

ЛИТЕРАТУРА

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:30—942.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687—717.
3. Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664—71.
4. Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1177—83.
5. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302—13.
6. Perez E. TAC - a new standard in adjuvant therapy for breast cancer? *N Engl J Med* 2005;352:2346—8.
7. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow up. *New Engl J Med* 1995;332:901—6.
8. Chirivella I., Bermejo B., Insa A. et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008;114(3):479—84.
9. Hryniuk W., Frei E., Wright F.A. et al. A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: summation of dose intensity. *J Clin Oncol* 1998;16:3137—47.
10. Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengel R. et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433—53.
11. Martin M., Lluch A., Segur M.A. et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006;17(8):1205—12.

ИСКУССТВЕННАЯ МЕНОПАУЗА И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТА ЦИМИЦИФУГИ (КЛИМАДИНОН)

Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

ARTIFICIAL MENOPAUSE AND EXPERIENCE OF CIMICIFUGA EXTRACT USE (KLIMADYNON)

Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Advances made in oncogynecology and improvements of surgical, radiation, and drug treatment provided relatively good survival rates in patients with female genital organ lesions. However, this treatment often leads to postcastration syndrome manifestations in most young women. New rehabilitation modalities for such female patients are important and urgent. It was investigated whether Cimicifuga racemosa extract may be used for alleviation of postcastration syndrome symptoms and the results are encouraging.

Key words: oncology, gynecology, cimicifuga, postcastration syndrome, rehabilitation, quality of life

Ежегодно в мире регистрируется около 11 млн новых случаев заболевания раком, более 850 тыс. из них приходится на поражение органов женской половой сферы. Сложные хирургические вмешательства, специальные методы лечения онкологических больных влекут за собой тяжелые изменения в организме. И если успехи, достигнутые в лечении злокачественных новообразований, способствуют увеличению числа излеченных больных, то перед онкологами встает очередная серьезная задача — улучшение качества жизни таких пациентов.

Следствием проводимого лечения онкологических больных является проявление у них посткастрационного синдрома.

Посткастрационный синдром — комплекс соматопсихических проявлений, возникающих у женщин репродуктивного возраста вследствие проведения у них оперативной (удаление яичников), лучевой или лекарственной кастрации. Вегетососудистые нарушения возникают практически у каждой 3-й женщины после надвлагалищной ампутации матки без придатков и в 2 раза чаще — при экстирпации матки с придатками. Если естественный климактерий — процесс, как правило, плавный, когда включаются механизмы адаптации организма, то искусственный — это всегда стресс [1]. Особенно остро он протекает в молодом возрасте, когда женщина ни физиологически, ни психологически не подготовлена к наступлению менопаузы.

Выпадение гормональной функции яичников вызывает сложные реакции адаптации в нейроэндокринной системе. Внезапное снижение уровня половых гормонов приводит к нарушению секреции нейротрансмиттеров в подкорковых структурах мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных, температурных реакций. Это вызывает патологические симптомы, весьма сходные с симптомами, возникающими при климактерическом синдроме. Нарушения секреции нейропептидов гипоталамуса (люлиберин, тиролиберин, кортиколиберин и др.) изменяют функцию эндокринных желез, особенно надпочечников, в корковом веществе которых усиливается образование глюкокортикоидов. После кастрации андрогены коры надпочечников являются единственным источником синтеза эстрогенов. Уменьшение образования андрогенов приводит к снижению синтеза эстрогенов и затрудняет процессы адаптации организма. В щитовидной железе нарушается синтез Т3 и Т4.

Посткастрационный синдром у оперированных женщин репродуктивного возраста развивается в 80% наблюдений, часто он протекает тяжело, с утратой трудоспособности. Основными клиническими проявлениями его служат вегетативно-сосудистые симптомы — «приливы жара». Они могут сопровождаться усиленным потоотделением, учащением пульса, ощущением нехватки воздуха, чувством страха, иногда полуобморочным состоянием, судорогами. Эти симптомы усиливаются ночью, в жаркое время года, особенно при нервном возбуждении. Частоту и интенсивность приливов считают показателем тяжести посткастрационного синдрома. Они развиваются уже через 2—3 нед после операции и достигают пика своего развития через 2—3 мес [2].

