

Эффективность гидролизата человеческой плаценты в лечении менопаузальных симптомов у женщин в менопаузальном переходе

И.В.Кузнецова¹, А.В.Гилельс², Ю.Б.Успенская¹, Н.С.Сулейманова¹

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

²Медицинская корпорация RHANA, Москва

Резюме

Противопоказания к назначению гормональной терапии в пери- и постменопаузе, отказ женщин от применения гормонов обуславливают актуальность поиска альтернативных методов облегчения климактерических расстройств. С этой целью мы провели сравнительное исследование эффективности гидролизата плаценты человека и фитоэстрогенов у женщин пери- и постменопаузального периода с наличием симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов. Оценку исходной тяжести климактерических расстройств и эффективности терапии проводили по индексу Куппермана. В результате исследования был получен положительный эффект как в ответ на проведение терапии гидролизатом плаценты человека, так и при использовании фитоэстрогенов. Но снижение индекса Куппермана в группе женщин, получавших гидролизат плаценты человека, было достоверно более значительным и продолжало нарастать в периоде после лечения, тогда как снижение индекса Куппермана при приеме фитоэстрогенов наблюдалось в течение первых 2 мес приема, стабилизируясь в течение последующего лечения. Применение гидролизата плаценты человека оказывало положительное влияние на артериальное давление у больных с артериальной гипертензией и улучшало липидный спектр крови. Таким образом, применение гидролизата плаценты человека может служить альтернативой гормональной терапии у женщин пери- и постменопаузального возраста.

Ключевые слова: менопаузальный переход, постменопауза, климактерический синдром, эстрогенный дефицит, приливы жара, фитоэстрогены, гидролизат плаценты человека.

Effectiveness of the human placenta hydrolyzate in the treatment of menopausal symptoms in women in the menopausal transition

IV.Kuznetsova, AV.Gilels, Yu.B.Uspenskaya, N.S.Suleymanova

Summary

Contraindications to hormone therapy in peri- and postmenopausal periods, as well as giving up hormones determine the relevance of the search for alternative methods of relief of menopausal disorders. Thus we conducted a comparative study of the effectiveness of the hydrolyzate of human placenta and phytoestrogens in women of peri- and postmenopausal period with the presence of symptoms caused by estrogen deficiency. Evaluation of initial severity of menopausal disorders and the effectiveness of therapy was carried out by the Cupperman index. The study had a positive effect, in response to a human placenta hydrolyzate therapy and using phytoestrogens. But the decline of Cupperman index in the group of women treated with hydrolyzate of human placenta was significantly greater, and continued to grow in the period after treatment, whereas the decrease in the Cupperman index while taking phytoestrogens was observed during the first two months of receiving stabilizing for subsequent treatment. Application of human placenta hydrolyzate had a positive effect on blood pressure in patients with hypertension and improved blood lipid. Thus, the use of the hydrolyzate of human placenta can serve as an alternative hormonal therapy in women of peri- and post-menopausal age.

Key words: menopausal transition, post menopause, menopause, estrogen deficiency, hot flashes, phytoestrogens hydrolyzate of human placenta.

Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р. мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Гилельс Анжелика Владимировна – науч. рук. Медицинской корпорации RHANA

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Сулейманова Наиля Саидовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Менопаузальные расстройства, возникающие в результате снижения и прекращения функции яичников, появляются в климактерическом периоде с высокой частотой и приводят к существенному ухудшению качества жизни женщины.

Патогенетически оправданным методом лечения менопаузальных расстройств является назначение терапии, включающей эстрогены (аналоги натурального эстрадиола) и, по показаниям, прогестагены [1]. Однако значительное число женщин не могут принимать гормональную терапию в связи с наличием противопоказаний к использованию гормонов; в ряде случаев пациенты отказываются от приема гормональных средств, но настаивают на применении иного лечения, возможности которого до настоящего времени остаются ограниченными; наконец, в некоторых ситуациях гормональная терапия не оказывает достаточного эффекта на качество жизни женщин, что также требует поиска дополнительных путей решения проблемы.

Негормональная терапия менопаузальных расстройств чаще всего связана с применением фитоэстрогенов [2], но

существуют и другие способы коррекции патологического течения климакса, в частности плацентарные препараты. Лекарственное средство – высокоочищенный гидролизат человеческой плаценты – используется в практике лечения менопаузальных расстройств на протяжении последнего десятилетия, причем его эффективность доказана в плацебо-контролируемых исследованиях как в отношении вазомоторных симптомов, так и с позиций улучшения метаболических показателей, приводящих к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Преимуществом гидролизата человеческой плаценты является отсутствие, за исключением индивидуальной непереносимости, противопоказаний к применению препарата и длительный 50-летний опыт его использования у разных категорий больных в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора.

