

Эффективность и безопасность негормональных средств коррекции вазомоторных симптомов менопаузы. Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

В.Е. Радзинский✉, М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Р.Е. Орехов, И.С. Журавлева

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить безопасность и эффективность негормональных средств в коррекции вазомоторных симптомов менопаузы легкой степени.

Материалы и методы. В исследование включены 173 женщины в возрасте 48–55 лет с вазомоторными симптомами легкой степени в период ранней постменопаузы. Пациенток изучаемой когорты двойным слепым методом стратифицировали на две группы. В 1-й группе (исследуемая) участницы принимали гомеопатический препарат Неоклимсал по 1 таблетке 4 раза в день сублингвально до полного растворения в течение 4 нед (n=86). Во 2-й группе (n=87) женщины получали плацебо (30 мг микрокристаллической целлюлозы) в режиме, имитирующем прием исследуемого препарата. Двадцать три пациентки выбыли из исследования в связи с нарушением условий или отказались от участия по причинам, не связанным с приемом препарата. В конечной точке исследования в обеих группах осталось по 75 участниц. Оценку терапевтической эффективности препарата производили на основании динамики баллов по шкалам Грина и MENQOL. Для оценки качества жизни пациенток применяли опросник SF-36, а для оценки динамики симптомов нарушения сна выполняли подсчет средней скорости засыпания. Для оценки безопасности приема препарата исследовали динамику М-эхо и заключений результатов маммографии через 12 мес после начала лечения по шкале BI-RADS. Дизайн исследования: проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое.

Результаты. Курсовой прием препарата Неоклимсал, таблетки подъязычные, позволил снизить выраженность вазомоторных проявлений в 2,3 раза, выраженность депрессии – вдвое ($p<0,001$), причем по окончании лечения через 12 нед наблюдения терапевтический эффект не только сохранялся, но и имел тенденцию к усилению ($p<0,001$). Повышение качества жизни пациенток, леченных препаратом Неоклимсал, подтверждено улучшением показателей шкалы MENQOL в 1,4 раза через 1 мес после начала терапии, с сохранением достигнутого результата через 12 нед наблюдения ($p<0,001$). Безопасность препарата подтверждается отсутствием фактов регистрации негативных побочных эффектов и аллергических реакций, отсутствием динамики толщины эндометрия в течение 3 мес после начала лечения и оценки результатов маммографии по шкале BI-RADS через 12 мес.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности негормональной терапии в купировании вазомоторных симптомов постменопаузы легкой степени при высоком профиле безопасности. Препарат оказывает благоприятное воздействие на нарушения сна, снижение выраженности ментального дистресса и способствует повышению качества жизни в целом.

Ключевые слова: климактерий, менопауза, качество жизни, вазомоторные симптомы, негормональная терапия

Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Орехов Р.Е., Журавлева И.С. Эффективность и безопасность негормональных средств коррекции вазомоторных симптомов менопаузы. Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Гинекология. 2023;25(2):144–152. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202215

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Климактерий (от греч. climacteric – ступень лестницы) – это физиологический переходный период в жизни женщины, когда на фоне старта процессов биологически запрограммированного старения репродуктивной системы в последней развиваются инволютивные процессы, сопровождающиеся снижением и выключением генеративной и менструальной функций [1, 2].

По данным разноплановых исследований, до 80% женщин во всем мире испытывают симптомы, ассоциированные с менопаузой. По прогнозам, к 2030 г. число женщин, находящихся в пери- и постменопаузе, во всем мире достигнет 1,2 млрд [3, 4]. Симптомы климактерия обусловлены естественным снижением уровня эндогенных эстрогенов, что приводит к дисрегуляции основных систем организма

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Радзинский Виктор Евсеевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: mbax999@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Орехов Роман Евгеньевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhovv@ya.ru

Журавлева Ирина Семеновна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: izhuravas@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9425-8616

✉ **Viktor E. Radzinsky** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Marina B. Khamoshina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University): E-mail: mbax999@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Roman E. Orekhov – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: romanorekhovv@ya.ru

Irina S. Zhuravleva – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: izhuravas@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9425-8616

Efficacy and safety of non-hormonal agents for vasomotor symptoms of menopause: A prospective, double-blind, placebo-controlled study

Viktor E. Radzinsky✉, Mekan R. Orazov, Marina B. Khamoshina, Roman E. Orekhov, Irina S. Zhuravleva

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the safety and efficacy of non-hormonal agents for mild vasomotor symptoms of menopause.

Materials and methods. The study included 173 females aged 48–55 with mild vasomotor symptoms during the early postmenopausal period. Patients in the study cohort were stratified into two groups by the double-blind method. In group 1 (study), the patients took the homeopathic agent Neoclimal 1 tablet 4 times a day sublingually until completely dissolved for 4 weeks (n=86). In group 2 (n=87), the patient received a placebo (30 mg of microcrystalline cellulose) in a regimen mimicking the study treatment. Twenty-three patients withdrew from the study due to protocol violation or revoked their consents for reasons not related to medication. At the end of the study, 75 patients remained in both groups. The therapeutic efficacy was assessed based on the Greene and MENQOL scores change. The SF-36 questionnaire was used to evaluate patients' quality of life, and the average rate of falling asleep was calculated to assess the change in sleep disturbance. The change of M-echo and mammography results were reviewed using the BI-RADS scale 12 months after the start of the treatment to assess the agent's safety. Study design: A prospective, double-blind, placebo-controlled study.

