

Лечение климактерического синдрома средней степени тяжести препаратом Лигнариус-7 НМР (7-гидроксиматаирезинол)

В. Е. Балан, д.м.н., проф., рук. поликлинического отделения
Е. В. Тихомирова, к.м.н., с.н.с. поликлинического отделения
Ю. П. Титченко, к.м.н., н.с. отделения пренатальной диагностики

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Treatment of climacteric syndrome of moderate severity with drug Lignarius-7 hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan)

V. E. Balan, Yu. P. Titchenko, E. V. Tikhomirova

Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме

Введение. Лечение климактерического синдрома предполагает применение менопаузальной гормональной терапии, однако существуют противопоказания к применению МГТ, в связи с чем применяются альтернативные методы коррекции КС, к которым относятся прежде всего фитопрепараты. **Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности различных доз растительного препарата 7-гидроксиматаирезинола (7ГМР) при лечении климактерического синдрома средней степени тяжести. **Материалы исследования.** В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 60 женщин с КС средней степени тяжести. Больные были разделены на три группы: I группу составили 20 пациенток, которые получали препарат 7-гидроксиматаирезинол по одной капсуле раз в день; во II группу — 20 пациенток, получавших препарат 7-гидроксиматаирезинола по две капсулы один раз в день; III группу составили 20 пациенток, получавших плацебо по одной капсуле один раз в день. **Результаты.** Анализ интенсивности приливов показал, что через три месяца терапии в I группе больных, принимающих 7-гидроксиматаирезинол по одной капсуле один раз в день, число приливов снизилось на 45%, во II группе больных, принимающих 7-гидроксиматаирезинол по две капсулы один раз в день, число приливов снизилось на 65% в сравнении с группой плацебо, где частота приливов уменьшилась на 25%. Причем во II группе количество приливов снизилось на 20% больше, чем в I группе. При сравнении динамики психоэмоциональных симптомов у женщин с КС нами выявлена положительная динамика через три месяца лечения в I группе пациенток на 70%, а во II группе на 80% в сравнении с плацебо, где все симптомы снизились лишь на 20%. **Выводы.** В результате исследования отмечена эффективность препарата Лигнариус на приливы жара в обеих группах (45 и 65% соответственно), причем во II группе на 20% выше чем в I группе, он достоверно превышает эффективность плацебо, где эффективность составила всего 25%. Также препарат Лигнариус показал эффективность в отношении симптомов психоэмоциональных нарушений, где в I группе она составила 70%, и во II группе — 80% по сравнению с плацебо, где эффективность составила всего 20%. **Обсуждение результатов.** В результате исследования показано, что эффективность препарата Лигнариус достоверно отличается от плацебо у больных со средней степенью тяжести КС, причем во II группе пациенток эффективность была выше, чем в I группе. Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии гепатотоксичности и эстрогенного воздействия препарата 7-гидроксиматаирезинола. Мы полагаем, что терапия фитопрепаратом Лигнариус занимает свою нишу в терапии КС и является эффективным и безопасным средством растительного происхождения.

Ключевые слова: климактерий, климактерический синдром, лигнаны, фитостерогены.

Summary

Introduction. The treatment of climacteric syndrome involves the menopausal hormone therapy. However, there are some contraindications to MGT. Because the alternative methods of correction of CS are needed. First of all, these are phytopreparations. **Objective.** To evaluate the efficacy and safety of various doses of the phytopreparation 7-hydroxymatairesinol (7HMR) in the treatment of climacteric syndrome of moderate severity. **Material and methods.** The randomized placebo-controlled study involved 60 women with a CS of moderate severity. Patients were divided into three groups: I group consisted of 20 patients who received the preparation of 7-hydroxymatairesinol 1 capsule 1 once a day; II group — 20 patients, who received the preparation of 7-hydroxymatairesinol 2 capsules once a day; III group — 20 patients, who received placebo one capsules once a day. **Results.** Analysis of the intensity of the hot flushes showed that after three months of therapy the frequency of the hot flushes decreased in all group: the group I (7-hydroxymatairesinol 1 capsule once a day) by 45%; the group II (7-hydroxymatairesinol 2 capsules once a day) by 65%; in the placebo group by 25%. It is worth noting, the II group the frequency of the hot flushes decreased by 20% more than in the I group. After evaluating the dynamics of psychoemotional symptoms in women with CS, we found positive dynamics after 3 months of treatment in group I of patients by 70%, in the group II by 80%, and in the placebo group all the symptoms decreased only by 20%. **Conclusions.** The study showed that Lignarius was effective in relief of the hot flashes in both groups (45 and 65% respectively). In the II group the efficiency was 20% higher than in the group I, and significantly exceeded efficiency of placebo, where its was only 25%. Lignarius also showed efficiency in relief of psychoemotional symptoms: in the I group it was 70%, in the group II — 80%, and in the placebo group — only 20%. **Discussion of the results.** The study showed, the efficacy of Lignarius significantly differed from placebo in patients with the CS of moderate severity, and in the II group the efficacy was higher than in the I group. There are not data of hepatotoxicity and estrogenic effect of the 7-hydroxymatairesinol. We consider, the phytopreparation Lignarius may be used in the therapy for CS. It is an effective and safe phytopreparation.

Key words: menopause, climacteric syndrome, lignans, phytoestrogens.

Введение

Климактерий — период, занимающий 30–40% общей продолжительности жизни женщин. Ежегодно в мире примерно 25 миллионов женщин всту-

пают в климактерий. К проблемам здоровья, связанным и с эстрогенным дефицитом, и с возрастом, относят сердечно-сосудистые заболевания —

атеросклероз, гипертензию, гиперлипидемию, инсулинорезистентность; неврологические — нарушения когнитивной функции, памяти; костно-мыш-



ЛИГНАРИУС

ЛИГНАРИУС – единственный
фитоэстроген на основе лигнана –
7-NMR (7- гидроксиматаирезинол)

Сохраняет молодость
и привлекательность женщины
в климактерический период



Лигнариус содержит запатентованную
формулу лигнана из ели европейской (Picea Abies)



Регулирует вегетативные менопаузальные
симптомы

Снижает частоту и выраженность «приливов»

Обладает антиоксидантным эффектом

Обладает противовоспалительной
активностью

Повышает сексуальную активность

Снижает риск развития эстрогензависимых
опухолей

**Организация, принимающая
претензии потребителей:**

ООО «Космофарм», 107076, Москва, ул.Стромынка,
д.19, корп. 2, помещение 128, комната 7

Тел.: +7 (495) 644-00-31, Факс: +7 (495) 644-00-32

E-mail: office@cosmopharm.ru

Изготовитель:

«Provero Pharma v.o.f.» van Leeuwenhoekweg 9,
5482TK Schijndel, Нидерланды.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

шечные — остеопороз, остеоартрит; урогенитальную атрофию [1, 5, 11, 14, 15, 16].

