausal women. *Ginekologiya (Gynecology)*. 2017; 19 (1): 21-6. (in Russian)]
10. *Balan V.E., Zaidieva Ya.Z.* Возможности коррекции климактерических расстройств негормональными средствами. *Лечащий врач*. 2000; 5-6: 24-6. [Balan V.E., Zaidieva Ya.Z. Possibilities of correction of menopausal disorders with nonhormonal agents. *Lechashchiy Vrach. (Attending Physician)*. 2000; 5-6: 24-6. (in Russian)]
 11. *Кузнецова И.В.* Фитоэстрогены в лечении климактерических расстройств. *Гинекология*. 2012; 14(6): 20-3. [I.V. Kuznetsova. Phytoestrogens in the treatment of menopausal disorders. *Ginekologiya/Gynecology*. 2012; 14(6): 20-3. (in Russian)]
 12. *Радзинский В.Е.*, ред. *Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии*. М.: Эксмо; 2016. 320с. [Radzinsky V.E., ed. *Medicinal plants in obstetrics and gynecology*. М.: Eksmo; 2016. 320p. (in Russian)]
 13. *Franco O.H., Chowdhury R.* et al. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016; 315(23): 2554-63. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.8012>.
 14. *Gorman G.S., Coward L., Darby A.* et al. Effects of herbal supplements on the bioactivation of chemotherapeutic agents. *J. Pharm. Pharmacol.* 2013; 65(7): 1014-25. <https://dx.doi.org/10.1111/jphp.12055>.
 15. *Прилепская В.Н.* Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии. *РМЖ*. 2017; 2: 105-8. [Prilepskaya V.N. Menopausal syndrome: innovations in menopausal therapy. *Russian Medical Journal*. 2017; 2: 105-8. (in Russian)]
 16. *Прилепская В.Н., Богатова И.К., Радзинский В.Е.* Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. *Гинекология*. 2016; 18(1): 7-12. [Prilepskaya V.N., Bogatova I.K., Radzinsky V.E. Novelty in the prevention and treatment of menopausal syndrome. *Ginekologiya/Gynecology*. 2016; 18(1): 7-12. (in Russian)]
 17. *Maki P.M., Dumas J.* Mechanisms of action of estrogen in the brain: insights from human neuroimaging and psychopharmacologic studies. *Semin. Reprod. Med.* 2009; 27(3): 250-9. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1216278>.
 18. *Drogos L., Rubin L.H., Geller S.E., Banuvar S., Shulman L.P., Maki P.M.* Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*. 2013; 20(12): 1236-42. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0b013e318291f5a6>.
 19. *Van Driel C.M.G., Stuursma A.S., Schroevers M.J., Mourits M.J., de Bock G.H.* Mindfulness, cognitive behavioural and behaviour-based therapy for natural and treatment-induced menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019; 126(3): 330-9. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15153>.
 20. *Lauritsen C.G., Chua A.L., Nahas S.J.* Current treatment options: Headache related to menopause – diagnosis and management. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2018; 20(4): 7. <https://dx.doi.org/10.1007/s11940-018-0492-7>.
 21. *Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G.* et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition (Study of Women's Health Across the Nation). *JAMA Intern. Med.* 2015; 175(4): 531-9. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.
 22. *Sarri G., Pedder H., Dias S.* et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*. 2017; 124(10): 1514-23. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14619>.
 23. *Шапошник О.Д.* Климакс и сердечно-сосудистые заболевания: Учебное пособие для врачей. Челябинск: УГМАДО; 2005. 75 с. [Shaposhnik O.D. Menopause and cardiovascular diseases: A textbook for doctors. Chelyabinsk: UGMADO; 2005. 75 p. (in Russian)].
 24. *Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A., Hess R., Powell L.H., Matthews K.A.* Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011; 18(4): 352-8. <https://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e3181fa27fd>.
 25. *Chester R.C., Kling J.M., Manson J.E.* What the Woman's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin. Cardiol.* 2018; 41(2): 247-52. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.22891>.
 26. *Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M.* et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017; 20(4): 306-12. <https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>.
 27. *Юренева С.В., Эбзиева З.Х.* Роль гипоталамических (триггеров) нейропептидов в генезе приливов жара. Перспективы новых терапевтических подходов к лечению вазомоторных климактерических симптомов. *Акушерство и гинекология*. 2017; 8: 105-10. [Yureneva S.V., Ebzieva Z.Kh. The role of hypothalamic (triggers of) neuropeptides in the genesis of hot flashes. Prospects for new therapeutic approaches to treating vasomotor menopausal symptoms. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; 8: 105-10. (in Russian)]
 28. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123(1): 202-16. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78>.
 29. *Schulte-Michels J., Wolf A., Aatz S.* et al. α -Hederin inhibits G protein-coupled receptor kinase 2-mediated phosphorylation of β 2-adrenergic receptors. *Phytomedicine*. 2016; 23(1): 52-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2015.12.001>.
 30. *Wahab F., Shahab M., Behr R.* The involvement of gonadotropin inhibitory hormone and kisspeptin in the metabolic regulation of reproduction. *J. Endocrinol.* 2015; 225(2): R49-66. <https://dx.doi.org/10.1530/JOE-14-0688>.
 31. *Tsutsui K., Bentley G.E., Ubuka T., Saigoh E., Yin H., Osugi T.* The general and comparative biology of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH). *Gen. Comp. Endocrinol.* 2007; 153(1-3): 365-70. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2006.10.005>.
 32. *Сметник В.П., Ильина Л.М.*, ред. *Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации*. Ярославль: Литера; 2010. 221с. [Smetnik V.P., Ilyina L.M., ed. *Management of peri- and postmenopausal women: practical recommendations*. Yaroslavl: IPK "Litera"; 2010. 221 p. (in Russian)]
 33. *Ohmichi M., Tasaka K., Kurachi H., Murata Y.* Molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulator in target tissues. *Endocr. J.* 2005; 52(2): 161-7. <https://dx.doi.org/10.1507/endocrj.52.161>.
 34. *Ильина Т.А.* Большая иллюстрированная энциклопедия лекарственных растений. М.: Эксмо; 2008. 304с. [Ilyina T.A. The great illustrated encyclopedia of medicinal plants. М.: Eksmo; 2008. 304 p. (in Russian)]
 35. *Wuttke W., Jarry H., Heiden I., Seidlova-Wuttke D.* Effects of Cimicifuga racemosa on estrogen-dependent tissues. *Maturitas*. 2000; 35(Suppl.1): S34.
 36. *Вуттке В., Горков К., Саидлова, Вуттке Д.* 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. *Русский медицинский журнал*. 2008; 16(20): 3-11. [Wuttke V., Gorkov K., Saidlova, Wuttke D. The effect of cimicifuga (Cimicifuga racemosa) on bone metabolism, the vaginal mucosa, and various parameters of blood analysis in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled and conjugated estrogen-controlled study. *Rus. Med. Journal*. 2008; 16 (20): 3–11. (in Russian)]
 37. *Beer A.-M., Neff A.* Differentiated evaluation of extract-specific evidence on Cimicifuga racemosa's efficacy and safety for climacteric complaints. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2013; 2013: 860602. <https://dx.doi.org/10.1155/2013/860602>.
 38. *Рауш К., Брюкер К., Горков К., Вуттке В.* Первые доказательства безопасности для эндометрия экстракта клопогона кистевидного (Actaea и Cimicifuga racemosa). *Русский медицинский журнал*. 2008; 16(9): 1-8. [Rausch K., Brucker K., Gorkov K., Wuttke V. First evidence for the endometrial safety of black cohosh (Cimicifuga racemosa). *Rus. Med. Journal*. 2008; 16 (9): 1-8. (in Russian)]