Results. The course of Neoclimal, sublingual tablets, reduced the severity of vasomotor symptoms by 2.3 times, the severity of depression by half ($p<0.001$), and at the end of treatment after 12 weeks of observation, the therapeutic effect not only persisted but tended to increase ($p<0.001$). Improvement in the quality of life of patients treated with Neoclimal was confirmed by an improvement in the MENQOL score by 1.4 times a month after the start of therapy while maintaining the achieved result after 12 weeks of observation ($p<0.001$). The drug's safety is confirmed by the absence of adverse side effects and allergic reactions, the absence of endometrial thickness change within 3 months after the start of treatment, and mammography results using the BI-RADS scale at 12 months.

Conclusion. The results indicate the effectiveness of non-hormonal therapy in relieving vasomotor symptoms of mild postmenopause with a high safety profile. The drug has a beneficial effect on sleep disorders, reducing the severity of mental distress and improving the general quality of life.

Keywords: climacteric, menopause, quality of life, vasomotor symptoms, non-hormonal therapy

For citation: Radzinsky VE, Orazov MR, Khamoshina MB, Orekhov RE, Zhuravleva IS. Efficacy and safety of non-hormonal agents for vasomotor symptoms of menopause: A prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecology*. 2023;25(2):144–152. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202215

и впоследствии формирует персональные риски развития остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и негативных изменений в липидном профиле [4]. Приливы «жара» и ночная потливость признаны наиболее распространенными проявлениями климактерических расстройств, известными как вазомоторные симптомы, однако весьма часто выявляются и вторичные симптомы, включая нарушения сна и депрессию [5].

Перименопаузу определяют как период времени, предшествующий естественной менопаузе (обычно от 2 до 8 лет) и 1 год после окончания менструации [6]. Физиологические и гормональные изменения в перименопаузе влияют на качество жизни женщин, оказывая разрушительное воздействие даже на психическое здоровье. Когортное исследование Penn Ovarian Aging Study показало значительное увеличение депрессивных симптомов во время климактерического перехода [7]. В «Гарвардском исследовании настроения и циклов» изучена связь между менопаузой и возникновением первого эпизода депрессии. Исследование продемонстрировало, что женщины, не страдающие нарушениями настроения в течение жизни, имеют значительный риск возникновения депрессии, ассоциированной с менопаузой [8]. Симптомы депрессии и тревоги, которые впервые испытывают пациентки в возрасте около 40 лет, на самом деле связаны с перименопаузой [9]. Наиболее частые симптомы, снижающие качество жизни в этот период, – приливы жара, ночная потливость, нарушения сна, перепады настроения и усталость [10].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) в настоящее время остается «золотым стандартом» лечения вазомоторных симптомов менопаузы, однако она связана с возможным повышением онкориска за счет стимуляции пролиферативных процессов в тканях, богатых рецепторами эстрогена (ER) типа α (матка, молочные железы, яичники) [11, 12]. Современные рекомендации по применению МГТ направлены на минимизацию дозы и персонализированную оценку

продолжительности использования, безопасность терапии в течение всего периода проявления симптомов, однако эта задача остается нерешенной [13]. Кроме того, после прекращения гормональной терапии симптомы могут возвращаться с большей тяжестью и частотой [14]. Исследователи пытаются найти и разработать эффективные методы лечения с минимальными побочными эффектами, которые подходят для постоянного и длительного использования.

Одним из возможных решений является селективная стимуляция ER для минимизации негативных побочных эффектов, вызываемых МГТ, и одновременного оказания благоприятного воздействия на ткани; в свою очередь для их оптимального функционирования необходимо влияние эстрогена. Фитоэстрогены избирательно модулируют ER, сохраняя сильное сродство к ER β и слабое сродство к ER α [15]. ER β высоко экспрессируется в таких тканях, как жир, центральная нервная система (ЦНС), кости (остеобласты), клетки эндотелия, почки, слизистая кишечника, печень и паренхиматозные клетки легких. Это делает фитопрепараты перспективными кандидатами для купирования симптомов менопаузы, с ожидаемо низким риском развития побочных эффектов, в том числе и рака [15, 16]. За последние десятилетия накоплено обширное «портфолио» фитоэстрогенов, свидетельствующее об их благоприятном воздействии на симптомы климактерических расстройств при минимальных побочных эффектах [17–20]. Одним из направлений научного и фармацевтического поиска является поиск комбинаций составов комплексных биологически активных добавок к пище и препаратов, в которых их составляющие оказывают синергичное таргетное воздействие на органы-мишени эстрогенов [21]. Одним из таких комплексных препаратов является Неоклимсал, в состав которого входят как экстракты лекарственных растений (*Atropa belladonna*, *Cimicifuga racemosa*, *Strychnos ignatii*), так и экстракты, полученные от животных (*Lachesis mutus*, *Sepia officinalis*).

Цель исследования – оценить безопасность и эффективность негормональных средств в коррекции вазомоторных симптомов менопаузы.

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 173 пациентки в ранней постменопаузе с типичной формой климактерического синдрома (вазомоторные симптомы легкой степени выраженности), проходившие обследование и лечение на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.

Критериями включения в исследование служили своевременная естественная менопауза, период ранней постменопаузы (стадии 1a, 1b, 1c) [22], климактерический синдром легкой степени, интактные яичники и матка, отсутствие эндокринных заболеваний в анамнезе и на момент исследования. Из исследования исключали пациенток с ожирением, курящих, с эстрогензависимыми опухолями, миомой матки, гиперплазией эндометрия, опухолями гипоталамо-гипофизарной системы, сахарным диабетом, а также имевших сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, которые могли бы повлиять на результаты исследования. В период исследования (12 мес) участницы не применяли никакие седативные и снотворные средства, антидепрессанты, транквилизаторы, средства, стимулирующие ЦНС, анальгетики, β -адреноблокаторы, Валокардин, гормональные препараты. Критерием исключения также стало использование гормональной терапии в течение последних 3 мес и прием биологически активных добавок к пище, содержащих фитоэстрогены, в течение последнего месяца.