Особый интерес отмечается к проблемам пери- и постменопаузального периода, так как этот период является оптимальным для начала МГТ и профилактики ССЗ, остеопороза, ГУМС, когнитивных нарушений.

Одним из самых ранних и ярких проявлений патологии климактерия является климактерический синдром (менопаузальный синдром) (КС) — комплекс нейropsychических, вегетативно-сосудистых, нейроэндокринных симптомов, характеризующихся резким снижением качества жизни и являющихся предиктором множества более поздних нарушений, в том числе сердечно-сосудистых и обменно-метаболических [4, 6, 7, 11]. Самым ярким проявлением климактерия являются «приливы жара» или ВМС (вазомоторные менопаузальные симптомы) [8].

Классические менопаузальные расстройства — вазомоторные симптомы (приливы и гипергидроз) чаще всего развиваются в перименопаузе параллельно с изменением менструального цикла. В последние годы число исследований, посвященных КС и его самому яркому проявлению — «приливу жара», значительно уменьшилось, так как казалось, что их патогенез и реакция на существующие виды терапии КС хорошо изучены [2, 3, 9, 10, 20, 21]. До недавнего времени полагали, что приливы не наносят существенного ущерба здоровью, а только снижают качество жизни.

КС является классическим показанием к проведению традиционной ГТ (гормональной терапии) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов. Однако существуют противопоказания и ограничения к применению ГТ из-за риска развития осложнений. В связи с этим все большее значение приобретают альтернативные методы коррекции КС, к которым относятся прежде всего фитопрепараты.

В последние годы появились работы, указывающие на эффективность препарата 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР) (Лигнариус) [7, 8]. Сравнение

в эксперименте действующего вещества препарата Лигнариус с контрольными молекулами (17-эстрадиол, фитоэстроген, β -ситостирол, эпигаллокатехин-3-галлат) показало противоопухолевые и противовоспалительные свойства 7-гидроксиматаирезинола (лигнан ели европейской) [13, 19]. Это указывает на перспективность использования 7-ГМР в клинической практике. Хемоинформационный анализ молекулы 7-ГМР показал, что схожие с 7-ГМР молекулы характеризуются противоопухолевым, гепатопротекторным, противовоспалительным, вазодилатирующим, гиполипидемическими, антитромботическим, антиоксидантным, противодиабетическим и нейропротекторным эффектами [21, 22].

В связи с вышеизложенным изучение эффективности и безопасности различных доз растительного препарата Лигнариус (7-гидроксиматаирезинола [7-ГМР]) в сравнение с плацебо является весьма актуальным.

Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности различных доз растительного препарата Лигнариус (7-гидроксиматаирезинола [7-ГМР]) при лечении климактерического синдрома средней степени тяжести.

Материалы исследования

В поликлиническом отделении МОНИИАГ обследованы 60 женщин с КС средней степени тяжести, у которых были выявлены противопоказания к назначению системной гормонотерапии (ГТ) или пациентки, по каким-либо субъективным причинам, отказывавшиеся от ее приема.

Среди противопоказаний к назначению ГТ выделены следующие:

- варикозное расширение вен, тромбоз флебиты — 10 (16,6%);
- перенесенный менее шести месяцев назад инсульт — 4 (6,6%);
- рак молочной железы в анамнезе — 10 (16,6%);
- миома матки более восьми недель — 6 (10%);
- Анализ причин отказов от приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ) продемонстрировал

низкую осведомленность пациенток о пользе МГТ и преувеличенные страхи перед возможными рисками, усугубляемые средствами массовой информации и мнением окружающих $n = 55$ (91,6%)

Критерии включения в исследование

В исследование были включены пациентки в пери- и постменопаузе в возрасте от 45 до 60 лет с симптомами климактерического синдрома средней степени тяжести, отсутствием самостоятельной менструации не менее шести месяцев, наличием противопоказаний к классической ГТ либо при отказе от приема ГТ женщины, подписавшей информированное согласие.

Критерии исключения из исследования

- наличие эстрогензависимых опухолей на период включения;
- прием препаратов менопаузальной гормонотерапии менее трех месяцев до включения в исследование;
- наличие тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарного комплекса;
- наличие заболеваний центральной нервной системы, психических заболеваний, ограничивающих комплаентность приема препаратов;
- непереносимость компонентов препарата;
- гиперпластические процессы эндометрия, требующие назначения гормонотерапии;
- неverifiedированные опухоли яичников;
- рак эндометрия, молочных желез, яичников в настоящее время.

Отобранная когорта больных методом случайной выборки была разделена на три группы.

I группу составили 20 пациенток с климактерическим синдромом средней степени тяжести в возрасте от 45 до 60 лет ($52,57 \pm 5,90$ года). Длительность постменопаузы в среднем составила $3,02 \pm 1,43$ года. Пациентки I группы в дальнейшем получали препарат Лигнариус по одной капсуле один раз в день.

Симптомы	Слабая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
	Баллы		
Нейровегетативные	> 10–20	21–30	> 30
Эндокринно-метаболические	1–7	8–14	> 14
Психоэмоциональные	1–7	8–14	> 14
Модифицированный менопаузальный индекс	12–34	35–58	> 58

II группу составили 20 пациенток с климактерическим синдромом средней степени тяжести в возрасте от 45 до 60 лет ($50,32 \pm 5,01$ года). Длительность постменопаузы в среднем составила $2,96 \pm 1,33$ года. Пациентки II группы в дальнейшем получали препарат Лигнариус по две капсулы один раз в день.

В III группу (группу контроля) были включены 20 пациенток с климактерическим синдромом средней продолжительностью постменопаузы $3,08 \pm 1,31$ года, в возрасте от 45 до 60 лет ($51,28 \pm 2,64$ года), в дальнейшем получавшие плацебо по 1 капсуле в день.

