

Фитоэстрогены и изофлавоноиды сои в лечении климактерического синдрома

А.В. Ледина, В.Н. Прилепская

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»

Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Опубликовано в журнале: Фарматека, №12 (245), 2012, с. 86–89.

Проведена оценка эффективности и переносимости изофлавонов сои, оказывающих гормонально подобное действие, при лечении вазомоторных и эмоционально-вегетативных проявлений климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. Пациентки принимали Иноклим, содержащий 40 мг изофлавонов сои, по 2 таблетки в день. Средний возраст пациенток – 52,7±1,4 года, длительность лечения – 3 мес. Индекс Куппермана до лечения составил 28,4±1,7, после лечения – 15,6 балла. Через 3 мес лечения 83,8% женщин отметили значительное улучшение самочувствия, уменьшение частоты и выраженности горячих приливов, нарушения сна, что привело к повышению трудоспособности наблюдаемых. Однако непродолжительный период лечения (3 мес) предполагает целесообразность продолжения исследований в этом направлении.

Ключевые слова: фитоэстрогены, изофлавоны сои, климактерический синдром.

Разработка, усовершенствование и внедрение в клиническую практику альтернативных методов лечения являются важнейшим направлением современной медицины [4, 24]. Это связано не только с риском возникновения неблагоприятных эффектов при приеме синтетических препаратов, ограниченным сроком их приема, но и со значительным повышением качества фитопрепаратов, что обусловлено совершенствованием технологического процесса их производства, стандартизацией, постоянными научными исследованиями эффективности растительных препаратов.

Основными фармакологически активными составляющими растений являются спирты, альдегиды, гликозиды, кетоны, пурины, фитонциды, фитогормоны и другие биологические соединения, которые оказывают на организм человека определенное специфическое действие [2].

В последние годы активно изучается действие таких активных компонентов, как фитоэстрогены. Указания на использование в традиционной медицине растений, оказывающих гормонально подобное действие, известно в культуре разных народов с давних времен [17]. Классическим примером гормонального влияния растений на организмы млекопитающих стало описанное в 40-х годах XX ст. в Западной Австралии бесплодия у овец, которые питались преимущественно клевером вида *Trifolium subterraneum*. Выяснилось, что причиной этого состояния были содержащиеся в клевере фитоэстрогены, вызывавшие нарушение репродуктивной функции, в научной литературе обозначаемое термином «клеверная болезнь» [5].

Дальнейшим импульсом к изучению фитоэстрогенов послужило предположение о благоприятном влиянии богатой фитоэстрогенами диеты на низкую заболеваемость жителей азиатского региона т. н. болезнями Запада: заболеваниями сердечно-сосудистой системы, раком предстательной и молочной желез [6]. Азиатская диета, традиционно богатая продуктами, содержащими фитоэстрогены, также благоприятно сказывается на течении климактерического периода у коренных жителей Азии [17].

Известно несколько классов веществ, которые хотя и не являются стероидными гормонами, но могут оказывать эстрогеноподобный эффект [16, 21], что связывают со сходством их химического строения с 17β-эстрадиолом. К фитоэстрогенам относятся лигнаны, куместаны и изофлавоны. Лигнаны обнаружены в злаках, семенах, орехах, ягодах. Ростки сои содержат большое количество куместанов.

Основным поставщиком изофлавонов являются соевые бобы. В 1 г соевого белка содержится до 1–2 мг фитоэстрогенов, из которых примерно 60% – генистеин, 30% – даидзеин, 10% – глицитеин и другие изофлавоны. Изофлавоны присутствуют в растениях в основном в виде гликозидов, которые в результате действия ферментов и кишечной флоры метаболизируются до образования более активных веществ, таких, как эквол, дигидродаидзеин [8].

Проведенные в последние годы эпидемиологические и экспериментальные исследования подтвердили благоприятное действие изофлавонов на здоровье человека и животных [13]. Изофлавоны сои обладают антиоксидантной активностью, они способны ингибировать рост опухолевых клеток вследствие антиангиогенного [11] и антипролиферативного [22] действий, обладают протективными свойствами в отношении рака молочной железы [19] и предстательной железы [12]. В случае ежедневного употребления соевого белка изофлавоноиды способны значительно повышать длительность фолликулиновой фазы менструального цикла и уровень эстрадиола, способствуя облегчению симптомов, обусловленных эстрогеновым дефицитом, например, у женщин в постменопаузе. В. Sommer и соавторы (1999) выявили, что лишь у 15,2% жительниц Японии, диета которых включает большое количество соевых продуктов, наблюдаются горячие приливы в постменопаузе, тогда как в западных странах этот показатель достигает 70–80% [23]. Кроме того, установлено положительное влияние изофлавонов на костную ткань [7] и липидный спектр крови у женщин этой возрастной группы [9, 18], в связи с чем препараты этой группы могут являться альтернативой синтетическим гормональным препаратам.