У всех участниц исследования исходно проводили оценку тяжести климактерического синдрома с помощью шкалы Грина [23]. Учитывали такие симптомы, как ускоренное или сильное сердцебиение; чувство напряженности, нервозности; нарушения сна; возбудимость; приступы тревоги, паники; трудности с концентрацией внимания, чувство усталости или недостатка энергии, потеря интереса ко многим вещам, чувство недовольства или депрессия; плаксивость, раздражительность, чувство головокружения или обморок, давление или напряжение в голове, теле; чувство онемения и дрожь в различных частях тела, головные боли, мышечные и суставные боли, слабость в руках или ногах, затрудненное дыхание, приливы, ночная потливость, потеря интереса к сексу. Степень выраженности того или иного симптома определяли по 4-балльной шкале: 0 баллов – норма; 1 балл – легкая степень; 2 балла – симптомы средней степени тяжести; 3 балла – выраженная степень проявления. С учетом общей суммы баллов степень выраженности климактерического синдрома расценивали как слабую при результате 1–11 баллов, как средней степени – при сумме 12–19 баллов, при 20 и выше степень выраженности климактерических симптомов считали тяжелой согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», приложение Г1 [22].

Для оценки терапевтической эффективности препарата Неоклимсал (ООО «АЛКОЙ») отобраны пациентки с проявлениями климактерического синдрома легкой степени в ранней постменопаузе. Эти женщины методом двойной слепой рандомизации стратифицированы на две группы – основную и группу плацебо. В основной группе (n=86) для купирования вазомоторных менопаузальных симптомов

пациентки получали гомеопатический препарат Неоклимсал по 1 таблетке 4 раза в день под язык до полного растворения продолжительностью 4 нед согласно инструкции по применению*. В группе плацебо (n=87) женщины получали под язык 30 мг микрокристаллической целлюлозы в режиме, имитирующем прием исследуемого препарата. Все пациентки обследованы при обращении (первый визит), через 1 мес (второй визит) и через 3 мес от начала лечения (третий визит). Исходная и конечная (через 12 мес после начала терапии) точки наблюдения предусматривали оценку результатов маммографии по BI-RADS. Семнадцать пациенток выбыли из исследования в связи с нарушением условий участия (пропуск визитов, несоблюдение рекомендаций в процессе исследования и прочее), еще 6 женщин отказались от участия по причинам, не связанным с приемом препарата. В конечной точке исследования в обеих группах осталось по 75 участниц.

Все женщины предоставили информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН.

Общеклиническое и гинекологическое обследования всех женщин производили в соответствии с действующим клиническим протоколом Минздрава России [22].

В динамике наблюдения при первом, втором и третьем визитах оценивали толщину эндометрия при трансвагинальной ультразвуковой сонографии высокочастотным вагинальным датчиком частотой 3,5–6 МГц.

Всем пациенткам выполняли маммографию в прямой и косой проекциях на маммографе Siemens Novation DR Mammomat до начала исследования и через 12 мес от начала терапии, с фиксацией в протоколе оценки по шкале BI-RADS.

Оценку эффективности применения препарата производили на основании анализа динамики общего балла по шкале Грина, отдельно подсчитанных суммарных баллов по подшкалам депрессии, тревоги и вазомоторных симптомов в рамках вопросов шкалы Грина [22, 23], а также общей суммы баллов по шкале MENQOL (Menopause-specific quality of life) [24].

Климактерическая шкала Грина является стандартной шкалой для оценки выраженности симптомов климактерического расстройства. Она позволяет оценить 21 симптом: психологические (пункты 1–11), соматические (пункты 12–18) и вазомоторные (симптомы 19 и 20) [23].

Опросник MENQOL заполняется самостоятельно и состоит из 29 пунктов. Каждый пункт оценивает влияние одной из четырех категорий менопаузальных симптомов, ощущаемых в течение последнего месяца: вазомоторных (пункты 1–3), психосоциальных (пункты 4–10), физических (пункты 11–26) и сексуальных (пункты 27–29). Пункты, относящиеся к конкретному симптому, оцениваются как присутствующие или отсутствующие, и если присутствуют, то насколько они беспокоят по шкале от 0 (не беспокоят) до 6 (очень беспокоят) [24].

Для оценки изменений качества жизни пациенток применяли подшкалы физического функционирования и психического здоровья опросника SF-36 [25]. Симптомы нарушения сна изучали на основании подсчета средней скорости засыпания. Среднее время засыпания рассчитывали на основании данных дневников сна, которые пациентки заполняли ежедневно самостоятельно.

Собранные данные введены в Microsoft Excel 2016 (Office 365, Microsoft Company Ltd., США) и проанализированы с использованием статистического программного обеспе-

*Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Неоклимсал. Министерство здравоохранения РФ.

Рис. 1. Динамика общего балла по шкале Грина.

Fig. 1. Change over time of the Greene scale total score.