Детальное клинико-лабораторное обследование проведено у 60 пациенток исходно и на фоне приема препаратов в течение трех месяцев.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

В настоящей работе применялись следующие методы исследования.

1. Оценка тяжести симптомов КС с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), рассчитанного на основе балльной оценки симптомов КС (табл. 1).
 2. Клинико-anamnestический метод (включая общеклиническое и гинекологическое обследование).
 3. Объективное обследование, включая антропометрические данные.
 4. Лабораторные методы исследования (определение биохимических параметров крови, уровней половых гормонов, гонадотропинов).
 5. Ультразвуковой метод исследования.
 6. Маммографическое исследование (определение плотности молочной железы по J. N. Wolfe (1976)).
 7. Патоморфологическое исследование (цитологические мазки по методу Папаниколау, биопсия эндометрия методом вакуум-аспирации) проводили на скрининговом визите для исключения онкологической патологии.
- На скрининговом и втором визитах производили забор крови для определения уровней эстрадиола (E2), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (Прл).

- Уровни общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, коэффициента атерогенности (КА) оценивали на скрининговом и втором визитах.
- Исследование уровней креатинина, общего белка, глюкозы, общего билирубина, прямого билирубина, мочевины, щелочной фосфатазы, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (GGT) проводили на скрининговом и втором визитах.
- Толщину эндометрия оценивали с применением УЗИ с помощью продольных и поперечных сечений аппаратом Voluson 730 PRO с трехмерным высокочастотным вагинальным датчиком (General Electric) частотой 3,5–6,0 МГц на скрининговом и втором визитах.
- Измерение роста, веса тела проводили на скрининговом и втором визитах.
- Всем пациенткам проводили общий анализ крови и мочи на скрининговом и последнем визите
- Всем пациенткам выполняли рентгенографию молочных желез в прямой и косой проекциях до начала исследования.
- Цитологический метод исследования клеток с поверхности шейки матки — мазки по методу Папаниколау на скрининговом визите.
- Биопсию эндометрия выполняли по стандартной методике с применением вакуумного забора (аспирационная биопсия эндометрия с помощью кюретки Pipelle) при первом визите по показаниям.

Результаты

При анализе антропометрических показателей пациенток, вошедших в наше исследование, практически у всех установлена избыточная масса тела (ИМТ = $25,9 \pm 1,8$).

Анализ менструальной функции у большинства обследованных женщин патологии не выявил, у 5 пациенток (8,3%) отмечались менометроррагии, а у 2 больных (3,3%) — гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе.

При оценке акушерского анамнеза было установлено, что среднее количество беременностей в исследуемых группах составило $2,3 \pm 0,5$; среднее число родов — $1,7 \pm 0,3$.

Среди экстрагенитальной патологии встречались заболевания желудочно-кишечного тракта у 19 пациенток (31,7%), сердечно-сосудистой системы — у 15 больных (25%), заболевания центральной нервной системы — у 19 пациенток (31,7%), онкологические заболевания в анамнезе — у 2 больных (3,3%).

Гинекологические заболевания в анамнезе отмечены у 34 (56,7%) женщин. В структуре гинекологических заболеваний наиболее часто встречались: доброкачественные заболевания шейки матки — у 40 (66,7%) женщин; хронические воспалительные заболевания тела и придатков матки — у 7 (11,7%) женщин; миомы матки небольших размеров — у 6 (10%) женщин. У 5 больных (8,3%) в анамнезе были гиперпластические процессы эндометрия, у 4 (6,7%) пациенток — наружный генитальный эндометриоз. Среди перенесенных гинекологических операций у 8 пациенток (13,3%) проводились гистероскопии с диагностическим выскабливанием, у 8 пациенток (13,3%) — резекция яичников

Таблица 2
Структура жалоб и их частота проявлений до назначения терапии

Симптомы	Частота проявлений, n = 60
Приливы жара	100% (n = 60)
Повышение АД	80,0% (n = 48)
Головные боли	98,3% (n = 59)
Сердцебиение в покое	91,7% (n = 55)
Непереносимость высокой температуры	90,0% (n = 54)
Покраснение кожи	90,0% (n = 54)
Сухость кожи	98,3% (n = 59)
Отечность	83,3% (n = 50)
Сонливость	96,7% (n = 58)
Нарушение сна	100% (n = 60)
Потливость	98,3% (n = 59)

Таблица 3
Исходные уровни половых гормонов у пациенток с климактерическим синдромом

Показатели	Норма	Больные КС, n = 60, (M ± m)
ФСГ	3,0–8,0 МЕ/л	70,80 ± 37,60
ЛГ	3,0–10,0 МЕ/л	36,12 ± 18,60
Prl	120–500 мМЕ/л	201,10 ± 85,70
E2	150–450 пмоль/л	99,50 ± 46,50

Таблица 4
Исходное содержание уровней показателей печеночного метаболизма и липидов плазмы

Показатели	Норма	Больные КС, n = 60	p
Холестерин, ммоль/л	3,1–5,2	4,87 ± 1,52	p > 0,05
Триглицериды, ммоль/л	0,7–1,7	1,30 ± 0,53	p > 0,05
ЛПВП, моль/л	0,9–1,8	1,41 ± 0,38	p > 0,05
ЛПНП, моль/л	0–3,9	2,74 ± 0,92	p > 0,05
КА	3,0–3,5	3,07 ± 0,70	p > 0,05
Общий белок, г/л	66–87	74,40 ± 9,50	p > 0,05
Глюкоза, моль/л	3,9–6,4	5,21 ± 0,96	p > 0,05
Мочевина, ммоль/л	1,7–8,3	5,06 ± 1,69	p > 0,05
Щ/ф U L	30–120	72,85 ± 28,79	p > 0,05
Креатинин, мкмоль/л	53–97	77,76 ± 11,78	p > 0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–21,0	10,92 ± 4,21	p > 0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,5	2,21 ± 0,85	p > 0,05
АСТ U L	0–40	25,21 ± 7,93	p > 0,05
АЛТ U L	0–41	29,99 ± 11,80	p > 0,05
GGT U L	4–38	19,76 ± 9,48	p > 0,05

по поводу доброкачественных новообразований яичников, консервативная миомэктомия у 7 пациенток (11,7%).

