

# Растительные лекарственные средства на основе экстракта цимицифуги как безопасная альтернатива в коррекции менопаузальных симптомов

И.В.Кузнецова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова;  
ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

## Резюме

В данном обзоре рассматриваются вопросы эффективности и безопасности фитогормонов в лечении климактерического синдрома. Особое внимание уделяется экстракту цимицифуги как лекарственному препарату, обладающему отличным от других средств этой группы спектром действия. Рассматриваются результаты современных исследований, согласно которым экстракт цимицифуги является не столько фитогормоналом, сколько растительным вегетотропным средством, опосредующим свое действие через серотонинергические рецепторы. Высокая эффективность экстракта цимицифуги в купировании вазомоторных симптомов подтверждается сравнительными и плацебо-контролируемыми исследованиями. Вместе с тем отсутствие прямого взаимодействия с рецепторами эстрогенов определяет безопасность экстракта цимицифуги. Длительное применение лекарственных средств на основе экстракта цимицифуги не влияет на пролиферативные процессы в эндометрии и молочных железах. Препараты экстракта цимицифуги можно считать достойной альтернативой гормональной терапии в случаях, когда она невозможна или нежелательна.

**Ключевые слова:** постменопауза, фитогормоны, экстракт цимицифуги, приливы жара, эндометрий, молочная железа, безопасность.

## Herbal medicines based on a black cohosh extract as a safe alternative for the correction of menopausal symptoms

IV.Kuznetsova

## Summary

The review deals with the effectiveness and safety of plant hormones in the treatment of menopausal syndrome. Particular attention is given to black cohosh extract as a drug with distinction from other drugs in this group thanks to its action spectrum. The results of modern studies show that black cohosh extract is not so much phytohormonal as a natural vegetotropic agent that mediates its effect through serotonergic receptors. High-performance of black cohosh extract in relieving vasomotor symptoms is confirmed by comparative, placebo-controlled trials. However, no direct interaction with estrogen receptors defines security of black cohosh extract use. Long-term use of drugs based on black cohosh extract has no effect on the endometrium proliferative processes and mammary glands. Use of black cohosh extract can be considered a viable alternative to hormone replacement therapy in cases where it is impossible or undesirable.

**Key words:** postmenopause, plant hormones, an extract of black cohosh, hot flushes, endometrial, breast, security.

## Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НОК Центр женского здоровья ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО РУДН. E-mail: ms\_smiltb@list.ru

В периоде менопаузального перехода и постменопаузе большинство женщин испытывают негативные симптомы, значительно снижающие качество жизни [1–3]. К наиболее ранним признакам, которые могут появляться даже при регулярном менструальном цикле, относятся вазомоторные и психосоматические симптомы климактерического синдрома, в постменопаузе к ним присоединяются урогенитальные расстройства и трофические изменения кожи, а к 60 годам и в более позднем возрасте манифестируют метаболические последствия эстрогенного дефицита (остеопороз, атеросклероз) и болезнь Альцгеймера.

Основным проявлением климактерического синдрома [4] и одной из наиболее частых причин обращения к врачу в период перименопаузы [5] становятся приливы жара. Прилив представляет собой внезапное ощущение жара в области лица и шеи, распространяющееся по телу, часто сопровождающееся потливостью или ознобом и длящееся, как правило, несколько минут. Приливы ухудшают сон [6], настроение [7, 8], снижают качество жизни [9] и могут сигнализировать о начале эпизода тяжелого депрессивного расстройства или его рецидиве [10, 11].

Около 25% женщин не ощущают приливов жара в климактерическом периоде, примерно столько же испытывают изнуряющие приливы, неблагоприятно отражающиеся на профессиональной деятельности и повседневной жизни, у 50% женщин приливы отмечаются нечасто и выражены не столь значительно. Распространенность вазомоторных симптомов зависит от стадии менопаузального перехода, и ее пик приходится на раннюю менопаузу [12], со

временем выраженность приливов уменьшается. Долгое время бытовала точка зрения, что приливы длятся в течение 0,5–2 лет [13], но Мельбурнское исследование здоровья женщин определило большую, до 5 лет, продолжительность приливов [14], а в метаанализе, включившем 10 исследований приливов жара, медиана продолжительности равнялась 4 годам [12]. В том же метаанализе было установлено, что у 10% женщин приливы сохраняются по истечении 12 лет после менопаузы. Наконец, недавно завершившееся 13-летнее проспективное когортное исследование [15] уточнило медиану продолжительности умеренно тяжелых и тяжелых приливов, которая составила 10,2 года, причем при включении в анализ женщин, испытывающих легкие приливы, медиана возросла до 11,6 года.

Механизм появления приливов до конца не понят. Доминирующая концепция полагает, что они обусловлены дефицитом эстрогенов, аргументируется данное положение частой ассоциацией вазомоторных симптомов со снижением уровня эстрогенов, а также успехами менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Но существуют и контраргументы, среди которых такие факты, как частое отсутствие корреляции между уровнем эстрогенов и наличием приливов, возникновение вазомоторных жалоб при нормальной секреции эстрогенов даже на фоне овуляторного менструального цикла [16, 17]. Наилучшие предикторы вазомоторных симптомов в периоде менопаузального перехода не гормональные маркеры, а предшествующая история приливов жара и ночной потливости в репродуктивном периоде [17]. Эти данные позволяют предположить, что одного снижения эстрогенов для развития вазомоторных

симптомов недостаточно, и иначе взглянуть на происхождение вазомоторных симптомов, в котором становится очевидной роль гипоталамуса и/или других компонентов центральной нервной системы, постепенно утрачивающих чувствительность к эстрогенам в результате физиологического старения или пережитых стрессов [18, 19].

Патофизиология прилива жара малоизучена [20], но ясно, что он возникает в результате нарушения процессов терморегуляции, которые обеспечивают центральная и вегетативная нервная система, и действие эстрогенов является не прямым, а опосредуется нейромедиаторами. Поэтому не удивляет связь приливов с нарушениями психической сферы. Так, предиктором приливов жара считается тревожность, и большинство женщин, обладающих повышенной тревожностью, склонны к более тяжелым приливам [21]. В одном из исследований, в котором сравнивали шкалу тревоги у женщин с приливами и без приливов жара, существенное повышение тревожности было обнаружено только у пациенток в перименопаузе, но не в пременопаузе [22]. Это обосновывает успешное применение с целью коррекции вазомоторных симптомов нейротропных препаратов, таких как антидепрессанты (преимущественно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и противосудорожные средства (габапентин), не вступающие во эффективность эстрогенам [23].

Отражая интенсивность сосудистой реакции и эндотелиальной дисфункции в ответ на нейрогормональный дисбаланс, приливы жара становятся своеобразными предикторами сердечно-сосудистого риска [24], ассоциированными с субклиническими кардиоваскулярными заболеваниями [25, 26], повышением кальцификации стенки аорты [27], увеличением частоты ишемической болезни сердца [28]. Следует заметить, что с увеличением возраста растет частота других классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе распространенность артериальной гипертензии повышается от 30% среди женщин 45–55 лет до 50–70% у женщин старше 55 лет. Но менопаузальный переход также вносит вклад в формирование артериальной гипертензии, причем повышение артериального давления первично диагностируется у 20% женщин в перименопаузе и 37% женщин в постменопаузе [29], а степень повышения систолического артериального давления прямо зависит от выраженности и частоты приливов.

Таким образом, патологическое течение менопаузального перехода связано не только со снижением качества жизни, но и с повышением кардиоваскулярного риска, следовательно, лечение вазомоторных и психовегетативных симптомов надо рассматривать не только как средство улучшения общего самочувствия и социального функционирования, но и как залог снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

### Терапевтические возможности

Самым эффективным средством облегчения менопаузальных симптомов по праву считается гормональная терапия [30], но ряд противопоказаний и побочных реакций ограничивает ее назначение и продолжительность применения [31, 32]. В свете представлений о возможном появлении приливов жара на фоне нормальной эстрогенной секреции становится непонятным и даже вызывает законные опасения слишком раннее начало приема МГТ в пременопаузе [16]. Результаты исследований Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), Women's Health Initiative (WHI), Million Women Study (MWS) и Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM) показали, что у некоторых групп женщин МГТ повышает риск рака молочной железы (РМЖ), острых кардиоваскулярных эксцессов, венозной тромбоэмболии и деменции [33]. Эти результаты напугали не только врачей, но и женщин. Публикация их в средствах массовой информации привела к тому, что многие женщины по всему миру самостоятельно отказались от приема МГТ и стали искать иные способы облегчения приливов жара [34, 35]. В результате потребность в эффективной и безопасной негормональной альтернативе лечения менопаузальных симптомов возросла и остается актуальной.