Применение гидролизата человеческой плаценты для купирования ранних менопаузальных симптомов и профилактики поздних симптомов гормонального дефицита может рассматриваться как стратегическая программа преодоления проблем, ассоциированных со старением.

Исследование

Цель – оценить влияние гидролизата человеческой плаценты Лаеннек® на качество жизни женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузы.

Объект и методы исследования

В исследование были включены 37 пациенток перименопаузального и постменопаузального возраста от 45 до 58 лет с симптомами эстрогенного дефицита.

Критерии включения:

- наличие жалоб и симптомов, связанных с возрастным дефицитом эстрогенов;
- повышение уровня фолликулостимулирующего гормона более 30 МЕ/л (для женщин в пременопаузе);
- наличие противопоказаний к приему гормональных средств, или отказ от их, или недостаточный эффект от приема гормональных препаратов;
- информированное согласие на проведение лечения с использованием гидролизата человеческой плаценты.

Критерии исключения:

- заболевания или состояния, требующие лекарственного либо оперативного вмешательства на момент включения или в процессе проведения терапии;
- применение гормональной терапии в пределах 6 мес до начала исследования;
- применение негормональной терапии, влияющей на симптомы климактерического синдрома в течение 3 мес до начала исследования;
- хромосомные или генетические заболевания, ассоциированные с врожденной недостаточностью яичников;
- злокачественные опухоли, в том числе в анамнезе, установленные или подозреваемые.

Больные были рандомизированы в 2 группы (19 женщин – группа лечения и 18 – группа контроля). В группе лечения назначали Лаеннек® курсом 10 внутривенных капельных вливаний 8 мл препарата в 250 мл физиологического раствора 1 раз в неделю. В группе контроля назначались таблетированные препараты фитоэстрогенов согласно схемам, указанным производителями, в течение 22 нед. Одна пациентка из группы лечения выбыла из исследования по причине отъезда в командировку на длительный срок; 2 женщины из группы контроля отказались от приема фитоэстрогенов из-за аллергической реакции (1) и ухудшения самочувствия (1). Таким образом, динамическое наблюдение и оценка результатов лечения были проведены у 34 больных.

Эффективность терапии оценивалась сразу после окончания 10-недельного курса и далее через 12 нед.

Методы оценки исходного состояния и эффективности терапии

1. Определение основных показателей жизнедеятельности. В том числе измерение индекса массы тела по формуле: масса тела (кг)/рост (м²). Нормальной считали массу тела в пределах от 18,5 до 24,9 кг/м². Также определяли наличие артериальной гипертензии при трехкратном измерении артериального давления (АД) по методу Короткова. Гипертензией считали повышение систолического АД (САД) от 140 мм рт. ст. и более, диастолического АД (ДАД) – от 90 мм рт. ст. и более; принимался во внимание ранее установленный диагноз при текущей антигипертензивной терапии.
2. Рутинные исследования, принятые в программе наблюдения за женщинами с возрастным эстрогенным дефицитом.
3. Анкетирование с использованием менопаузального индекса Куппермана [3]. Для оценки тяжести климактерического синдрома рассматривали 11 симптомов по шкале от 0 до 3 баллов в каждом индивидуальном случае. Тяжесть заболевания оценивали по сумме баллов согласно следующим критериям: 0–14 баллов – нет климактерического синдрома; 15–20 баллов – легкая степень; 21–35 – средняя тяжесть; выше 35 – тяжелый климактерический синдром.
4. Биохимическое исследование крови: общий холестерин (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, а также стандартный набор рутинных биохимических тестов.

Для обработки количественного материала использовали пакет прикладных программ «Microsoft Excel-2000». Значения выражены как среднее ±SD. Различия оценивались с помощью t-критерия Стьюдента, критерия Фишера и непараметрического критерия Вилкоксона. Критерием статистической значимости различий служила вероятность ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин, включенных в исследование, составил 51,5±3,5 года, из них 20 (58,8%) находились в пременопаузе и 14 (41,2%) – в постменопаузе. Длительность периода от начала нарушения менструальной функции в перименопаузе – 7,4±3,3 года, длительность жалоб психовегетативного характера – 6,4±4,4 года. Демографические данные в группах существенно не различались.