Выбор метода терапии климактерического синдрома связан с определением степени его тяжести, а также наличием противопоказаний для менопаузальной гормональной терапии. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные особенности каждой пациентки и ее желание.

Основной жалобой пациенток являлись приливы, число которых колебалось от 10 до 20 в сутки. У 55 женщин (91,7%) приливы появились в период перехода к менопаузе, а у 5 пациенток (8,3%) в течение первого года после последней менструации.

Продолжительность климактерического синдрома в среднем составила $3,04 \pm 1,34$ года и колебалась от шести месяцев до шести лет.

В нашем исследовании степень тяжести КС у пациенток оценивалась с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), рассчитываемого по бальной оценке симптомов. За среднюю степень тяжести брали промежуток значения ММИ от 35 до 58 баллов.

В представленной таблице данные показывают одинаковую структуру жалоб и их частоту, что соответствует однородности выборки.

У всех пациенток, включенных в исследование, до начала лечения определялись исходные уровни гормонов (ФСГ, ЛГ, Прл, E2).

Из представленных данных выявлено, что гормональная характеристика женщин, включенных в данное исследование, соответствовала периоду климактерия.

Для исследования безопасности 7-гидроксиматаирезинола всем пациентам, включенным в исследование (n = 60), исходно проводили биохимический анализ крови для определения следующих показателей: холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, КА, общий белок, глюкоза, мочевина, щелочная фосфатаза, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой, АСТ, АЛТ, ГГТ.

Как видно из представленных данных, биохимические показатели печеночного метаболизма и липидного профиля не выходили за рамки нормальных значений.

Таблица 5
Динамика нейровегетативных симптомов через три месяца терапии различными дозами препарата Лигнариус в сравнении с плацебо

Симптомы	Исходно I группа, n = 20	Через 3 месяца I группа, n = 20	Исходно II группа, n = 20	Через 3 месяца II группа, n = 20	Исходно плацебо, n = 20	Через 3 месяца плацебо, n = 20	p
Приливы жара	100%, n = 20	55%, n = 11	100%, n = 20	35%, n = 9	100%, n = 20	75%, n = 15	0,001
Повышение АД	80%, n = 16	15%, n = 3	75%, n = 15	10%, n = 2	85%, n = 17	45%, n = 9	0,002
Головные боли	90%, n = 18	15%, n = 3	100%, n = 20	10%, n = 2	95%, n = 19	55%, n = 11	0,001
Сердцебиение в покое	90%, n = 18	35%, n = 7	85%, n = 17	15%, n = 3	95%, n = 19	80%, n = 16	0,001
Непереносимость высокой температуры	95%, n = 19	10%, n = 2	95%, n = 19	5%, n = 1	90%, n = 18	65%, n = 13	0,001
Покраснение кожи	90%, n = 18	20%, n = 4	95%, n = 19	15%, n = 3	85%, n = 17	60%, n = 12	0,001
Сухость кожи	75%, n = 15	15%, n = 3	80%, n = 16	10%, n = 2	85%, n = 17	95%, n = 19	0,001
Отечность	90%, n = 18	10%, n = 2	90%, n = 18	5%, n = 1	90%, n = 18	55%, n = 11	0,001
Сонливость	95%, n = 19	20%, n = 4	90%, n = 18	15%, n = 3	95%, n = 19	85%, n = 17	0,001
Нарушение сна	100%, n = 20	10%, n = 2	100%, n = 20	5%, n = 1	100%, n = 20	85%, n = 17	0,001
Потливость	100%, n = 20	10%, n = 2	95%, n = 19	5%, n = 1	100%, n = 20	75%, n = 15	0,001

Одним из важных показателей отсутствия патологии эндометрия перед началом любой терапии климактерических нарушений является толщина эндометрия. Нами проведено УЗИ всем пациенткам, включенным в исследование (n = 60).

Исходя из анализа исходных данных УЗИ у 60 женщин, установлена толщина эндометрия, укладывающаяся в нормативные параметры для данной возрастной группы, которая составила: для I группы — $0,26 \pm 0,31$ мм, для II группы — $0,25 \pm 0,29$ мм и для плацебо — $0,23 \pm 0,13$ мм.

Показаний для проведения аспирации эндометрия с помощью вакуумной кюретки Ripple и патоморфологической его оценки в нашем исследовании не было.

По данным рентгенологического обследования молочных желез до начала терапии, преобладала картина фиброзно-жировой инволюции у 43 пациенток (71,7%), у оставшихся 17 женщин (28,3%) выявлена фиброзно-жировая инволюция с остаточной железистой тканью.

Оценка динамики основных показателей степени тяжести КС при проведении фитотерапии препаратом Лигнариус

Методом случайной выборки пациентки рандомизированы в три

Рисунок 1. Динамика нейровегетативных симптомов через три месяца терапии различными дозами препарата Лигнариус в сравнении с плацебо.