39. Коломойцева Т.Н., Орлов О.А., Козлова Г.А. Опыт использования препарата из экстракта цимицифуги (Климадинон) в комплексной реабилитации больных раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 3: 57-61. [Kolomoitseva T.N., Orlov O.A., Kozlova G.A. Experience with a cimicifuga extract-based drug (Klimadynon) in the complex rehabilitation of patients with cervical cancer. OZhRS (Female Reproductive System Tumors). 2008; 3: 57-61. (in Russian)]
40. Hill C.A., Harris R.C., Kim H.J., Harris B.D., Sale C., Boobis L.H. et al. Influence of beta-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity. *Amino Acids*. 2007; 32(2): 225-33. <https://dx.doi.org/10.1007/s00726-006-0364-4>.

Поступила 27.08.2020

Принята 02.09.2020

Received 27.08.2020

Accepted 02.09.2020

Сведения об авторах:

Батищева Галина Александровна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Тел.: +7(4732)65-68-47. E-mail: bat13@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4771-7466. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Мубаракшина Ольга Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Тел.: +7(903)025-32-47. E-mail: mubarakshina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6799-6322. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Сомова Марина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Тел.: +7(4732)65-68-47. E-mail: somova_marina@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-6511-4098. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Мубаракшин Эдуард Абдулаевич, врач гинекологического отделения, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина», Воронеж. Тел.: +7(4732)65-29-17. E-mail: edwardmub@mail.ru. 394036, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 2.

Authors' information:

Galina A. Batishcheva, MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. Tel.: +7(4732)65-68-47. E-mail: bat13@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4771-7466. 394036, Russia, Voronezh, Studentcheskaya str., 10.
Olga A. Mubarakshina, MD, PhD, Department of Clinical Pharmacology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. Tel.: +7(903)025-32-47. E-mail: mubarakshina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6799-6322. 394036, Russia, Voronezh, Studentcheskaya str., 10.
Marina N. Somova, PhD, assistant professor of clinical pharmacology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. Tel.: +7(4732)65-68-47. E-mail: somova_marina@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-6511-4098. 394036, Russia, Voronezh, Studentcheskaya str., 10.
Eduard A. Mubarakshin, physician of gynecological department, Road Clinical Hospital. Tel.: +7(4732)65-29-17. E-mail: edwardmub@mail.ru. 394024, Russia, Voronezh, per. Zdorovya, 2.