Тем не менее, в настоящее время изофлавоны сои не часто назначают для облегчения симптомов менопаузы, так как данные клинических исследований их эффективности и приемлемости разноречивы, что связывают с различной методологией проведения клинических испытаний [14, 20]

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости изофлавонов сои (препарата Иноклим) для лечения вазомоторных и эмоционально-вегетативных проявлений климактерического синдрома (КС) у женщин в постменопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 80 пациенток в постменопаузе, обратившихся в ФБГУ «НИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» МЗСР с жалобами на горячие приливы, плохой сон, сердцебиение, головокружение, снижение работоспособности, нервозность, боль в суставах и другие проявления климакса. Возраст включенных в исследование женщин – 45–57 лет (средний возраст составил 52,7±1,4 года). Отме-

чено более 7 приливов в день и отсутствие менструаций по меньшей мере в течение двух лет.

В период набора в исследование все женщины прошли тщательное обследование с детальным изучением анамнеза, был проведен общий осмотр, измерение артериального давления (АД) и пульса, гинекологическое, цитологическое, гормональное, клиническое обследования, ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез. Противопоказаний к применению препарата выявлено не было. Женщины в течение 6 предыдущих месяцев не получали гормональных препаратов, нейролептиков и антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина или любого психиатрического лечения, пациентки также не имели тяжелой соматической патологии, эндометриоза, миомы матки с узлами более 3 см в диаметре, патологии эндометрия, заболеланий молочных желез.

Перед началом лечения все пациентки получили полную информацию об используемом препарате.

Эффективность лечения определяли по изменению индекса Купшпермана, частоты горячих приливов и улучшению самочувствия в динамике наблюдения: до, в процессе и после окончания лечения. При проведении исследования акцентировали внимание на переносимости препарата и возникновении неблагоприятных явлений.

Всем пациенткам, включенным в исследование, был назначен препарат Иноклим, содержащий 40 мг изофлавонов сои по 2 таблетки в день. Длительность лечения составила 3 мес, наблюдение за пациентками продолжалось 4 мес.

Из анамнеза выяснено, что 23 (28,8%) женщины страдали артериальной гипертензией с эпизодическим повышением АД до 185/110 мм рт.ст.; хроническим гастритом в стадии ремиссии – 19 (23,8%) женщин; хроническим холециститом в стадии ремиссии – 15 (18,8%); у 4 женщин анамнез был отягощен мочекаменной болезнью и у 5 – хроническим пиелонефритом. На болезни органов дыхания (пневмония, бронхит, бронхиальная астма), перенесенные ранее, указывали 3 женщины, 7 – на стенокардию, 6 женщин – на аллергические реакции в виде крапивницы, отека Квинке и кожные заболевания. Оперативные вмешательства (тонзиллэктомия, аппендэктомия, холецистэктомия) были у 18 (22,5%) женщин (табл. 1).

Обменно-эндокринные нарушения (увеличение массы тела) выявлены у 19 (23,8%) женщин, при этом средний индекс массы тела составил $24,3 \pm 1,7$ кг/м². На расстройство функции кишечника (запоры) и дизурические расстройства жаловались 38 (47,5%) пациенток. Уровень систолического АД у обследованных пациенток до лечения колебался от 95 до 185 мм рт.ст., диастолического АД – от 60 до 110 мм рт.ст., средний уровень АД был $155/95 \pm 20,5$ мм рт.ст. Уровни гормонов были в пределах возрастной нормы: фолликулостимулирующий гормон – $125,04 \pm 14,6$ МЕ/л, лютеинизирующий гормон – $176 \pm 13,7$, эстрадиол – $31,8 \pm 7,3$ пмоль/л. Цитологические мазки по Папаниколу соответствовали I, II типам. По данным ультразвукового исследования – УЗИ (с применением вагинального датчика), толщина эндометрия у жен-

Таблица 1

Заболевания, перенесенные женщинами (n=80)

Перенесенные ранее болезни	n	%
Артериальная гипертензия	23	28,8
Хронический гастрит в стадии ремиссии	19	23,8
Хронический холецистит в стадии ремиссии	15	18,8
Оперативные вмешательства	18	22,5
Заболевания почек	9	11,3
Болезни органов дыхания	3	3,8
Стенокардия напряжения	7	8,8
Аллергические реакции	6	7,5

щин с интактной маткой в среднем была $0,34 \text{ см} \pm 0,6$ (от 1 до 5 мм), что соответствовало норме. Повторное УЗИ органов малого таза и молочных желез проведено после лечения.