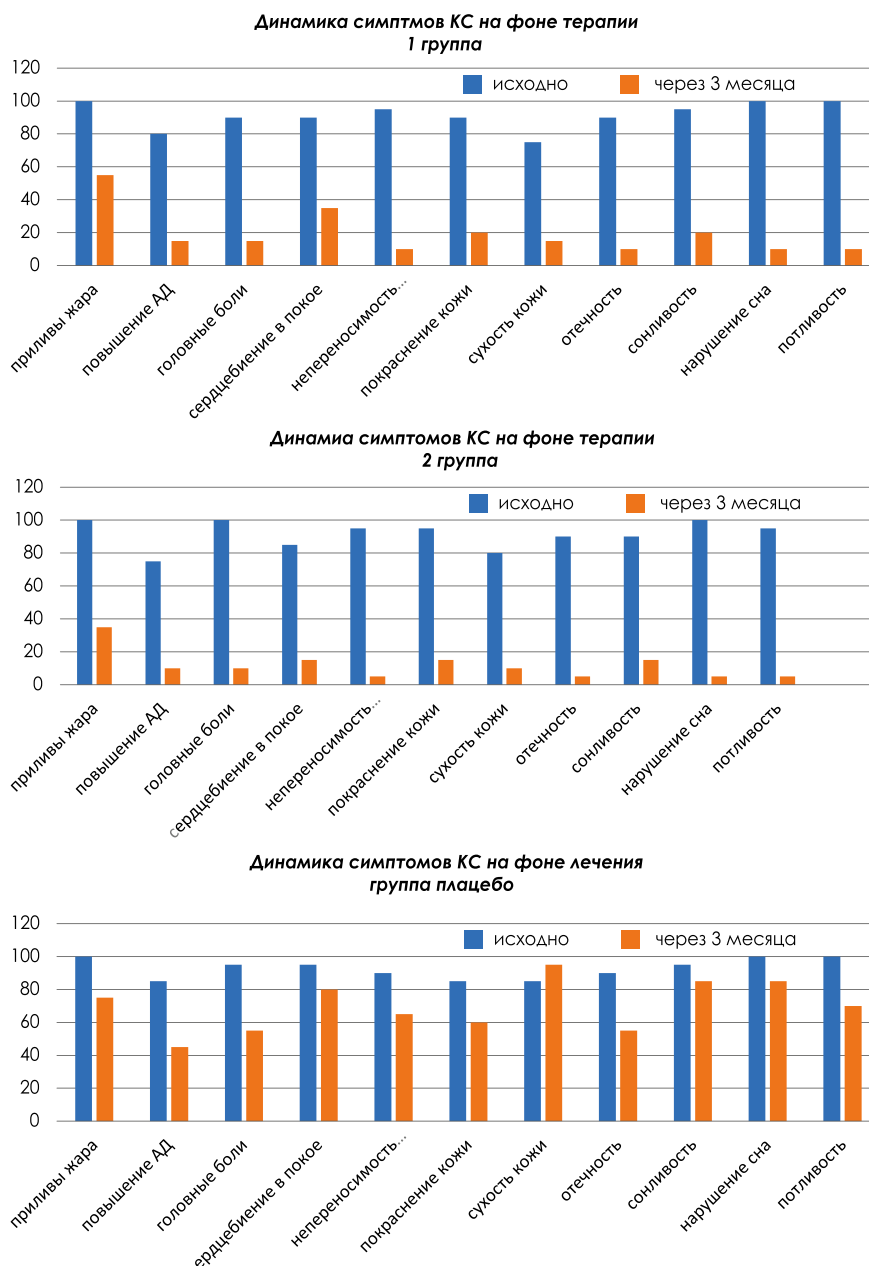


Таблица 6

Динамика психоэмоциональных симптомов на фоне терапии различными дозами 7-гидроксиматаирезинола

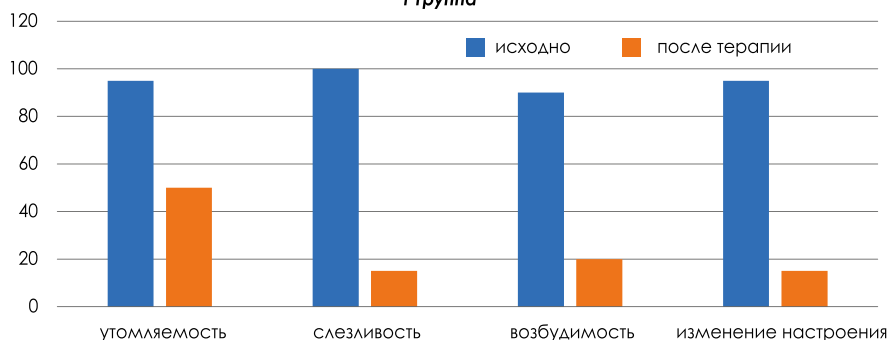
Симптомы	Исходно I группа, n = 20	Через 3 месяца, I группа, n = 20	Исходно II группа, n = 20	Через 3 месяца, II группа, n = 20	Исходно плацебо, n = 20	Через 3 месяца, плацебо, n = 20	P
Утомляемость	95%, n = 19	50%, n = 10	95%, n = 19	35%, n = 7	100%, n = 20	85%, n = 17	0,003
Слезливость	100%, n = 20	15%, n = 3	100%, n = 20	5%, n = 1	100%, n = 20	70%, n = 14	0,001
Возбудимость	90%, n = 18	20%, n = 4	90%, n = 18	10%, n = 2	85%, n = 17	70%, n = 14	0,002
Изменение настроения	95%, n = 19	15%, n = 3	95%, n = 19	10%, n = 2	95%, n = 19	75%, n = 15	0,002

Таблица 7

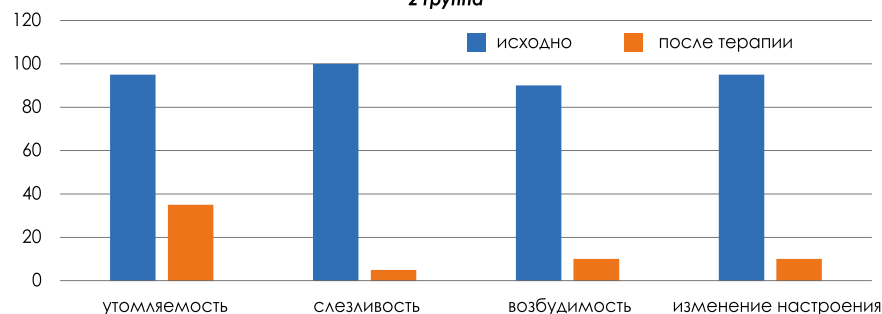
Динамика изменений ММИ на фоне лечения различными дозами 7-гидроксиматаирезинола в сравнении с плацебо

Группа	N	M ± m	P
I группа			
ММИ (исходно)	20	40,39 ± 4,70	0,000001
ММИ (через 3 месяца терапии)		27,23 ± 5,30	
II группа	20		
ММИ (исходно)	20	41,13 ± 4,90	0,000001
ММИ (через 3 месяца терапии)		23,85 ± 4,20	
Плацебо	20		
ММИ (исходно)	20	39,50 ± 6,40	0,35
ММИ (через 3 месяца терапии)		38,14 ± 4,90	