Соматический статус был отягощен артериальной гипертензией у 13 (38,2%) обследованных больных: 7 (38,8%) – в группе Лаеннек®, 6 (37,5%) – в группе пациен-

ПОДАВЛЕНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА

АКТИВИЗАЦИЯ

- пролиферативной и синтетической функции клеток
- клеточного иммунитета
- роста слизистой оболочки матки



УНИКАЛЬНЫЙ СОСТАВ
ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Регистрационное удостоверение
лекарственного средства №013851/01-08

тел.: 8 (499) 766 20 55
8 (499) 766 20 56
8 (499) 254 21 26

www.rhanaopt.ru

Симптом	Группа Лаеннек®		Группа пациенток, получавших фитоэстрогены	
	абс.	%	абс.	%
Вазомоторные жалобы	12	66,7	11	68,8
Парестезии	6	33,3	5	31,3
Нарушения сна	9	50	9	56,3
Нервозность	9	50	10	62,5
Депрессия	8	44,4	7	43,8
Головокружение	5	27,8	3	18,8
Слабость	8	44,4	7	43,8
Артралгия, миалгия	8	44,4	6	37,5
Головная боль	7	38,8	6	37,5
Сердцебиение	6	33,3	6	37,5
Ощущение ползания мурашек	3	16,7	3	18,6

Вид терапии	Исходно	10 нед	22 нед	Достоверность различий, p*
Лаеннек®	24,6±5,2	15,6±2,2	11,3±2,3	<0,001
Фитоэстрогены	25,2±6,1	17,3±6,8	16,9±7,0	0,038
Достоверность отличий	Нет	–	p=0,013	–

*Достоверность различий между исходным показателем и показателем через 22 нед от начала лечения.

Показатель	До лечения	После лечения
ХС, ммоль/л	6,02±1,02	5,75±0,94
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,51±0,47	1,76±0,37
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,84	3,23±0,96
Триглицериды, ммоль/л	1,23±0,64	1,16±0,94

ток, получавших фитоэстрогены. Средний уровень САД в группах составил 139,9±6,3 и 138,5±6,4 мм рт. ст., ДАД – 83,7±4,7 и 81,0±4,6 мм рт. ст. соответственно. Дислипидемия была установлена у 11 (32,4%) пациенток: 6 (33,3%) – в группе Лаеннек®, 5 (31,3%) – в группе пациенток, получавших фитоэстрогены. Сахарный диабет типа 2 был ранее диагностирован у 4 (11,8%) больных: 3 (16,7%) – в группе Лаеннек®, 1 (6,3%) – в группе женщин, получавших фитоэстрогены. Ожирением или избыточной массой тела страдали 16 (47,1%) женщин: 9 (50%) – в группе Лаеннек®, 7 (43,8%) – в группе получавших фитоэстрогены. Средняя масса тела пациенток в группе Лаеннек® составила 73,8±13,2 кг, индекс массы тела – 29,4±6,2 кг/м². В группе пациенток, получавших фитоэстрогены, эти показатели были 69,7±6,7 кг и 28,7±3,8 кг/м² соответственно.

Частота проявлений климактерического синдрома распределена в группах следующим образом (табл. 1).

В структуре менопаузальных жалоб в обеих группах преобладали вазомоторные расстройства (приливы жара и ночная потливость), частота встречаемости симптомов в группах существенно не различалась и зависела от менопаузального статуса. У пациенток в перименопаузе чаще встречались депрессия и боли в суставах, что согласуется с данными литературы, указывающими на преобладание этих жалоб в пременопаузе и частую недооценку их связи с климактерическим периодом [4, 5]. Остальные 9 симптомов чаще наблюдались у женщин в постменопаузе по сравнению с более молодыми пациентками. Частота, число и интенсивность приливов жара увеличивались в постменопаузе. Эти изменения связаны с прогрессирующим снижением овариальной продукции стероидов, особенно эстрогенов, нарушением терморегуляции, и их нарастание объясняется усугублением эстрогенного дефицита в постменопаузе [6, 7].

Легкая степень тяжести климактерического синдрома, в соответствии с индексом Куппермана, наблюдалась у 8 (44,4%) женщин в группе Лаеннек®, 8 (50%) – в группе жен-

щин, получавших фитоэстрогены. Климактерический синдром средней тяжести был установлен у 10 (56,6%) женщин в группе Лаеннек®, 7 (43,8%) – в группе получавших фитоэстрогены. Тяжелый климактерический синдром был диагностирован только у 1 (6,7%) женщины, рандомизированной в группу получавших фитоэстрогены. Исходная величина индекса Куппермана составила 23,5±6,3 балла в группе Лаеннек®, 23,1±8,2 балла – в группе получавших фитоэстрогены.

Лечение было связано с субъективным улучшением и уменьшением частоты и выраженности симптомов в обеих группах. Анализ менопаузального индекса Куппермана также показал его редукцию в обеих группах (табл. 2).