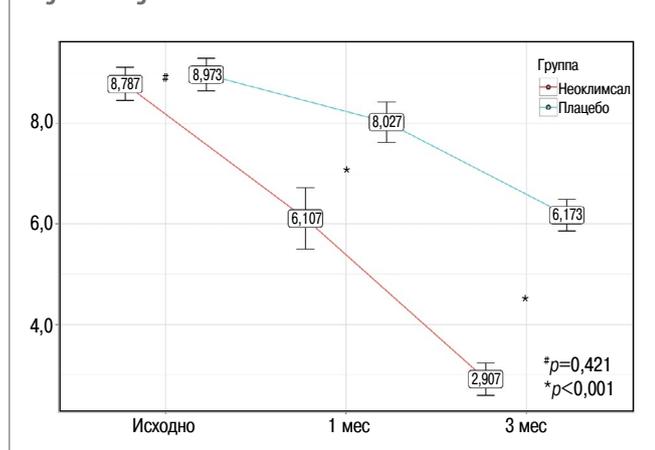


Рис. 2. Динамика выраженности вазомоторных симптомов по шкале Грина (средний балл).

Fig. 2. Change over time of the severity of vasomotor symptoms by the Greene scale (average score).

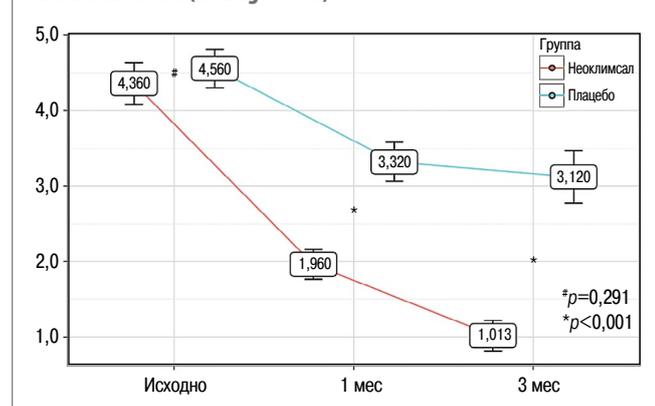


Рис. 3. Динамика суммарного балла по подшкале оценки депрессии в рамках шкалы Грина.

Fig. 3. Change over time of the total score of the depression subscale within the Green scale.

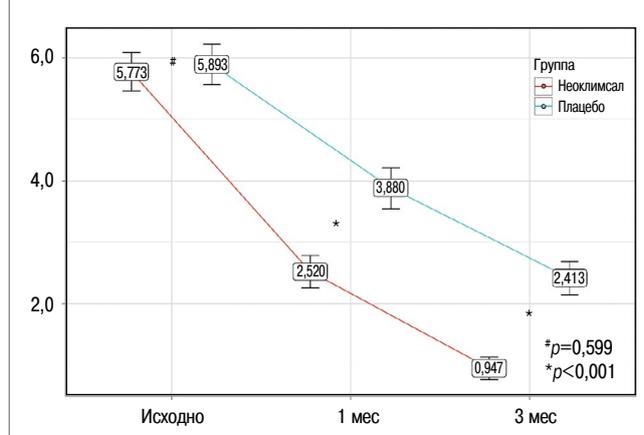
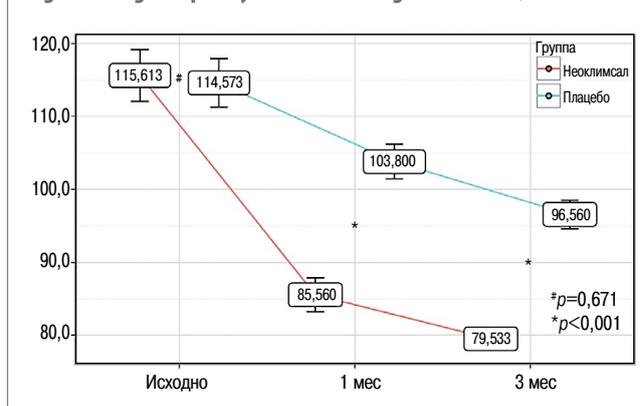


Рис. 4. Динамика качества жизни по шкале MENQOL.

Fig. 4. Change of quality of life according to the MENQOL scale.



чения SPSS версии 21 (программное обеспечение IBM SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Количественные показатели сначала оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (число исследуемых – более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), 95% границ доверительного интервала. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты

Возраст обследованных женщин варьировал от 48 до 58 лет и не имел межгрупповых различий, составив в среднем в основной группе $53,57 \pm 3,09$ года, в группе плацебо – $53,05 \pm 3,28$ года ($p=0,320$). Пациентки изучаемой когорты однородны по основным антропометрическим показателям (индекс массы тела в основной группе – $24,83 \pm 1,02$ кг/м² против $24,68 \pm 0,98$ кг/м² в группе плацебо), а также по показателям репродуктивного и соматического анамнеза. Возраст менопаузы в основной группе составил $49,57 \pm 3,23$ года, в группе плацебо – $49,59 \pm 3,33$ года, продолжительность постменопаузы – соответственно $3,10 \pm 1,17$ и $2,91 \pm 1,09$ года ($p>0,05$).