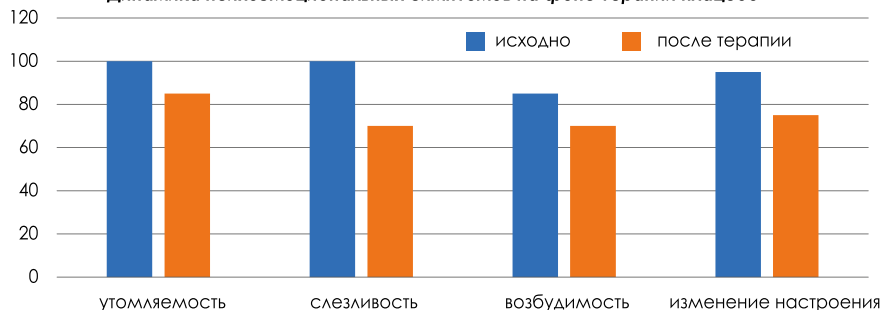
Динамика психоэмоциональных симптомов на фоне терапии I группа



Динамика психоэмоциональных симптомов на фоне терапии 2 группа



Динамика психоэмоциональных симптомов на фоне терапии плацебо



группы: 20 пациенток возрастом $52,57 \pm 5,90$ года с продолжительностью менопаузы $3,02 \pm 1,40$ года составили I группу принимающих Лигнариус по одной капсуле один раз в день; 20 пациенток возрастом $50,32 \pm 5,01$ года с продолжительностью менопаузы $2,96 \pm 1,33$ года были рандомизированы во II группу принимающих Лигнариус по две капсулы один раз в день. Длительность приема составила три месяца и сравнивалась с группой плацебо, состоящей из 20 женщин в возрасте $51,20 \pm 2,60$ года с длительностью менопаузы $3,08 \pm 1,30$ года. Пациенты в группах не отличались по основным антропометрическим параметрам и степени тяжести КС ($p > 0,05$).

Анализ интенсивности приливов показал, что через три месяца применения в I группе больных, принимающих Лигнариус по одной капсуле один раз в день, число приливов снизилось на 45%, во II группе больных, принимающих Лигнариус по две капсулы один раз в день, число приливов снизилось на 65% в сравнении с группой плацебо, где частота приливов уменьшилась на 25% ($p = 0,001$) (табл. 5).

КС — это группа симптомов, где ведущую роль играют не только приливы, являющиеся частью нейровегетативной симптоматики, но и эндокринно-метаболические и психоэмоциональные нарушения.

Представленные данные позволяют сделать вывод о достоверном снижении количества приливов у пациенток, получающих 7-гидроксиматаирезинол, в сравнении с группой плацебо, причем во II группе коли-

Рисунок 2. Динамика психоэмоциональных симптомов через три месяца терапии различными дозами препарата Лигнариус в сравнении с плацебо.

чество приливов снизилось на 20% больше, чем в I группе ($p = 0,001$). Также отмечена положительная динамика всех симптомов нейровегетативных нарушений в обеих группах. Выявленные достоверные различия в динамике симптомов у женщин, получающих 7-гидроксиматаирезинол, достоверно отличались от таковых в группе плацебо.

Проведенный анализ психоэмоциональных нарушений позволил выявить положительную динамику и достоверное уменьшение следующих симптомов: утомляемости, слезливости, возбудимости; изменение настроения (табл. 6). Остальные симптомы психоэмоциональных нарушений достоверно не изменялись. При анализе результатов оценки эндокринно-метаболических расстройств достоверных изменений также не выявлено.

При сравнении динамики психоэмоциональных симптомов у женщин, принимающих разные дозы 7-гидроксиматаирезинола, нами выявлена положительная динамика через три месяца лечения. Так, в I группе пациенток симптомы (утомляемость, слезливость, возбудимость и изменение настроения) снизились на 70%, а во II группе — на 80% в сравнении с плацебо, где все симптомы снизились лишь на 20%.

При сравнении динамики эффективности в обеих группах через три месяца применения препарата Лигнариус нами выявлены достоверные различия ($p = 0,002$).

При анализе результатов ММИ нами установлено, что через три месяца применения исследуемого препарата частота приливов достоверно снижалась в сравнении с плацебо, причем во II группе отмечалось более выраженное снижение частоты приливов ($p = 0,03$). Таким образом, Применение препарата 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) достоверно эффективнее плацебо. Через три месяца приема плацебо всем пациенткам был назначен активный препарат.

Нами изучены изменения уровней гонадотропинов, эстрадиола и ГСПС при применении двух доз приема растительного препарата Лигнариус.

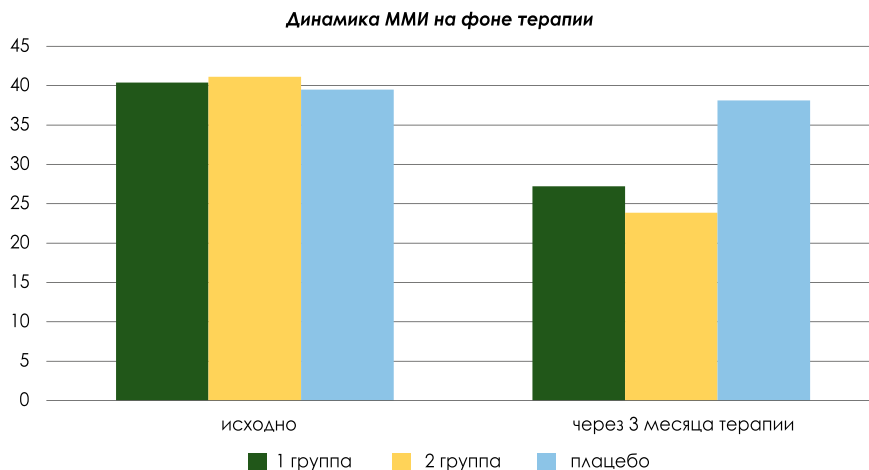


Рисунок 3. Динамика ММИ на фоне терапии 7-гидроксиматаирезинолом в сравнении с плацебо.

Таблица 8
Динамика изменений уровня эстрадиола (E2)

I группа	N = 20		P
E2 исходно		88,01 ± 42,3	0,05
E2 через 3 месяца терапии		87,47 ± 43,6	
II группа	N = 20		P
E2 исходно		87,67 ± 41,89	0,05
E2 через 3 месяца терапии		86,89 ± 48,20	
Плацебо	N = 20	M ± m	P
E2 исходно		89,03 ± 38,10	0,01
E2 через 3 месяца терапии		83,21 ± 31,50	

Таблица 9
Динамика изменений уровня ГСПС на фоне приема препарата Лигнариус в сравнении с плацебо

I группа	N = 20	M ± m	P
ГСПС исходно		49,73 ± 18,89	0,93
ГСПС через 3 месяца терапии		49,57 ± 18,36	
II группа	N = 20		P
ГСПС исходно		48,97 ± 19,02	0,89
ГСПС через 3 месяца терапии		49,12 ± 18,23	
Плацебо	N = 20	M ± m	P
ГСПС исходно		50,99 ± 18,10	0,07
ГСПС через 3 месяца терапии		48,60 ± 16,75	

Анализ полученных нами результатов гормонального исследования не выявил достоверных изменений их уровней исходно и через три месяца на фоне приема различных доз 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) в сравнении с плацебо.