При изучении динамики отдельных симптомов обратило на себя внимание обстоятельство, что женщины с разной степенью тяжести климактерического синдрома по-разному реагируют на лечение. Так, при легко выраженных менопаузальных симптомах наибольший регресс наблюдался в отношении слабости и нарушений сна, тогда как при климактерическом синдроме средней тяжести женщины отмечали улучшение самочувствия в связи с редукцией приливов жара, ночной потливости и головной боли. У пациентки с тяжелой формой климактерического синдрома на фоне лечения фитоэстрогенами не было отмечено значимого улучшения. Качество сна чаще было отмечено у женщин, получавших гидролизат плаценты человека (6 в группе Лаеннек® по сравнению с 2 в группе получавших фитоэстрогены). Объяснить этот феномен трудно, так как, несмотря на взаимосвязь расстройств сна с вазомоторными симптомами [8], данное нарушение имеет свой патогенез, только отчасти зависимый от изменений гормонального баланса. Вероятно, иммуномодулирующие и гепатопротекторные свойства гидролизата плаценты человека оказывают опосредованное положительное влияние на процессы, обеспечивающие сон. С позиций многогранного действия гидролизата плаценты человека проще объяснить более существенное по сравнению с фитоэстрогенами влияние на артралгии/миалгии: редукция симптома наблюдалась у 5 из 8 женщин группы Лаеннек® против 1 из 6 женщин группы женщин, получавших фитоэстрогены.

Несмотря на наличие достоверного положительного эффекта в обеих группах, отмечались очевидные и значимые различия в динамике индекса Куппермана. Так, снижение показателя в группе пациенток, получавших гидролизат плаценты человека, продолжилось и после окончания лечебного курса. При использовании фитоэстрогенов основной эффект был получен в течение первых 2 мес приема, и

в последующем состоянии больных стабилизировалось, имея лишь незначительную тенденцию к улучшению при продолжении приема препаратов в последующие 3 мес. В результате в конечной точке исследования обнаружили достоверные отличия индекса Куппермана в группах сравнения, свидетельствующие о большей эффективности Лаеннека даже при условии окончания его применения. Снижение показателя исследуемого индекса от исходного значения составило 13,3 (54,1%) в группе Лаеннек® и 8,2 (32,5%) – в группе пациенток, получавших фитоэстрогены.

В процессе исследования мы не обнаружили существенных колебаний массы тела в обеих исследуемых группах. АД имело незначительную тенденцию к снижению у женщин, получавших фитоэстрогены, по-видимому, за счет уменьшения интенсивности вегетативных симптомов и снижения числа приливов жара. У пациенток, получавших гидролизат плаценты человека, динамика АД оказалась более существенной. Через 22 нед от начала лечения (через 12 нед после его окончания) средний показатель САД снизился на 8,4 мм рт. ст. по сравнению с исходным показателем ($p < 0,01$) и составил $131,5 \pm 6,8$ мм рт. ст., ДАД – уменьшился на 4,8 мм рт. ст. по сравнению с исходным показателем и составил $78,9 \pm 5,8$ мм рт. ст.

Результаты лабораторного биохимического обследования пациенток, получавших гидролизат плаценты человека, представлены в табл. 3.

Таким образом, показатели липидного спектра крови на фоне терапии гидролизатом человеческой плаценты имели тенденцию к улучшению, на фоне применения фитоэстрогенов подобной тенденции не наблюдалось.

Улучшение показателей метаболизма и положительная динамика АД наряду с редукцией индекса Куппермана позволяют говорить о роли исследуемого метода терапии в профилактике глобального кардиометаболического риска у женщин в постменопаузе. Известно, что у женщин с патологическим течением климактерического периода высока

распространенность факторов риска остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний [9].

В целом курсовое лечение с применением внутривенного капельного введения гидролизата плаценты человека оказалось более эффективным методом по сравнению с фитоэстрогенами, хорошо переносилось и длительно сохраняло свое положительное действие (с эффектом нарастания в течение первых месяцев) после окончания терапии. Дальнейшие исследования позволят определить целесообразность и сроки проведения повторных курсов терапии в рамках стратегии сохранения здоровья женщин в постменопаузе.

Литература

1. Sturdee DW et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302–20.
2. Usui T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocr J* 2006; 53 (1): 7–20.
3. Kupperman HS, Wetzbler BB, Blat MHG. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *JAMA* 1959; 171: 1627–37.
4. Alexander JL, Dennerstein L, Woody NF et al. Arthralgias, bodily aches and pains and somatic complaints in midlife women: etiology, pathophysiology and differential diagnosis. *Expert rev Neurother* 2007; 7 (Suppl. 11): S15–26.
5. Freeman EX, Sammel MD, Lin H et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 230–40.
6. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause rating Scale. *Maturitas* 2007; 57: 271–8.
7. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005; 23: 117–25.
8. Moe KE. Hot flashes and sleep in women. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 487–9.
9. Porez JAM, Garcia FC, Palacios S, Porez M. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas* 2009; 62: 30–6.

————— * —————