Индекс Купшпермана, представленный как средний суммарный за 7 дней, предшествовавших началу лечения, составил $28,4 \pm 1,7$ балла.

При анализе жалоб наиболее частыми проявлениями КС были вазомоторные (приливы, потливость, головная боль и др.) и эмоционально-вегетативные (раздражительность, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности). Эти проявления КС наблюдались у всех 80 женщин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обращении основными были жалобы на горячие приливы, нарушение сна, слабость, чувство тревоги. Перед началом лечения у 34 (42,5%) женщин приливы возникали более 15 раз в сутки; у 39 (48,8%) – 11–15, у 7 (8,8%) пациенток – 7–10 раз в сутки (табл. 2).

Через 4 нед от начала терапии 46 (23,8%) женщин на фоне применения изофлавонов сои указали на значительное улучшение самочувствия, 19 (23,8%) женщин прекратили жаловаться на наличие горячих приливов или приливы были столь слабыми, что не нарушали общего самочувствия. Одиннадцать (13,8%) пациенток через 4 нед лечения не отметили снижения частоты приливов, но указали на уменьшение их интенсивности, особенно по ночам и в связи с этим – улучшение сна. Через 8 нед приливы до 15 раз в сутки отметили 7 (8,8%) пациенток, реже 10 раз – 8 (10%) пациенток. Практически полностью исчезновение приливов отметила 51 (63,8%) женщина. К окончанию срока наблюдения (через 12 нед) 12 (15%) женщин продолжали беспокоить умеренные приливы, которые возникали не чаще 5–7 раз в день. Девять женщин указывали на частые (до 10 раз в сутки) приливы, плохой сон, раздражительность, которые значительно нарушали общее состояние. Через 12 нед от начала лечения 56 (70%) пациенток отметили значительное улучшение самочувствия (табл. 2). До лечения нарушение сна (прерывистый сон, трудности при засыпании, раннее пробуждение) от-

Таблица 2

Динамика частоты горячих приливов в процессе лечения (n=80)

Число приливов в день	До лечения		Через 4 нед		Через 8 нед		Через 12 нед	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
15-20	34	42,5	11	13,8	7	8,8	3	3,8
11-15	39	48,8	24	30	14	17,5	9	11,3
7-10	7	8,8	26	32,5	8	10	12	15
Нет приливов или слабые	-	-	19	23,8	51	63,8	56	70

мечено у 49 (61,3%) женщин, что, как правило, было связано с возникающими по ночам горячими приливами, повышенной потливостью.

Плохой сон, недосыпание, частые приливы были причиной повышенной усталости, слабости, снижения работоспособности у 53 (66,3%) женщин, при этом 17 (21,3%) характеризовали это состояние как выраженную слабость, приводящую к значительному снижению работоспособности, 13 (16,3%) – как постоянную и 23 (28,8%) – как умеренную слабость. После лечения нарушения сна продолжали беспокоить 14 (17,5%) женщин.

При оценке эффективности препарата, проводившейся через 3 мес лечения, 67 (83,8%) женщин отметили значительное улучшение самочувствия, уменьшение частоты и выраженности горячих приливов, нарушения сна, что привело к повышению трудоспособности наблюдаемых. Индекс Куппермана через 12 нед составил 15,6. За период наблюдения не выявлено отрицательного воздействия Иноклима на эндометрий, молочные железы женщин, включенных в исследование: по результатам УЗИ до начала лечения толщина эндометрия составила в среднем $0,34 \pm 0,6$ (от 1 до 5 мм). При повторном УЗИ, проведенном сразу после окончания лечения, не установлено достоверного изменения данного показателя; толщина эндометрия составила $0,33 \pm 0,4$ см. Не выявлено изменений структуры молочных желез по данным УЗИ в динамике лечения. В период наблюдения отмечена тенденция к стабилизации АД.

Неблагоприятные явления при лечении Иноклимом возникли у 3 (3,8%) пациенток. У одной из них отмечена тошнота, у двух – кожный зуд, которые были расценены как незначительные. Ни одна пациентка не прекратила лечения досрочно.

ВЫВОДЫ

Гормональные препараты продолжают оставаться основным методом лечения вазомоторных и эмоционально-вегетативных симптомов КС в пери- и постменопаузе, оказывая быстрый и надежный клинический эффект [3, 1], но могут

вызывать ряд побочных реакций. У части больных имеются противопоказания к их применению.