К числу обменно-эндокринных нарушений, связанных с посткастрационным синдромом, относят также ожирение, гиперхолестеринемию. Изменения гормонального баланса обуславливают нарушения липидного обмена и развитие атеросклероза. С метаболическими нарушениями связывают также трофические изменения в наружных и внутренних половых органах, мочевом пузыре, уретре. У таких больных очень часто развиваются кольпиты, появляются трещины, лейкоплакии, крауроз вульвы. Наступают атрофические изменения в молочных железах, происходит замещение железистой ткани соединительной и жировой.

Частым спутником вегетативно-сосудистых нарушений посткастрационного синдрома является остеопороз. Остеопороз — это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костной массы и ухудшением архитектоники костной ткани, вследствие чего повышается хрупкость костей и подверженность переломам.

Ф. Элбрайт в серии клинических очерков среди различных причин развития остеопороза выдвигал недостаточность половых гормонов. В своих наблюдениях он показал, что среди пациентов с остеопорозом было значительно больше женщин с овариэктомией, чем ожидалось. Операции у них почти всегда были выполнены в более молодом возрасте, чем возраст наступления естественной менопаузы. Резкое снижение синтеза эстрогенов у женщин после удаления яичников — одна из основных причин развития остеопороза. Эстрогены оказывают как прямое, так и опосредованное влияние на метаболизм костной ткани. Они имеют высокоспецифичные рецепторы на остеокластах. Эти клетки являются органом-мишенью для эстрогенов. Опосредованное действие заключается в стимулировании образования в организме ряда высокоактивных биологических веществ, участвующих в процессе ремоделирования. Под влиянием эстрогенов активность остеокластов снижается, воздействие на остеобласты носит опосредованный характер.

Эстрогены оказывают на костную ткань защитное действие против резорбции. Защитное действие может быть также опосредовано кальцитонином, секреция которого стимулируется эстрогенами. Снижение продукции половых гормонов делает кости более чувствительными к паратиреоидному гормону. Эстрогены являются его физиологическим антагонистом и сдерживают вызываемую им резорбцию костной ткани.

Эстрогены поддерживают баланс между активностью остеобластов и остеокластов в процессе ремоделирования за счет снижения резорбции и вторичного понижения образования костной ткани. При дефиците эстрогенов одновременно утрачиваются как органические, так и минеральные элементы костной ткани, что типично для остеопороза.

Остеопороз у женщин после удаления яичников развивается постепенно и поэтому долгое время может оставаться незамеченным. Характерными симптомами являются боли в поясничном и грудном отделах позвоночника, медленное уменьшение роста с соответствующими изменениями осанки, переломы при минимальных травмах. При этом риск возникновения перелома позвоночника возрастает в 9 раз, а шейки бедренной кости — в 3 раза по сравнению с таковыми у здоровых женщин того же возраста. И если у большинства больных в течение первого года после операции наблюдается обратное развитие патологических симптомов, то у 25% пациенток они сохраняются в течение 5 лет и более, а остеопороз продолжает прогрессировать даже после исчезновения других клинических проявлений.

Исходя из этого, становится ясным, какое неблагоприятное воздействие оказывает кастрация на практически все системы организма молодой женщины.