Уровень пролактина в трех группах достоверно не изменялся через три месяца проводимого исследования ($p = 0,14$).

Также не изменялся уровень эстрадиола (E2) во всех трех группах (табл. 8). При сравнении уровня

Таблица 10
Динамика изменений уровня триглицеридов на фоне приема препарата 7-гидроксиматаирезинола

I группа	M ± m	N
Триглицериды (исходно)	1,29 ± 0,43	20
Триглицериды (через 3 месяца) (N 0,7–1,7 ммоль/л)	1,27 ± 0,37	
II группа		
Триглицериды (исходно)	1,23 ± 0,61	20
Триглицериды (через 3 месяца) (N 0,7–1,7 ммоль/л)	1,25 ± 0,42	
Плацебо		
Триглицериды (исходно)	1,28 ± 0,56	20
Триглицериды (через 3 месяца) (N 0,7–1,7 ммоль/л)	1,29 ± 0,47	

Таблица 11
Динамика изменений толщины эндометрия на фоне приема препарата 7-гидроксиматаирезинола

I группа	мм	N
Исходно	0,26 ± 0,31	20
Через 3 месяца (N 0–5 мм)	0,21 ± 0,43	
II группа		
Исходно	0,25 ± 0,29	20
Через 3 месяца (N 0–5 мм)	0,22 ± 0,51	
Плацебо		
Исходно	0,23 ± 0,13	20
Через 3 месяца (N 0–5 мм)	0,24 ± 0,11	

данного показателя через три месяца в трех группах достоверных изменений нами не выявлено $p = 0,02$.

ГСПС в группах приема препарата 7-гидроксиматаирезинол и плацебо на всем протяжении исследования достоверно не изменялся ($p = 0,38$) (табл. 9). При сравнении динамики изменений уровня ГСПС в двух группах достоверной разницы не выявлено ($p = 0,88$).

Таким образом, при проведении сравнительного исследования различных доз препарата 7-гидроксиматаирезинол нами не выявлено достоверных различий в динамике показателей уровней основных гонадотропинов, E2 и ГСПС, что свидетельствует об отсутствии или незначительном эстрогенном эффекте.

Данные о безопасности растительных препаратов, указывающие на изменения биохимических маркеров, встречаются в литературе в небольшом количестве. С целью оценки безопасности различных доз препарата 7-гидроксиматаирезинол всем пациентам исходно и через три месяца проводили исследование биохимических параметров крови

и определяли следующие показатели: холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, КА, общий белок, мочевины, глюкоза, щелочная фосфатаза, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой, АСТ, АЛТ, ГГТ.

Особый интерес представляло изучение влияния препарата 7-гидроксиматаирезинола на соотношение липидов в плазме крови. При изучении динамики холестерина, ЛПВП, ЛПНП, КА достоверных различий не установлено ($p > 0,05$).

Нами показано, что через три месяца уровень триглицеридов достоверно не менялся.

При анализе биохимических маркеров в группах приема 7-гидроксиматаирезинола показатели мочевины, креатинина, прямого билирубина, гамма-глутамилтрансферазы, аспаратаминотрансферазы и щелочной фосфатазы достоверно не изменялись ($p > 0,05$).

Таким образом, анализ показателей биохимических параметров крови пациенток с КС средней степени тяжести показал отсутствие возможного токсического действия препарата 7-гидроксиматаирезинол.

Анализ показателей клинического анализа крови и общего анализа мочи исходно и через три месяца был в пределах нормы при применении различных доз препарата 7-гидроксиматаирезинол.

Важнейшим показателем эстрогенной активности любого препарата, как гормонального, так и негормонального, применяющегося для лечения климактерических расстройств, является состояние эндометрия. Даже при незначительном, длительном эстрогенном влиянии могут развиваться гиперпластические процессы эндометрия. В связи с этим для изучения состояния эндометрия на фоне длительного применения препарата 7-гидроксиматаирезинол нами было проведено УЗИ в динамике (до начала исследования и через три месяца терапии).

У 60 женщин, получающих терапию, проанализирована динамика изменения толщины эндометрия до начала исследования и через три месяца терапии ($n = 60$). За норму толщины эндометрия мы брали диапазон колебаний от 0 до 5 мм.

Анализируя данные УЗИ через три месяца приема различных доз препарата 7-гидроксиматаирезинол, мы не выявили отрицательного влияния на толщину эндометрия ($p = 0,32$). При анализе данных УЗИ на фоне приема плацебо достоверного изменения толщины эндометрия также не установлено ($p = 0,15$).

Обсуждение результатов исследования

Совершенно очевидно, что КС — многокомпонентный симптомокомплекс, однако чаще всего пациентки в первую очередь отмечают именно «приливы жара» и гипергидроз, а остальные симптомы связывают не с наступлением климактерия, а с любыми другими причинами, чаще всего с возрастным ухудшением здоровья.

На сегодняшний день хорошо известно, что стероидные соединения, образующиеся в яичниках, оказывают разнообразное влияние на мозг в течение всей жизни, начиная с эмбрионального периода развития до пожилого возраста. Эстрогены

принимают участие в развитии мозга в течение раннего эмбрионального и неонатального периодов жизни. Наступление менопаузы часто сопровождается развитием депрессивной симптоматики и субъективным снижением когнитивных функций [4, 9, 14, 17].