Клинический опыт свидетельствует о высокой эффективности так называемых альтернативных методов терапии – применения изофлавонов сои (Иноклим) при лечении КС (у 83,8%) и их хорошей переносимости. Результаты работ зарубежных исследователей, изучавших влияние изофлавонов на течение КС, сердечно-сосудистых заболеваний и другой патологии у женщин в постменопаузе [15], свидетельствуют об их высокой эффективности и приемлемости. Важным является отсутствие отрицательного влияния фитоэстрогенов на эндометрий, что оценивалось при динамическом УЗИ. Положительным моментом при оценке приемлемости изофлавонов сои явилось отсутствие их влияния на молочные железы, хотя период наблюдения был непродолжительным. Благоприятным является то, что при лечении не отмечено серьезных побочных эффектов, которые привели бы к отказу от продолжения терапии. Следует отметить, что период лечения Иноклимом составил 3 мес. Это, безусловно, не позволяет дать долговременную оценку эффективности и приемлемости Иноклима в лечении КС, а свидетельствует о целесообразности продолжения исследований в этом направлении.

Phytoestrogens and soy isoflavones in the treatment of climacteric syndrome A.V. Ledina, V.N. Prilepskaya

The efficacy and tolerability of soy isoflavones, which have hormone-like effects, in the treatment of vasomotor and emotional and autonomic manifestations of the menopausal syndrome in postmenopausal women were evaluated. Patients received Inoclim containing 40 mg of soy isoflavones, 2 pills a day. Mean age – 52.7 ± 1.4 years, duration of treatment – 3 months. Kupperman index before treatment was 28.4 ± 1.7 , after treatment – 15.6 points. After 3 months of treatment, 83.8% of women reported a significant improvement in health, reduction of frequency and severity of hot flashes, sleep disturbances, which led to increased working ability. However, the short treatment period (3 months) suggests the feasibility for further research in this direction.

Key words: phytoestrogens, soy isoflavones, menopausal syndrome

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вихляева Е.М. Стратегия заместительной гормональной терапии при постменопаузальном синдроме / Гормональная коррекция системных изменений в менопаузе. Мат. симпозиума 10.04. – 1997. – М., 1997. – С. 22–34.
2. Йорданов Д. и др. Фитотерапия. Мед. и физ. София, 1970. – 342 с.
3. Руководство по климактерию / Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. – М., 2001. – 685 с.
4. Breckwoldt M, et al. Benefits and risks of hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1995; 53: 205–8.
5. Adams NR. Permanent infertility in ewes exposed to plant oestrogens. *Aust Vet J*, 1990; 67 (6): 197–201.
6. Adlercreutz H, Mazur W. Phytoestrogens and Western diseases. *Ann Med* 1997; 29 (2): 95–120.
7. Atmaca A, et al. Soy isoflavones in the management of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2008; 15 (4 Pt. 1): 748–57.
8. Chen J, et al. Metabolism of flavonoids via enteric recycling: role of intestinal disposition. *Pharmacol Exp Ther* 2003; 304 (3): 1228–35.
9. Demonty I, et al. Role of isoflavones in the hypo-cholesterolemic effect of soy. *Nutr Rev* 2003; 61 (6 Pt. 1): 189–203.
10. Duncan AM, et al. Phyto-estrogens. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17 (2): 253–71.
11. Gu Y, et al. Genistein inhibits invasive potential of human hepatocellular carcinoma by altering cell cycle, apoptosis, and angiogenesis. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (41): 6512–17.
12. Jian L Soy, isoflavones, and prostate cancer. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53 (2): 217–26.
13. Kenneth DR, et al. Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health. *J Nutr* 1999; 129: 758–67.
14. Krebs EE, et al. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 824–36.
15. Kris-Etherton PM, et al. Bioactive Compounds in Foods: Their Role in the Prevention of Cardiovascular Disease and cancer. *Am J Med* 2002; 113 (9B): 71–88.
16. Makela SI, et al. Dietary soybean may be antiestrogenic in male mice. *J Nutr* 1995; 125: 437–45.
17. Mazur W. Phytoestrogen content in foods. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12 (4): 729–42.
18. Merz-Demlow BE, et al. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic, premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (6): 1462–69.
19. Nebe B, et al. Influence of phytoestrogens on the proliferation and expression of adhesion receptors in human mammary epithelial cells in vitro. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15 (5): 405–15.
20. Nelson HD, et al. Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057–71.
21. Nijveldt RJ, et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 418–25.
22. Sha GH, Lin SQ. Genistein inhibits proliferation of human endometrial endothelial cell in vitro. *Chin Med Sci J* 2008; 23 (1): 49–53.
23. Sommer B, et al. Attitudes toward menopause and aging across ethnic/racial groups. *Psychosom Med* 1999; 61 (6): 868–75.
24. Zumoff B. Biological and endocrinological insights into the possible breast cancer risk from postmenopausal estrogen replacement therapy. *Steroids* 1993; 58: 196–204.