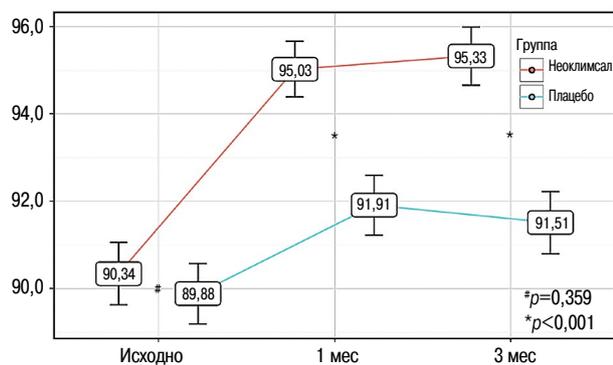
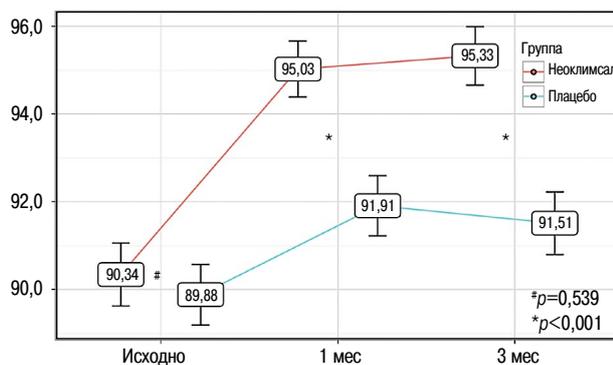
При сопоставлении исходных суммарных баллов по шкале Грина в сравниваемых группах значимых различий не уста-

новлено, показатель находился в пределах значений 11 баллов (легкая степень), что соответствовало критериям включения в исследование (рис. 1). Однако в динамике на втором и третьем визитах выявлены значимые различия ($p<0,001$). По окончании курса терапии показатель в группе принимавших Неоклимсал оказался ниже в 1,3 раза, а через 3 мес после лечения – в 2,1 раза в сравнении с группой плацебо (см. рис. 1).

В соответствии с целью исследования проведен подсчет суммарного балла оценки выраженности вазомоторных симптомов в рамках шкалы Грина в динамике в сравниваемых группах (рис. 2).

Проведенный анализ показал, что при исходной сопоставимости групп по среднему баллу выраженности вазомоторных симптомов на втором и третьем визитах уже имели место существенные значимые различия (рис. 3). По окончании курса лечения средний балл выраженности вазомоторных симптомов в группе принимавших Неоклимсал снизился в 2,2 раза (в группе плацебо – в 1,37 раза; $p<0,001$). Обращает внимание, что через 3 мес наблюдения после курсового среднего балл в группе плацебо оставался практически без изменений, в то время как в группе леченных препаратом Неоклимсал он продолжал снижаться – в 4,3 раза от исходного (см. рис. 2).

Представляет интерес динамика средней суммы баллов по оценке депрессии с использованием шкалы Грина у пациенток сравниваемых групп (рис. 4).

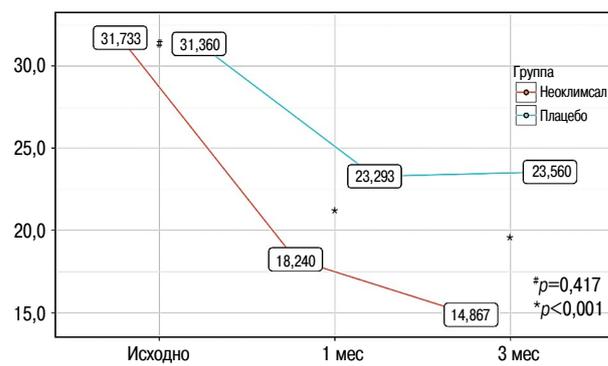
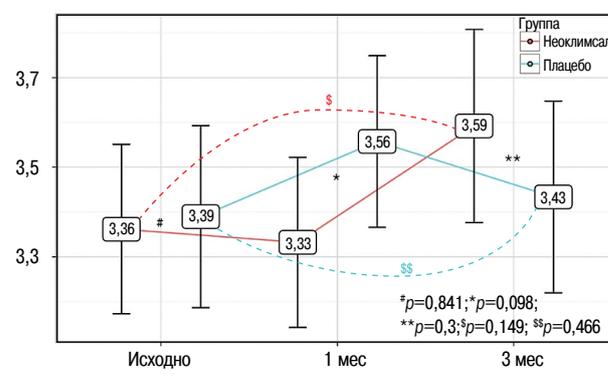
Рис. 5. Динамика показателя качества жизни (опросник SF-36, подшкала физическое функционирование).**Fig. 5. Change over time of quality of life index (questionnaire SF-36, subscale of physical functioning).****Рис. 6. Динамика показателя качества жизни (опросник SF-36, подшкала психическое здоровье).****Fig. 6. Change over time of quality of life index (questionnaire SF-36, subscale of mental health).**

Как видно из данных, представленных на рис. 4, на первом визите статистически значимых различий между средней суммой баллов оценки выраженности депрессии у женщин сравниваемых групп не обнаружено. Однако на втором и третьем визитах уже выявлены достоверные межгрупповые различия. После курса лечения препаратом Неоклимсал средний балл в изучаемой группе снизился в 2,3 раза, в то время как в группе плацебо – лишь в 1,5 раза ($p<0,001$). Спустя 3 мес наблюдения средний балл по депрессии в исследуемой группе продолжал снижаться и уменьшился в 6 раз. В группе плацебо изучаемый показатель также продолжал снижаться, но уменьшился лишь в 2,5 раза ($p<0,001$); см. рис. 4.

Следующим этапом выполнен сравнительный анализ динамики показателя качества жизни по шкале MENQOL (см. рис. 3) и опроснику SF-36 (рис. 5, 6).

Проведенный анализ показал, что на первом визите не удалось установить статистически значимых различий между изучаемыми группами. Однако на втором и третьем визитах выявлены значимые ($p<0,001$) различия в динамике показателя по шкале MENQOL. Как сразу после окончания лечения, так и через 3 мес показатель качества жизни в изучаемой группе оказался стабильно в 1,2 раза выше (см. рис. 3).