Длительное время заместительная гормональная терапия (ГТ) являлась стандартным лечением проявлений посткастрационного синдрома и остеопороза. Однако из-за повышенного риска развития рака молочной железы (РМЖ) и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда или инсульт, перевешивающих доказанную эффективность ГТ в отношении проявлений симптомов климакса, пациентки все реже соглашались на этот вид лечения. Особенно это касается пациенток с отягощенной онкологической наследственностью, так как риск возникновения индукции опухолевого заболевания часто не позволяет проводить заместительную ГТ продолжительное время, необходимое для достижения полного клинического эффекта. В связи с этим и врачи, и больные стараются найти альтернативные эстрогенам препараты, прием которых позволил бы купировать симптомы менопаузы и поддерживать прочность костной ткани. Такой альтернативой мог бы быть селективный модулятор рецептора эстрогенов (РЭ), который подавлял бы проявление климакса и оказывал бы положительное влияние на костную ткань. При этом он был бы лишен неблагоприятных эффектов в отношении ткани молочной железы и матки, характерных для эстрогенов.

В этом отношении представляются весьма перспективными препараты, созданные на основе корневищ растения цимицифуга кистевидная (*Cimicifuga racemosa*, клопогон кистевидный), поскольку есть убедительные данные о том, что использование специальных экстрактов из корневищ этого растения облегчает симптоматику посткастрационного синдрома и улучшает метаболизм в костной ткани.

Исследования на доклиническом этапе, проведенные за последние 10 лет, позволили больше узнать об эффектах, оказываемых цимицифугой. Первоначально предполагалось, что цимицифуга содержит вещества, структурно сходные со стероидными гормонами и обладающие эстрогенными свойствами, т.е. цимицифуга была отнесена к числу «фитоэстрогенных» растений. Однако далее в опытах *in vitro* по связыванию экстракта цимицифуги с рекомбинантными ЭР (ЭР α и ЭР β) было установлено, что экстракт не связывается ни с одним из двух подтипов ЭР, но замещает радиоактивно меченный 17 β -эстрадиол (Е $_2$) в цитозольных препаратах матки свиньи и эндометрия человека. Такая активность цимицифуги объясняется, возможно, тем, что какие-то компоненты экстракта цимицифуги способны взаимодействовать с невыявленным эстроген-связывающим белком.

Согласно результатам экспериментов на грызунах, экстракт цимицифуги не оказывает уретеротропного действия. На основании этих данных был сделан вывод о том, что экстракты цимицифуги не содержат эстрогеноподобных компонентов [1].

Особое место у исследователей занимает вопрос о безопасности использования препаратов цимицифуги у больных с эстрогенозависимыми опухолями, в первую очередь РМЖ. К настоящему времени опубликованы многие исследования, посвященные выявлению стимулирующего влияния цимицифуги на линии клеток эстрогенозависимых опухолей (например, РМЖ MCF-7) и в различных тест-моделях на животных. С учетом совокупности полученных результатов принято считать, что цимицифуга не демонстрирует эстрогенной активности или пролиферативных эффектов в отношении возникновения или роста эстрогенозависимых опухолей. Это же подтверждается и исследованиями по безопасности применения цимицифуги [3–5]. В современных монографиях по цимицифуге кистевидной (ESCOP, ВОЗ) не указаны риски применения ее в отношении эстрогенозависимых опухолей и эстрогенозависимые опухоли не приводятся в качестве противопоказаний [6, 7]. Тем не менее инструкции по применению практически всех препаратов цимицифуги содержат противопоказания по этому пункту.

В соответствии с современной установкой на то, что каждый растительный препарат обладает уникальным «качеством», включающим в себя и стандартизованность препарата, и его фармакологические эффекты, считается, что среди растительных препаратов принципиально не может быть генериков, поэтому при обсуждении тех или иных эффектов препаратов цимицифуги внимание стали обращать на свойства конкретных экстрактов, содержащихся в них. Среди многих экстрактов цимицифуги одним из наиболее изученных является экстракт цимицифуги BNO 1055*.