Большое внимание в работе было уделено эффективности фитостерога в сравнении с плацебо. Для решения вопроса о возможности проведения более длительного приема препарата Лигнариус необходимо проведение дополнительных исследований приема препарата в течении года, так как во всех инструкциях к растительным препаратам говорится только о возможности их применения только лишь в течение трех месяцев. По полученным нами данным отмечена эффективность препарата Лигнариус на важнейший симптом нейровегетативных нарушений — приливы жара в обеих группах (45 и 65 % соответственно), причем во II группе на 20 % выше чем в I группе, и достоверно превышает эффективность плацебо, где его эффективность составила всего 25 %. Также препарат Лигнариус показал эффективность в отношении симптомов психоэмоциональных нарушений (утомляемость, слезливость, возбудимость и изменение настроения), где в I группе она составила 70 % и во II группе — 80 % по сравнению с плацебо, где эффективность составила всего 20 %.

Нами установлено отсутствие отрицательного влияния растительного препарата 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР) Лигнариус на параметры печеночного метаболизма, что позволяет утверждать отсутствие гепатотоксичности 7-ГМР. Нами не выявлено достоверных изменений уровней ГСПС и эстрадиола, что еще раз свидетельствует об отсутствии эстрогенного воздействия препарата. Важнейшими аспектами безопасности как гормональных, так и негормональных препаратов для лечения климактерических расстройств являются возможные изменения в эндометрии. Результаты динамического УЗИ позволили установить отсутствие влияния трех-

месячного применения препарата Лигнариус на состояние и толщину эндометрия.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают результаты предыдущих плацебо-контролируемых исследований, в том числе отечественных. Нами показано, что эффективность препарата Лигнариус достоверно отличается от плацебо у больных со средней степенью тяжести КС, причем в группе пациенток, принимавших 7-гидроксиматаирезинол по две капсулы в сутки эффективность была несколько выше, чем в группе женщин, принимавших 7-гидроксиматаирезинол по одной капсуле в день.

Суммируя полученные данные, мы полагаем, что применение фитопрепарата Лигнариус занимает свою нишу в терапии КС и является эффективным и безопасным средством растительного происхождения.

Список литературы

1. Балан В.Е., Ковалева Л.А., Рафаэлян И.В. «Роль негормональной терапии в лечении симптомов климактерического синдрома» Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т. 11. № 5. С. 67–71.
2. Грезер Т., Циммерман Т., Шредер И. и др. Тенденции и перспективы гормонозамещения в период постменопаузы // *Pharmedicum*. 1993. № 1. С. 6.
3. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Биоактивные компоненты растений и лечение климактерического синдрома // *Акушерство и гинекология*. 2011. № 7. С. 101–108.
4. Сметник В.П. Медицина климактерия. 2006. С. 50–67.
5. Сметник В.П. Приливы: загадка климактерия // *Климактерий*. Медицинский научно-реферативный журнал Российской ассоциации по менопаузе. 2009. № 1. С. 3–4.
6. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 352 с.
7. Katsuda S, Yoshida M, Saarinen N, Smeds A, Nakae D, Santti R, Maekawa A. Chemopreventive effects of hydroxymatairesinol on uterine carcinogenesis in Donryu rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004; 229 (5): 417–424.
8. Udani JK, Brown DJ, Tan MO, Hardy M. Pharmacokinetics and bioavailability of plant lignan 7-hydroxymatairesinol and effects on serum enterolactone and clinical symptoms in postmenopausal women: a single-blinded, parallel, dose-comparison study. *J Am Coll Nutr*. 2013; 32 (6): 428–35 doi.
9. Birge S. J. Estrogen and the brain: implications for menopause management // In: *Menopause. The State of the Art-research and management* / Ed. P. G. Schneider. The Parthenon Publishing Group, 2002. P. 191–195.

10. Green R. A. Measurement of estrogens effects on the brain using modern imaging techniques // *Menopausal Med*. 1999. Vol. 7. P. 9–12.
11. Brueggemeier R. W., Gu X., Mobley J. A., Joomprabutra S., Bbar A. S., Whetstone J. L. Effects of phytoestrogens and synthetic combinatorial libraries on aromatase, estrogen biosynthesis, and metabolism // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* V. № 948 (2001). P. 51–66.
12. Barry G. W. Society, the menopause and hormone replacement therapy // *Postgraduate Medicine, A special Report*. 1990. P. 9–13.
13. Yang D, Xiao CX, Su ZH, Huang MW, Qin M, Wu WJ, Jia WW, Zhu YZ, Hu JF, Liu XH. 7(S)-hydroxymatairesinol protects against tumor necrosis factor-alpha-mediated inflammation response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF-kappaB and activating Nrf2/HO-1. *Phytomedicine*. 2017; 32: 15–23 doi.
14. Freedman R. R. Menopausal hot flashes // In: *Menopause: biology and pathobiology* / Ed. R. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus: 1 ed. / San Diego: Academic Press, 2000. P. 215–227.
15. Coker L. H., Espeland M. A., Rapp S. R., Legault C., Resnick S. M., Hagan P., Caussoin S., Dailey M., Shumaker S. A. 2010. Postmenopausal hormone therapy and cognitive outcomes: the Womens Health initiative Memory Study (WHIMS). *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 28 (118(4–5)). P. 304–310.
16. Freeman E. W., Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review // *Climacteric*. 2007. № 10 (3). P. 197–214.
17. Jokinen K., Rautava P., Makinen J. et. al. Experience of climacteric symptoms among 42–46 and 52–56-year-old women // *Maturitas*. 2003. Vol. 46. P. 199.
18. Shively C. A., Bethea C. L. 2004 Cognition, mood disorders, and sex hormones. *Ilar J* 5 (2), P. 189–199.
19. Bedell S, Nacthigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jan; 139: 225–36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.004. Epub 2012 Dec 25.
20. Velde E. R., Van Leu Sden. Hormone treatment for the climacteric: alleviation of symptoms and prevention for postmenopausal disease. *Lancet*. 1994. Vol. 343. № 12. P. 654–657.
21. Spilioti E, Holmbom B, Papavassiliou AG, Moutsatsou P. Lignans 7-hydroxymatairesinol and 7-hydroxymatairesinol 2 exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *Mol Nutr Food Res*. 2014; 58 (4): 749–59 doi.
22. Saarinen NM, Huovinen R, Warri A, Makela SI, Valentin-Blasini L, Needham L, Eckerman C, Collan YU, Santti R. Uptake and metabolism of hydroxymatairesinol in relation to its anticarcinogenicity in DMBA-induced rat mammary carcinoma model. *Nutr Cancer*. 2001; 41 (1–2): 82–90.