Как видно из данных, представленных на рис. 5, на исходном визите статистически значимых межгрупповых различий не установлено. В то же время на втором и третьем визитах выявлены существенные различия ($p<0,001$).

Рис. 7. Динамика времени засыпания в сравниваемых группах.**Fig. 7. Change over time of the falling asleep time in the compared groups.****Рис. 8. Динамика показателя М-эхо в сравниваемых группах.****Fig. 8. Change over time of the M-echo in the compared groups.**

Выявленная динамика наглядно проиллюстрирована на рис. 5. На графике видно, что в группе пациенток, получавших Неоклимсал, улучшение оказалось более выраженно.

В ходе оценки динамики показателя психического здоровья (см. рис. 6) на исходном визите также не установлено статистически значимых межгрупповых различий. Однако на втором и третьем визитах они выявлены ($p<0,001$).

Как видно на диаграмме (см. рис. 6), в группе леченных препаратом Неоклимсал улучшение также более выражено.

Для оценки влияния терапии препаратом Неоклимсал на нарушения сна изучена динамика времени засыпания пациенток изучаемой когорты (рис. 7).

Как видно из данных, представленных на рис. 7, уже на втором и третьем визитах отмечены значимые межгрупповые различия ($p<0,001$). При этом динамика показателей кардинально различалась.

Как видно на диаграмме (см. рис. 7), в группе леченных препаратом Неоклимсал показатель на третьем визите оказался в 2,13 раза меньше в сравнении с исходным ($p<0,001$), тогда как в группе плацебо он снизился лишь в 1,3 раза.

В рамках оценки безопасности терапии проведен анализ динамики толщины эндометрия при ультразвуковом исследовании в сравниваемых подгруппах (рис. 8).

Как видно из данных, представленных на рис. 8, ни на первом визите, что соответствовало критериям включения, ни после окончания лечения показатель М-эхо не превышал 3,6 мм, что свидетельствовало о безопасности терапии. Статистически значимых различий ни между группами, ни в динамике наблюдения не выявлено.

Таблица 1. Оценка результатов маммографии участниц исследования (шкала BI-RADS, первый визит)**Table 1. Mammography results of study patients (BI-RADS, first visit)**

Группы	BI-RADS 1, абс. (%)	BI-RADS 2, абс. (%)	<i>p</i>
Неоклимсал (n=75)	61 (81,3)	14 (18,7)	0,832
Плацебо (n=75)	62 (82,7)	13 (17,3)	

Таблица 2. Оценка результатов маммографии участниц исследования (шкала BI-RADS) через 12 мес после начала лечения**Table 2. Mammography results of study patients (BI-RADS) 12 months after the start of treatment**

Группы	BI-RADS 1, абс. (%)	BI-RADS 2, абс. (%)	<i>p</i>
Неоклимсал (n=75)	62 (82,7)	13 (17,3)	0,832
Плацебо (n=75)	61 (81,3)	14 (18,7)	

В ходе лечения ни у одной пациентки не зафиксировано побочных эффектов и/или аллергических реакций.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, на входе в исследование у всех участниц в заключениях по результатам маммографии либо не отмечалось патологических изменений, либо они носили доброкачественный характер.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в динамике через 12 мес после начала лечения в обеих группах статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p=0,832$), притом у всех пациенток либо не отмечалось патологических изменений, либо они носили доброкачественный характер. BI-RADS 0, а также BI-RADS 3 и более не выявлены (см. табл. 2).

Обсуждение

Современная парадигма доказательной негормональной терапии климактерических расстройств предусматривает возможность применения таких препаратов, как клонидин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, габапентин и другие, однако все они, как правило, приводят к легким или умеренным побочным эффектам от лечения [26, 27]. В перечне альтернативных методов лечения широко представлены такие растения, как соя (*Glycine max*), черный кохощ (*Actaea racemosa*), донг-куай (*Angelica sinensis*), хмель (*Humulus lupulus*), мексиканский ямс (*Dioscorea villosa*), женьшень (*Panax ginseng*), масло примулы вечерней (*Oenothera biennis*), зверобой (*Hypericum perforatum*), гинкго (*Ginkgo biloba*) и др. Помимо фитопрепаратов многим женщинам помогает использование методов релаксации, акупунктуры и гомеопатии [26].

Три гомеопатических препарата широко используются для лечения климактерических симптомов: *Lachesis* (получаемый из яда *Lachesis genera*), *Pulsatilla* (получаемый из растения *Anemone pulsatilla*) и *Sepia* (получаемый из чернил каракатицы [порядок *Sepiida*, класс *Cephalopoda*]) [26].

Несмотря на то что во многих обсервационных исследованиях уже показано, что гомеопатические средства способны облегчать приливы жара, усталость, тревогу, депрессию и повышать качество жизни у женщин в постменопаузе, имеющих противопоказания к МГТ, есть также и исследования, которые не выявляют значительного влияния гомеопатии на выраженность климактерических расстройств [28–30]. Эти противоречия демонстрируют актуальность хорошо спланированных, адекватных по мощности исследований, которые позволят определить, насколько и у кого могут быть эффективны гомеопатические и фитопрепараты

и насколько они безопасны при использовании для купирования климактерической симптоматики.