Установлено, что у крыс экстракт цимицифуги BNO 1055 оказывает благоприятное воздействие на гипоталамус, подавляя пульсирующее высвобождение лютеинизирующего гормона (ЛГ), а возможно — и приливы. Экстракты цимицифуги BNO 1055 содержат компоненты, связывающие серотониновые рецепторы, и не исключено, что это и есть механизм, благодаря которому приливы ослабевают. Однако Е $_2$ и экстракт цимицифуги BNO 1055 одинаковым образом модулируют экспрессию в костной ткани двух генов, регулируемых эстрогенами. Эффекты экстракта цимицифуги BNO 1055 и Е $_2$ наблюдали в костной ткани у крыс после удаления яичников, недостаточность

*Производитель «Бионорика АГ» (Германия), входит в состав препарата Климадинон®.

которых восполняли обоими препаратами на протяжении 12 нед. Оба препарата тормозили экспрессию генов IGF1 и TRAP. Все это указывает на то, что на фоне такого лечения активность остеобластов и остеокластов, повышенная вследствие выполнения овариэктомии, восстанавливается до нормальных значений. У грызунов, которым вводили E_2 и экстракт цимицифуги BNO 1055, E_2 практически полностью предотвращал более чем 50% потерю минеральной плотности костной ткани, в то время как у крыс, получавших экстракт цимицифуги BNO 1055, этот эффект оказался частичным, но все же значимым при сравнении с таковым в контрольной группе. Также продемонстрировано положительное влияние экстракта цимицифуги BNO 1055 на уровень маркеров метаболизма костной ткани и минеральную плотность бедренной кости.

Во влагалище E_2 обуславливает пролиферацию эпителия, что способствует выработке бактериями лактата с закислением среды, не допуская тем самым восходящего бактериального инфицирования матки. Тот же самый эффект, хотя и слабо выраженный, можно наблюдать у женщин, принимающих экстракт цимицифуги BNO 1055. В опытах на крысах с удаленными яичниками показано наличие умеренного вагинотропного действия у экстракта цимицифуги BNO 1055. Эстрогены повышают активность системы свертывания крови, что может спровоцировать развитие тромбозов. О наличии таких побочных эффектов у цимицифуги информации нет.

С учетом благоприятного влияния экстракта цимицифуги BNO 1055, а также отсутствия у него эстрогеноподобного действия в отношении молочных желез и эндометрия можно предположить, что этот препарат обладает органной селективностью, хотя ее механизмы пока не изучены. Эта активность не опосредована ни одним из двух описанных ЭР, но, возможно, связана со стимуляцией их активирующих и/или подавляющих посредников.

Клиническая эффективность экстракта цимицифуги BNO 1055 в отношении психовегетативных симптомов менопаузального синдрома доказана результатами нескольких клинических исследований [1, 8]. Одно из них, проведенное В. Вуттке и соавт. [1], показало не только благоприятное воздействие препарата на симптоматику менопаузального синдрома, но и впервые продемонстрировало, что экстракт цимицифуги BNO 1055 может препятствовать развитию остеопороза. Кроме того, было найдено лишь незначительное эстрогеноподобное влияние экстракта на слизистую оболочку влагалища. При этом во всех наблюдениях отмечалась стабильная концентрация печеночных ферментов и факторов свертывающей системы крови, что свидетельствовало об отсут-

ствии у препарата гепатотоксического действия. Первое исследование безопасности для эндометрия длительного применения цимицифуги у женщин было проведено с экстрактом BNO 1055, срок лечения составил 12 мес [8]. Результаты исследования показали, что длительное лечение экстрактом BNO 1055 является безопасным для эндометрия по данным биопсий: не выявило гиперплазии эндометрия, характерной для применения эстрогенов. Плотность молочных желез в ходе лечения не изменилась, следовательно, риск развития РМЖ не увеличился. Кроме того, отсутствие существенных изменений содержания печеночных ферментов и гемостатических факторов свидетельствовало в пользу того, что данный экстракт не имеет подобных побочных эффектов. На основании изучения показателей, связанных с обменом костной ткани, можно определенно утверждать, что экстракт BNO 1055 обладает антирезорбтивной активностью. Наконец, снижение числа приливов на 80% отражает существенное субъективное улучшение, наступившее благодаря использованию экстракта BNO 1055.

Имеется опыт применения цимицифуги и при посткастрационном синдроме. Так, А.А. Осипова и соавт. [9] изучили действие экстракта BNO 1055 в сочетании с препаратами кальция, использовавшихся в течение 3 мес для лечения женщин репродуктивного возраста, перенесших гистерэктомию без придатков, на симптомы климактерического синдрома и маркеры костного ремоделирования. Оперативное лечение пациенткам было проведено в среднем за 1,5 года до исследования по поводу миомы матки или аденомиоза. По результатам повторного обследования, проведенного через 3 мес, установлено, что только у 2 из 24 женщин прием цимицифуги не сопровождался снижением числа симптомов климактерического синдрома. Установлены достоверное уменьшение интенсивности жалоб на симптомы посткастрационного синдрома (индекс Куппермана), достоверное повышение уровня остеокальцина. Лечение хорошо переносилось и не имело побочных эффектов.

Особый интерес для онкологов-клиницистов представляют работы Т.Н. Коломойцевой и соавт. [2] и Л.В. Покуль и соавт. [10], в которых продемонстрирован опыт применения экстракта цимицифуги BNO 1055 у пациентов, перенесших специальное лечение по поводу онкогинекологической патологии в комплексной терапии с целью реабилитации и облегчения психовегетативной симптоматики.

Личный опыт применения препарата этими авторами продемонстрировал позитивные результаты, требующие, однако, в дальнейшем проведения дополнительных углубленных исследований.

В заключение следует отметить, что на сегодняшний день критерием эффективности лечения онкологической патологии должно быть не только полное излечение больных, но и их полноценная реабилитация. Таким образом, каждый новый препарат дает шанс пациенту и врачу для достижения этой цели. Попытки использовать препараты цимицифуги для устранения симптомов посткастрационного синдрома продемонстрировали обнадеживающие результаты. Хотелось бы, чтобы

сходные исследования были бы спланированы и проведены на большем количестве онкологических пациентов, нуждающихся в помощи. В случае достижения воспроизводимых положительных результатов и при благоприятном профиле безопасности вполне возможно, что цимицифуга займет свое место среди лекарств для лечения посткастрационного синдрома не только у пациентов с доброкачественными заболеваниями, но и при онкологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вуттке В., Горков К., Сайдлова-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. Рус мед журн 2008;16(20):3—11.
2. Коломойцева Т.Н., Орлов О.А., Козлова Г.А. Опыт использования препарата из экстракта цимицифуги (Климадинон) в комплексной реабилитации больных раком шейки матки. ОЖРС 2008;(3):57—61.
3. Huntley A., Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. Menopause 2003;10(1):58—64.
4. Low Dog T.L., Powell K.L., Weisman S.M. Critical evaluation of the safety of cimicifuga racemosa in menopausal symptom relief. Menopause 2003;10(4):299—313.
5. Mahady G.B. Is black cohosh estrogenic? Nutr Rev 2003;61(5):183—6.
6. European Scientific Cooperative on Phytotherapie (ESCOP). Cimicifuga racemosa. In: ESCOP Monographs, 2nd ed. 2003. p. 79—91.
7. World Health Organisation (WHO). Rhizoma cimicifugae racemosae. In: WHO Monographs on selected medicinal plants, 2002. Vol. 2. p. 55—65.
8. Рауш К., Брюкер К., Горков К., Вуттке В. Первые доказательства безопасности для эндометрия экстракта клопогона кистевидного (*Actaea* и *Cimicifuga racemosa*) CR BNO 1055. Рус мед журн 2008;16(9):1—8.
9. Осипова А.А., Казначеева Т.В. Фитоэстрогены в реабилитации женщин, перенесших гистерэктомию без придатков. Пробл репрод 2007;(5):1—4.
10. Покуль Л.П., Порханова Н.В. Клиническая оценка применения препарата «Климадинон» у онкологических больных (анализ результатов экспериментального наблюдения). Врач 2007;(8):67—71.