### Средства растительного происхождения

Исследования растительных средств в практике лечения климактерических симптомов появились в результате наблюдений меньшего числа приливов жара и их интенсивности у жительниц Японии и Юго-Восточной Азии по сравнению с коренными представительницами Европы и их потомками в Северной Америке. Анализ этих данных позволил сделать вывод, что лучшее самочувствие азиаток в перименопаузе было связано с особенностями питания [36]. В результате начались многочисленные исследования соединений растительного происхождения, способных уменьшить выраженность симптомов, связанных с менопаузой. Восприятие приливов как результата дефицита эстрогенов, положительное влияние препаратов эстрадиола на вазомоторные симптомы стало предпосылкой для ошибочной интерпретации действия всех растительных средств, облегчающих приливы, как эстрогеноподобного. В результате все эти соединения стали обозначать единым термином «фитоэстрогены», что с биохимической точки зрения некорректно.

На самом деле способностью связываться с эстрогеновыми рецепторами и вызывать эффекты, сходные с эффектами эндогенных эстрогенов, т.е. свойствами, позволяющими отнестись биологически активное вещество к фитоэстрогенам [37], обладают только две группы соединений: изофлавоны, соответствующие по структуре гетероциклическим фенолам, и лигнаны, структурно относящиеся к классу дифенолов. На сегодняшний день лучше изучены изофлавоны, содержащиеся в больших количествах в соевых бобах, других стручковых растениях, чечевице, гранатах, финиках, семенах подсолнечника, капусте, красном клевере.

Однако список биологически активных веществ, применяемых для купирования симптомов климакса, не исчерпывается классическими фитоэстрогенами, и особое место в нем занимает цимицифуга кистевидная (*Cimicifuga racemosa*, *Actaea racemosa*, клопогон кистевидный, Black Cohosh) [38]. Компоненты экстрактов цимицифуги включают тритерпеновые моногликозиды с циклоартановым скелетом, фитостерин, флавоноиды, салициловую кислоту и горечи [39]. Наиболее важными составляющими являются терпеноиды – органические соединения, производные терпенов. Строение молекул терпеноидов заметно отличается от других органических субстанций повышенной лабильностью, склонностью к изомеризации, циклизации и полимеризации, которые нередко проходят в мягких условиях, под действием света, кислорода воздуха, паров воды и т.п. Терпеноиды активно участвуют в обменных процессах, протекающих в растениях, регулируют активность генов, включаются в фотохимические реакции. Углеводные цепи ряда терпеноидов являются ключевыми промежуточными продуктами биосинтеза холестерина, стероидных гормонов, ферментов, витаминов D, E, K, желчных кислот. Широкий спектр биологического действия растительных терпеноидов представляет интерес для поиска новых лекарственных средств.

Действие изофлавонов и тритерпеногликозидов принципиально различается. Изофлавоны связываются с эстрогеновыми рецепторами и являются классическими фитоэстрогенами, точнее, растительными селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, обеспечивающими в зависимости от эстрогенной насыщенности слабый антиэстрогенный или эстрогенный эффект [40]. Преимущественно взаимодействуя с  $\beta$ -рецепторами, широко представленными в лимбико-ретикулярном комплексе и гипоталамусе, фитоэстрогены нормализуют синтез и обмен катехоламинов мозга (серотонин, дофамин, норадреналин), повышают уровень  $\beta$ -эндорфина, нейротензина, нормализуют активность центра терморегуляции и тонус вегетативной нервной системы. Одновременно достигаются незначительное гипотензивное действие, стабилизация сердечного ритма, легкий седативный эффект и улучшение качества сна.

### Экстракт цимицифуги

Аналогичные эффекты оказывает экстракт цимицифуги, но в исследованиях с применением метода связывания «ли-

ганд–рецептор эстрогенов» было подтверждено отсутствие взаимодействия компонентов экстракта цимицифуги кистевидной (используется в производстве отечественного лекарственного препарата Ци-Клим) с рецепторами эстрогенов типа  $\alpha$  или  $\beta$ , основными проводниками сигнала эстрогенов. С другой стороны, доказано, что экстракты цимицифуги кистевидной связываются с рецепторами серотонина [41], и это может объяснить их достоверное положительное влияние (обнаруженное в плацебо-контролируемых исследованиях [42, 43]) на психосоматические и вазомоторные жалобы. Тем не менее спектр влияния экстракта цимицифуги, например ее эффект в отношении минеральной плотности кости, заставляет продолжить поиски механизма эстрогеноподобного действия, так как объяснить подобное влияние серотонинергическими свойствами нельзя. Существует предположение о возможной стимуляции компонентами экстракта цимицифуги неких протеинов, опосредованно подавляющих и/или стимулирующих эстрогенные рецепторы. Другая гипотеза предполагает вероятность связывания с иными (не  $\alpha$  или  $\beta$ ) подтипами эстрогеновых рецепторов, например, G-протеин-ассоциированными или другими, еще не идентифицированными вариациями. Как бы то ни было, но в экспериментальных исследованиях тритерпен-гликозиды оказывали ингибирующее воздействие на остеокласты [44], что смещает процесс ремоделирования кости в сторону костеобразования.

Можно бесконечно рассуждать о том, какой эффект – эстрогенный или нейротропный – предпочтителен в купировании вазомоторных и психовегетативных симптомов климакса. Но при этом не следует забывать о многообразии эстрогенных воздействий, среди которых есть и нежелательные в постменопаузе утеротропный и маммотропный эффекты [45, 46]. Экстракту цимицифуги данные эффекты несвойственны. Утеротропное действие проверялось на модели крыс с удаленными яичниками: ни в одном случае экстракты цимицифуги не стимулировали рост матки или экспрессию инсулиноподобного фактора роста 1, гены которого *up*-регулируются эстрадиолом [47]. Применение экстракта цимицифуги не вызывает увеличения числа трубчатых и альвеолярных долек молочной железы в отличие от аналогичного по длительности курса орального приема эстрадиола [48]. В ходе клинического исследования с экстрактом цимицифуги было показано, что в полученной с помощью биопсии ткани молочной железы не обнаруживается пролиферативных изменений [49]. Более того, пролиферация клеточной линии MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) РМЖ, стимулируемая эстрадиолом, в присутствии экстракта цимицифуги существенно и дозозависимо ингибируется [50]. Данный эффект не является антиэстрогенным и характеризует не только ответ клеток РМЖ, но и клеток карциномы простаты, пролиферация которых ингибируется под действием экстракта цимицифуги [51]. Предполагается, что противоопухолевый эффект реализуется посредством активации арилуглеводородных рецепторов [51]. В исследованиях *in vitro* также показано, что гликозидциклоартантритерпен и его агликоны из экстракта корня цимицифуги индуцируют антипролиферативные и проапоптотические гены [52]. Долговременные клинические исследования подтверждают, что применение экстракта цимицифуги в течение 2 лет и более не сопровождается изменениями тканей эндометрия и молочных желез [43].

За последние 20 лет были проведены десятки клинических исследований, оценивающих эффективность растительных средств лечения менопаузальных симптомов, опубликовано несколько систематических обзоров и мета-анализов, но результаты их оказались неоднозначны и противоречивы [53, 54], что ставит закономерный вопрос о возможных причинах расхождений полученных данных и выводов.

Эффект растительных экстрактов дозозависим. Но содержание активных веществ в лекарственных препаратах и особенно в биологически активных добавках к пище, оцененное в разных исследованиях, отличалось весьма существенно. Таким образом, не все препараты были способны обеспечить поступление достаточного для облегчения

приливов количества активной субстанции [55]. Это определяет преимущество стандартизированных экстрактов цимицифуги в лекарственных препаратах, в числе которых лекарственное средство Ци-Клим.

Необходимо принимать во внимание и отличия в действии самих активных субстанций, по поводу чего неоднократно проводились сравнительные и плацебо-контролируемые исследования. В нескольких исследованиях не было обнаружено преимуществ растительных лекарственных средств как перед друг другом, так и по сравнению с плацебо [55–57]. Однако как изофлавоны представлены группой веществ разной степени активности, так и цимицифуга представлена несколькими видами, существенно различающимися по действию.

Несколько клинических исследований этанолового экстракта цимицифуги кистевидной, включивших более 500 пациентов [42, 43], подтвердили его положительное влияние на вазомоторные симптомы, которое выразилось в снижении числа приливов на 50–80% от исходного уровня, сравнимое с эффектом конъюгированных эстрогенов. Одновременно было зафиксировано положительное действие препарата на костный обмен. Через 12 недель лечения в значительной степени повышался плазменный уровень костной специфической щелочной фосфатазы при отсутствии изменений концентрации С-терминальных телопептидов, и индекс ремоделирования костной ткани возрастал.

Вместе с тем клинические исследования экстракта цимицифуги продемонстрировали его хорошую переносимость и безопасность [43] как для эндометрия, так и для молочных желез. Биопсия эндометрия, проведенная через 12 месяцев лечения, не выявила ни одного случая гиперпластических изменений, а при проведении маммографии не было выявлено ни одного случая повышения плотности молочных желез. Помимо того, было установлено отсутствие действия экстракта цимицифуги на маркеры функции печени и параметры гемостаза.

В России стандартизированный экстракт цимицифуги входит в состав препарата Ци-Клим, производство которого отвечает мировым стандартам – GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика).

Таким образом, лекарственный препарат Ци-Клим, содержащий в 1 таблетке 20 мг сухого стандартизированного экстракта корневища цимицифуги, может применяться в практике лечения климактерических расстройств в суточной дозе 40 мг (1 таблетка 2 раза в день). Показаниями к применению лекарственного средства Ци-Клим являются вазомоторные (приливы жара) и психосоматические (головкружение, головная боль, боли в костях и суставах, сердцебиение, дыхательные расстройства, нарушения настроения депрессивного или тревожного характера и др.) симптомы климактерического синдрома. В постменопаузе Ци-Клим можно назначать как альтернативу МГТ, когда гормональное лечение противопоказано или нежелательно. В ранней пременопаузе Ци-Клим имеет преимущества перед гормональной терапией, поскольку устойчивый дефицит эстрогенов еще не сформировался и применение МГТ чревато формированием эстрогенного избытка с возможными побочными эффектами [17]. Отсутствие связывания компонентов экстракта цимицифуги с эстрогеновыми рецепторами определяет безопасность назначения лекарственного средства Ци-Клим с целью купирования психовегетативных жалоб при любом уровне эстрогенной секреции. Более того, учитывая серотонинергическое действие экстракта цимицифуги, Ци-Клим можно рассматривать как средство выбора при появлении вазомоторных симптомов не только в климактерическом периоде, но и у женщин репродуктивного возраста. В отличие от назначения МГТ при рекомендации препарата Ци-Клим молодым женщинам нет необходимости подтверждать у них наличие эстрогенного дефицита, следовательно, нижнего возрастного порога его применения не существует. Аналогично, не существует и верхнего возрастного порога назначения экстрактов цимицифуги, поскольку им несвойственны риски гормональной терапии. Фактически препараты цимицифуги выступают как альтернатива селективным ингибиторам обратного захвата серотонина в лече-



нии вазомоторных симптомов вне зависимости от возраста и репродуктивного статуса женщины. В то же время Ци-Клим имеет преимущества перед данной группой психотропных препаратов, которые могут назначаться только при наличии депрессивных расстройств. Кроме того, психотропные препараты для лечения психовегетативных пароксизмов рекомендуются относительно коротким курсом, в то время как экстракты цимицифуги не вызывают побочных реакций и могут назначаться длительно.

Процессы старения многолики, и вазомоторные/психосоматические симптомы являются только частью расстройств, нарушающих качество жизни женщины. Полноценная профилактика болезней, обычно манифестирующих в периоде менопаузального перехода, невозможна без всесторонней поддержки метаболических процессов и, следовательно, без назначения витаминов [59]. Ци-Клим витамины для женщин 45+, в составе которых экстракт цимицифуги (20 мг), также представлены компанией «Эвалар». Среди компонентов этого комплекса – витамины-антиоксиданты С и Е, важнейшие тканевые адаптогены, группа витаминов В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевая кислота), обладающие особой тропностью к нервной системе, пантотенат, L-карнитин и рутин, улучшающие трофику тканей и укрепляющие сосудистые стенки микроциркуляторного русла. Магний и селен в составе комплекса чрезвычайно важны не только в силу своей вовлеченности в жизненно важные процессы организма (магний – кофактор около 300 ферментов, мощный адаптоген; селен – замыкающее звено антиоксидантной системы), но и по причине высокой распространенности их дефицита, особенно в стареющей популяции. Экстракт пустырника дополняет положительное действие витаминов В, магния и экстракта цимицифуги на центральную и вегетативную нервную систему, а витамин А обеспечивает регенеративные способности слизистых оболочек и кожи, которые снижаются в результате дефицита эстрогенов.

Дополнительный бонус от линейки Ци-Клим женщины могут получить, используя кремы, в состав которых, помимо экстракта цимицифуги, входят гиалуроновая кислота, магний и другие биологически активные компоненты, позволяющие сохранить эластичность кожи, предотвратить ее обезвоживание и образование морщин. Нутриентная поддержка изнутри и уход за кожей в совокупности с вероятным положительным влиянием экстракта цимицифуги на структуру кожи по аналогии с действием в отношении костной ткани позволяют надеяться на косметический эффект комплексной терапии, что, несомненно, отразится на качестве жизни женщин.

Общая продолжительность курса лекарственными средствами, содержащими экстракт цимицифуги, в климактерическом периоде не должна ограничиваться рамками нескольких месяцев. Постоянное применение под контролем врача можно рекомендовать столь долго, сколь долго женщина нуждается в негормональной коррекции менопаузальных расстройств и их профилактике. В связи с планированием длительного приема лекарственного средства становится очевидным преимущество отечественного препарата Ци-Клим, являющегося доступным по цене средством для всех категорий населения.

#### Литература

1. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Вып. 2. Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Nelson HD, Haney E, Humphrey L et al. Management of menopause-related symptoms. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 120 (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center, under contract No. 290-02-0024). AHRQ Pub. No. 05-E016-1. Rockville, MD: Agency for Health Research Quality, 2005.
3. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD002978.
4. Williams RE, Kalilani L, Di Benedetti DB et al. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. Climacteric 2008; 11: 32–43.
5. Owens GM. Gender differences in health care expenditures, resource utilization, and quality of care. J Manag Care Pharm 2008; 14 (Suppl): 2–6.

## Новое натуральное лекарственное средство с фитоэстрогенами цимицифуги



### Для коррекции климактерических расстройств и эстрогендефицитных состояний

- Устраняет проявления вегето-сосудистых нарушений: «приливов», потливости, приступов учащенного сердцебиения
- Способствует коррекции психоэмоциональных расстройств: раздражительности, апатии, нарушений сна
- Обладает седативным действием
- Препятствует развитию отсроченных климактерических расстройств, таких как атрофические изменения кожи (замедление старения), остеопороз, «сухие» конъюнктивиты, урогенитальная атрофия и т.д.

Без эстрогенов нет молодости! Будут эстрогены – будут сверкать глаза, сиять кожа, блестеть волосы! В нашем возрасте очень важно поддерживать уровень женских гормонов. А для этого у нас есть фитоэстрогены Ци-Клим! (Жанна Эппле)



ЗАО «Эвалар»  
659332, Россия  
Алтайский край, г. Бийск,  
ул. Социалистическая, 23/6.  
Тел.: (3854) 39-00-81  
vacor@evalar.ru

Представительство  
ЗАО «Эвалар» в Москве:  
119590, г. Москва,  
улица Довженко, дом 4, корпус 1.  
Тел.: (495) 783-10-00  
info@evalar-mos.ru

**Эвалар**  
Здоровья дар  
[www.evalar.ru](http://www.evalar.ru)  
[www.ciklim.ru](http://www.ciklim.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.  
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

6. Joffe H, Massler A, Sbarkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Biol* 2010; 28: 404–21.
7. Bromberger JT, Kravitz HM, Matthews K et al. Predictors of first lifetime episodes of major depression in midlife women. *Psychol Med* 2009; 39: 55–64.
8. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB et al. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observation from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008; 15: 223–32.
9. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas* 2009; 63: 138–41.
10. Reed SD, Ludman EJ, Newton KM et al. Depressive symptoms and menopausal burden in the midlife. *Maturitas* 2009; 62: 306–10.
11. Stabl SM. Vasomotor symptoms and depression in women, part I. Role of vasomotor symptoms in signaling the onset or relapse of a major depressive episode. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 11–2.
12. Politi MC, Schleirütz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1513–97.
13. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11–33.
14. Col NF, Gutbrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 2009; 16: 453–7.
15. Freeman EW, Sammel MD, Lin H et al. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (5): 1095–104.
16. Santoro N, Lasley B, McConnell D et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: the Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2622–31.
17. Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT et al. Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: relationship with vasomotor symptoms. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 1127–34.
18. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 97–106.
19. Freedman RR, Benton MD, Genic RJ, Graydon FX. Cortical activation during menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2006; 85: 674–8.
20. Loprinzi CL, Barton DL. Ob hot flash mechanism, measurement, and treatment. *Menopause* 2009; 16: 621–3.
21. Freeman EW, Sammel MD, Lin H et al. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause* 2005; 12: 258–66.
22. Juang KD, Wang SJ, Lu SR et al. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005; 52: 119–26.
23. Reddy SY, Warner H, Gutusso T et al. Gabapentin, estrogen and placebo for treating hot flashes. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 41–8.
24. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011; 18 (2): 146–51.
25. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118: 1234–40.
26. Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? *Menopause* 2010; 17: 456–61.
27. Thurston RC, Kuller LH, Edmundowicz D, Matthews KA. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17: 256–61.
28. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
29. Кириллова МЮ. Влияние эстроген-прогестиновой терапии на кардиометаболические риски у женщин в перименопаузе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
30. Sturdee DW et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302–20.
31. Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008; 61: 227–32.
32. Hill DA, Hill SR. Counseling patients about hormone therapy and alternatives for menopausal symptoms. *Am Fam Physician* 2010; 82: 801–7.
33. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2004; 291 (14): 1701–12.
34. Tsai SA, Stefanick ML, Stafford RS. Trends in menopausal hormone therapy use of US office-based physicians, 2000–2009. *Menopause* 2011; 18: 385–92.
35. Kronenberg F, Cushman LF, Wade CM et al. Race/ethnicity and women's use of complementary and alternative medicine in the United States: results of national survey. *Am J Public Health* 2006; 96: 1236–42.
36. Melby MK. Chills: a vasomotor symptom in Japan. *Menopause* 2007; 14: 752–9.
37. Rimbach G, Boesch-Saadatmandi C, Frank J et al. Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease – a molecular perspective. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1308–19.
38. EMA European Medicine Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal mono-graph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizome. EMA/HMPC/600717/2007 Corr., 2011.
39. ESCOP Monographs. CIMICIFUGAE RHIZOMA – Black Cohosh. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, Exeter, UK, 2011, <http://www.escop.com/>
40. Oseni T, Patel R, Pyle J, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Planta Med* 2008; 74: 1656–65.
41. Powell SL, Gödecke T, Nirolic D et al. In vitro serotonergic activity of Black Cohosh and identification of N<sup>ω</sup>-Methylserotonin as a potential active constituent. *J Agric Food Chem* 2008; 56 (24): 11718–26.
42. Wuttke W, Rauš K, Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: a double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas* 2006; 55 (1): S83–S91.
43. Rauš K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006; 13 (4): 678–91.
44. Li JX, Liu J, He CC et al. Triterpenoids from *Cimicifuga rhizoma*, a novel class of inhibitors on bone resorption and ovariectomy-induced bone loss. *Maturitas* 2007; 58: 59–69.
45. Bolton JL, Thatcher GR. Potential mechanisms of estrogen quinone carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 93–101.
46. Yeh IT. Postmenopausal hormone replacement therapy: endometrial and breast effects. *Adv Anat Pathol* 2007; 14: 17–24.
47. Kretzschmar G, Nisslein T, Zierau O, Vollmer G. No estrogenlike effects of an isopropanolic extract of *Rhizoma Cimicifuga racemosa* on uterus and vena cava of rats after 17 day treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 271–7.
48. Зайдлова-Вуттке Д, Вуттке В. Краткий обзор применения цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) в гинекологии. *Рос. вестн. акуш.-гинекол.* 2009; 3: 47–52.
49. Hirschberg AL, Edlund M, Svane G et al. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14 (1): 89–96.
50. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparation on MCF-7 cell proliferation. *Menopause* 2004; 11: 281–9.
51. Jarry H, Thelen P, Christoffer V et al. *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 inhibits proliferation of the human prostate cancer cell line LNCaP. *Phytotherapie* 2005; 12: 178–82.
52. Gaube F, Wolff S, Pusch L et al. Gene expression profiling reveals effects of *Cimicifuga racemosa* (L.) NUTT (black cohosh) on the estrogen receptor positive human breast cancer cell line MCF-7. *BMC Pharmacol* 2007; 7: 11.
53. Nelson HD, Vesco KK, Haney E et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057–71.
54. Nedrow A, Miller J, Walker M et al. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1453–65.
55. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 869–79.
56. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16: 1156–66.
57. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006; 355: 2338–47.
58. Beer A-M, Neff A. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on *Cimicifuga racemosa*'s Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013, Article ID 860602.
59. Ребров ВГ, Грамова ОА. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008.