В настоящем исследовании изучена эффективность препарата Неоклимсал, в состав которого входят как экстракты лекарственных растений (*Atropa belladonna*, *Cimicifuga racemosa*, *Strychnos ignatii*), так и экстракты, полученные от животных (*Lachesis mutus*, *Sepia officinalis*). Компоненты комплекса уже неоднократно изучены по отдельности как варианты негормональной терапии вазомоторных и психоэмоциональных симптомов климактерического расстройства. Отдельные представители алкалоидов Белладонны тропанового ряда (например, скополамин) оказывают регулирующее действие на ЦНС и сосудосуживающее влияние, а также имеют антисекреторные эффекты (в частности в потовых железах), что обуславливает их потенциальное использование в качестве седативного и спазмолитического компонента с целью терапии психоэмоциональных расстройств, а также для купирования приливов, ознобов и потливости у женщин в постменопаузе. Эффективность белладонны подтверждена в ряде клинических исследований [31]. Яд гремучей змеи (*Lachesis mutus*), ключевым механизмом действия которого является восстановление баланса норадренергической и серотонинергической систем, играющих ключевую роль в развитии указанных нарушений, также продемонстрировал свою эффективность в терапии менопаузальных расстройств в серии исследований [32–34]. «Бобы Святого Игнатия» (*Strychnos ignatii*) показали свою эффективность в отношении купирования признаков клинической депрессии, лабильности настроения, плаксивости и мигрени [35]. По результатам проведенных исследований, *Strychnos ignatii* способствовали снижению уровня тревожности и распространенности нарушений сна в когорте пациенток с климактерическими расстройствами [36]. Фитоэстроген *Cimicifuga racemosa* также широко известен в качестве эффективного средства снижения выраженности вазомоторных симптомов, нарушений сна и раздражительности [37], в том числе в метаанализе 2021 г., включившем 16 рандомизированных клинических исследований и 43 759 пациенток [38].

Возможность применения препарата Неоклимсал в когорте пациенток с климактерическими нарушениями ранее изучена в исследовании под руководством профессора В.П. Сметник [39]. Тогда препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность, однако выборка оказалась невелика, а исследование не являлось сравнительным. Проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование позволяет расценить полученные результаты как «данные, основанные на доказанном» (уровень Ia).

Продемонстрирована высокая эффективность препарата Неоклимсал как средства облегчения вазомоторных симптомов менопаузы легкой степени. В динамике в основной группе отмечено значимое снижение выраженности клинической симптоматики уже через 1 мес терапии, с пролонгацией терапевтического эффекта через 3 мес от начала лечения ($p<0,001$). Выраженность депрессии снизилась вдвое через 1 мес терапии и в 2,8 раза – через 3 мес ($p<0,001$). Что касается вазомоторных проявлений, то использование препарата позволило снизить их выраженность в 2,3 раза по окончании курса терапии, и в 4,3 раза – спустя еще 2 мес ($p<0,001$). Пролонгированный эффект лечения позволил значимо повысить качество жизни пациенток, леченных препаратом Неоклимсал, что подтверждено улучшением показателей шкалы MENQOL в 1,35 раза через 1 мес после начала терапии, с сохранением результата через 3 мес в динамике наблюдения ($p<0,001$).

Безопасность препарата подтверждается отсутствием фактов регистрации негативных побочных эффектов и аллергических реакций, а также отсутствием негативной динамики показателей толщины эндометрия в течение 3 мес после начала лечения и оценки результатов маммографии через 12 мес.

Заключение

Подводя итог проведенного исследования, следует отметить, что полученные результаты свидетельствуют о значимом облегчении климактерической симптоматики на фоне использования препарата Неоклимсал. Получены доказательные данные о его эффективности в отношении вазомоторных симптомов и депрессии в ранней постменопаузе, а также показано общее благоприятное воздействие на организм при нарушениях сна, снижение выраженности ментального дистресса и повышение показателей физического и эмоционального качества жизни.

Препарат хорошо переносился участницами исследования, нежелательных явлений не зарегистрировано. Профиль безопасности препарата Неоклимсал в сочетании с его эффективностью в купировании климактерических расстройств позволяет предположить, что он может быть безопасным и эффективным вариантом негормональной терапии для женщин, испытывающих легкие симптомы, связанные с менопаузой, имеющих противопоказания к назначению МГТ или не желающих ее использовать.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of People's Friendship University of Russia (RUDN University). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов. *Доктор.Ру.* 2015;14(115):32-7 [Radzinski V E, Khamoshina MB, Shestakova IG, Os'makova AA. Menopauzal'nyi sindrom – terapiia i profilaktika: dokazannyye vozmozhnosti fitoestrogenov. *Doctor.Ru.* 2015;14(115):32-7 (in Russian)].
2. Dunneram Y, Greenwood DC, Cade JE. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(3):438-48. DOI:10.1017/S0029665118002884
3. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal Analysis of the Association Between Vasomotor Symptoms and Race/Ethnicity Across the Menopausal Transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Public Health.* 2006;96(7):1226-35. DOI:10.2105/AJPH.2005.066936
4. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):1-15. DOI:10.1210/clinem/dgaa764
5. Avis NE, Crawford SL, Green R. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):629-40. DOI:10.1016/j.ogc.2018.07.005
6. Delamater L, Santoro N. Management of the Perimenopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(3):419-32. DOI:10.1097/GRF.0000000000000389
7. Freeman EW, Sammel MD. Methods in a longitudinal cohort study of late reproductive age women: the Penn Ovarian Aging Study (POAS). *Womens Midlife Health.* 2016;2:1. DOI:10.1186/s40695-016-0014-2
8. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles. *Archives of General Psychiatry.* 2006;63(4):385-90. DOI:10.1001/archpsyc.63.4.385
9. Kulkarni J. Perimenopausal depression – an under-recognised entity. *Australian Prescriber.* 2018;41(6):183-5. DOI:10.18773/austprescr.2018.060
10. Inayat K, Danish N, Hassan L. Symptoms Of Menopause In Peri And Postmenopausal Women And Their Attitude Towards Them. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017;29(3):477-80.
11. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003731. DOI:10.1371/journal.pmed.1003731
12. Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, Gilles C. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101577. DOI:10.1016/j.beem.2021.101577
13. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.8063
14. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause.* 2007;13(3):370-6. DOI:10.1097/01.gme.0000186663.36211.c0
15. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 1997;138(3):863-70. DOI:10.1210/endo.138.3.4979
16. Arao Y, Korach KS. The physiological role of estrogen receptor functional domains. *Essays Biochem.* 2021;65(6):867-75. DOI:10.1042/EBC20200167
17. Rowe IJ, Baber RJ. The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. *Climacteric.* 2021;24(1):57-63. DOI:10.1080/13697137.2020.1863356
18. Canivenc-Lavier MC, Bennetau-Pelissero C. Phytoestrogens and Health Effects. *Nutrients.* 2023;15(2):317. DOI:10.3390/nu15020317
19. Goyal A, Verma A, Agrawal N. Dietary Phytoestrogens: Neuroprotective Role in Parkinson's Disease. *Curr Neurovasc Res.* 2021;18(2):254-67. DOI:10.2174/1567202618666210604121233
20. Abdi F, Rahnamaei FA, Roozbeh N, Pakzad R. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;261:222-35. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.03.039

21. Anandhi Senthilkumar H, Fata JE, Kennelly EJ. Phytoestrogens: The current state of research emphasizing breast pathophysiology. *Phytother Res.* 2018;32(9):1707-19. DOI:10.1002/ptr.6115
22. Клинические рекомендации Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». М., 2021 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia "Menopause and climacteric condition in women". Moscow, 2021 (in Russian)].
23. Greene JG. Greene Climacteric Scale (GCS). Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas.* 1998;29(1):25-31.
24. Sydora BC, Fast H, Campbell S, et al. Use of the Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL) questionnaire in research and clinical practice: a comprehensive scoping review. *Menopause.* 2016;23(9):1038-51. DOI:10.1097/GME.0000000000000636
25. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116671725. DOI:10.1177/2050312116671725
26. Raccach-Tebeka B, Boutet G, Plu-Bureau G. Alternatives non hormonales de prise en charge des bouffées vasomotrices post-ménopausiques. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Non-hormonal alternatives for the management of menopausal hot flashes. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2021;49(5):373-93 (in French). DOI:10.1016/j.gofs.2021.03.020
27. Ugras SK, Layeequr Rahman R. Hormone replacement therapy after breast cancer: Yes, No or maybe? *Mol Cell Endocrinol.* 2021;525:111180. DOI:10.1016/j.mce.2021.111180
28. Macías-Cortés E. Menopause is more than Hot Flashes: What is Missing in Homeopathic Research? A Narrative Review. *Homeopathy.* 2022;111(2):79-96. DOI:10.1055/s-0041-1733971
29. Macías-Cortés E. Menopause: Questions and Answers for Improving Homeopathic Clinical Practice. *Homeopathy.* 2022. DOI:10.1055/s-0042-1755362
30. Macías-Cortés EDC, Llanes-González L, Aguilar-Faisal L, Asbun-Bojalil J. Individualized Homeopathy for Depression in Climacteric Women: Comments on the Retraction by PLoS ONE. *Homeopathy.* 2020;109(4):267-70. DOI:10.1055/s-0040-1714741
31. Maurya VK, Kumar S, Kabir R, et al. Dark classics in chemical neuroscience: an evidence-based systematic review of belladonna. *ACS Chemical Neuroscience.* 2020;11(23):3937-54.
32. Cassilhas AB, Nascimento ALP, dos Santos JN, et al. Homeopatia no tratamento das alterações do climatério Homeopathy in the treatment of climacteric changes. *Braz J Health Rev.* 2021;4(6):28287-99.
33. Colau JC, Vincent S, Marijnen P, Allaert FA. Efficacy of a non-hormonal treatment, BRN-01, on menopausal hot flashes. *Drugs R D.* 2012;12(3):107-19.
34. Bordet MF, Colas A, Marijnen P, et al. Treating hot flushes in menopausal women with homeopathic treatment—results of an observational study. *Homeopathy.* 2008;97(1):10-5.
35. van den Meerschaut L, Sünder A. The homeopathic preparation Nervoheel N can offer an alternative to lorazepam therapy for mild nervous disorders. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009;6(4):507-15.
36. Татарчук Т., Ефименко О.О., Занько О.В. Nonhormonal therapy of climacteric disorders. *Репродуктивная эндокринология.* 2016;30:75-80 [Tatarchuk T, Yefimenko OO, Zan'ko OV. Nonhormonal therapy of climacteric disorders. *Reproductive endocrinology.* 2016;30:75-80 (in Russian)].
37. Guida M, Raffone A, Travaglino A, et al. Cimicifuga racemosa isopropanolic extract for menopausal symptoms: an observational prospective case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(12):1132-7.
38. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms – an update on the evidence. *Climacteric.* 2021;24(2):109-19.
39. Сметник В.П., Чернуха Г.Е., Марченко Л.А. Отчет о клиническом применении комплексного гомеопатического лекарственного средства «Неоклимсал» при климактерическом синдроме, 2004 [Smetnik VP, Chernuha GE, Marchenko LA. Otchet o klinicheskom primenении kompleksnogo gomeopaticheskogo lekarstvennogo sredstva «Neoklimsal» pri klimaktericheskom sindrome, 2004 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU