

*В.В. Степула  
О.В. Лукьянчук  
А.И. Рыбин*

*Одесский государственный  
медицинский университет*

*Одесский областной  
онкологический диспансер,  
Одесса, Украина*

#### Ключевые слова:

*рак тела матки,  
постгистерэктомический  
синдром, качество жизни,  
Климадинон®.*

# КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА КЛИМАДИНОН® В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У БОЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

«... качество жизни является вторым по значимости критерием эффективности лечения онкологических больных после выживаемости...»  
Американский национальный институт по изучению рака

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования по применению препарата Климадинон® для лечения и профилактики постгистерэктомического синдрома (ПГС) у больных раком тела матки в послеоперационный период. Показано, что препарат достоверно уменьшает выраженность проявлений ПГС, улучшает качество жизни, хорошо переносится и не имеет побочных эффектов.

## ВВЕДЕНИЕ

В современной онкогинекологии одно из основных мест в лечении пациенток с раком тела матки (РТМ) занимает оперативное вмешательство в объеме тотальной гистерэктомии с придатками. После такого лечения в организме женщины происходит ряд нейрогуморальных изменений, связанных с одномоментным исключением стероидогенной функции яичников. По данным ряда авторитетных зарубежных клиник после овариэктомии, проведенной в переходном возрасте (45–50 лет), ПГС развивается у каждой 2-й женщины. Обратное развитие ПГС без лечения происходит лишь у 18% больных, у остальных пациенток выявляют тяжелое затяжное течение заболевания. Овариэктомия в период естественной возрастной инволюции усугубляет биологическую трансформацию организма и приводит к срыву защитно-приспособительных механизмов. Повышенные уровни тиреотропного и адренокортикотропного гормонов (особенно при гипертензии) в крови больных с ПГС, по-видимому, являются отражением нарушенного синтеза катехоламинов гипоталамуса, участвующих в синтезе кортико- и тиролиберина [1, 3, 4, 6, 8–11, 15].

По данным литературы в первые 2 года после операции у 72,8% женщин преобладают нейровегетативные нарушения, у 16% — психоэмоциональные расстройства и у 11,2% — обменно-эндокринные. В последующие годы частота обменно-эндокринных нарушений повышается, психо-эмоциональные расстройства сохраняются длительное время, а выраженность нейровегетативных уменьшается. Дефицит эстрогенов способствует повышению риска возникновения и прогрессирования заболеваний в гормонально-зависимых органах и сердечно-сосудистой системе (гипертензия, ишемическая болезнь

сердца, дисгормональная кардиопатия). Атрофический кольпит, цисталгия и такие обменные нарушения, как ожирение, гепатохолецистит, остеопороз, изменения кожного и волосяного покрова появляются в более поздние сроки после операции. Нарушения гормонального гомеостаза обуславливают появление выраженных метаболических нарушений: изменения липидного обмена, свертываемости крови, ферментных систем, обмена витаминов, микроэлементов, метаболизма сосудистой стенки и развития атеросклероза [5; 7; 13; 14].

По данным нашей клиники первые симптомы ПГС возникают обычно через 2–3 нед после овариэктомии и достигают полного развития спустя 2–3 мес и более. Время появления и степень выраженности этих симптомов подвержены значительным индивидуальным колебаниям, но вместе с тем они подчинены определенной хронологической закономерности и последовательности их проявления. Мы считаем целесообразным выделить в клинике ПГС 3 групп расстройств в зависимости от времени их возникновения в послеоперационный период: ранние симптомы, средневременные симптомы, поздние нарушения.

**К ранним симптомам** следует отнести эндокрино-обменные, вазомоторные расстройства (приливы жара, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертония, ознобы, сердцебиения) и психоэмоциональные расстройства (раздражительность, беспокойство, расстройство сна, слабость, невнимательность, забывчивость, депрессия, снижение либидо и др.).

Через 2–3 года после операции развиваются **средне-временные** урогенитальные расстройства (сухость и зуд во влагалище, диспареурия, неприятные выделения, часто повторяющиеся кольпиты, истончение сли-

зистой оболочки влагалища, кровоточивость). В связи с резко наступившим эстрогенным дефицитом возникают атрофические изменения в уретре, мышцах тазового дна, мочевого пузыря, связочного аппарата. Больные жалуются на частые мочеиспускания малыми порциями (симптом «раздраженного мочевого пузыря»), частые ночные позывы к мочеиспусканию, нарушающие сон, стрессорное недержание мочи (при физическом напряжении, кашле, чихании, смехе), а также дизурию. К этой группе расстройств относят также и атрофию кожи (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

**Поздние** метаболические **нарушения** наступают через 3–5 и более лет после оперативного вмешательства. К этой группе расстройств относят остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы [2; 9; 10; 12].

С учетом эстрогенной зависимости РТМ, применение заместительной гормональной терапии в послеоперационный период у таких пациенток противопоказано. Заслуживают внимания результаты первого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования WHI, которое проводили в 40 клинических центрах США (1993–1998), в котором предпринята попытка оценить соотношение польза/риск ЗГТ для профилактики климактерических расстройств у 16 608 здоровых женщин с интактной маткой в постменопаузальный период в возрасте 50–79 лет. Во время исследования было установлено повышение заболеваемости раком молочных желез, острой коронарной недостаточностью, легочной эмболией в группе женщин, принимавших ЗГТ по сравнению с плацебо. Это негативное воздействие не уравновешивалось увеличением количества случаев переломов и колоректального рака. Полученные результаты говорят о том, что ЗГТ в постменопаузальный период имеет как несомненную пользу, так и достоверный риск. В этой связи весьма актуальным является поиск альтернативных (негормональных) методов коррекции последствий тотальной гистерэктомии с придатками у больных с РТМ. Подобный метод основан на применении препаратов растительного происхождения, содержащих фитоэстрогены (фитоЭ), которые обладают высокой биологической активностью.

К фитоЭ относится экстракт из *Cimicifuga racemosa*. Механизм действия экстракта заключается в его способности взаимодействовать с  $\beta$ -эстрогеновыми рецепторами. Его воздействие основано на селективной модуляции эстрогеновых рецепторов (фито-SERM-эффект). В различных эстрогензависимых органах экстракт из *Cimicifuga racemosa* проявляет себя по-разному: как эстроген или как антиэстроген. Фито-SERM-эффект экстракта из *Cimicifuga racemosa* проявляется в том, что он воздействует как эстроген на метаболизм костной ткани, функцию центральной нервной системы, сердечно-сосудистую систему, мочеполовую систему и практи-

чески не влияет или действует как антиэстроген на эндометрий, молочные железы, факторы свертывания крови.

Механизм действия фитоЭ экстракта из *Cimicifuga racemosa* сравним с низкодозированными эстрогенами за счет связывания с эстрогеновыми рецепторами в лимбикоретикулярном комплексе. При этом нормализуется синтез и обмен катехоламинов мозга: серотонина, дофамина, норадреналина, повышается уровень  $\beta$ -эндорфинов, нейротензина, нормализуется активность центра терморегуляции.

Отличительной особенностью фитоЭ экстракта из *Cimicifuga racemosa* является способность избирательно снижать концентрацию лютеинизирующего гормона (ЛГ), сохраняя высокие уровни ФСГ, за счет чего не прекращается его стимулирующее влияние на яичники.

Механизмы влияния фитоЭ на гормончувствительные клетки: способность конкурировать с эндогенными эстрогенами за рецепторы, способность стимулировать образование в печени глобулина, связывающего половые стероиды, который в свою очередь связывается с эндогенным эстрадиолом и тем самым предотвращает их влияние на эндометрий и молочные железы, способность некоторых лигандов влиять на активность ароматазы и тем самым ингибировать периферическую конверсию андростендиона в эстрон, антиоксидантные свойства и способность ингибировать ангиогенез.

Экстракт из *Cimicifuga racemosa* содержит в своем составе специфические тритерпены, сходные по химической структуре с эстрогенами (фитоЭ): acetyl-ac-teol, actein, cimicifugosid, cimigenol, 27-desoxyacteol.

Положительный эффект *Cimicifuga racemosa* в устранении ранних симптомов патологического климактерия известен давно, растение широко используют в народной медицине. Однако обеспечить сохранность активных веществ, их стандартную концентрацию в лекарственной форме возможно только в условиях высоких технологий фармацевтического производства (фитониринга). Немецкая компания «Бионорика АГ» уже более 30 лет производит препарат Климадинон®, действующим веществом которого является специальный стандартизованный экстракт из корневищ *Cimicifuga racemosa* (BNO 1055).

Цель исследования — изучение клинической эффективности растительного селективного эстроген-рецепторного модулятора фито-SERM Климадинон® («Бионорика АГ», Германия) у пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу РТМ.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 50 пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, перенесших оперативное вмешательство по поводу РТМ (стадия IA, IB) в объеме: экстирпация матки с придатками. Для реализации поставленной цели были сформированы 2 группы.

В 1-ю (основную) группу рандомизированно были включены 30 больных, получавших в послеоперационный период реабилитационную терапию (антибактериальная профилактика, рассасывающая терапия, санация влагалища, физиотерапевтические процедуры) и, начиная со второго месяца, препарат Климадинон® по 1 таблетке или 30 капель 2 раза в сутки в течение 4 мес.

Во 2-ю (контрольную) группу были включены 20 женщин, которые после оперативного вмешательства получали только реабилитационную терапию.

Средний возраст пациенток обеих групп составил  $43 \pm 5,2$  года и достоверно не различался. В обеих группах через 6 мес после операции определяли степень тяжести ПГС с помощью индекса Купермана, а также проводили оценку качества жизни больных с помощью анкеты MENQOL [5]. Анкета разработана в Университете Торонто (Канада) в 1992 году под руководством профессора Hildritch и состоит из 30 вопросов, определяющих качество жизни, связанное с менопаузальным периодом, по 4 основным разделам: вазомоторные симптомы, психоэмоциональная сфера, физическое состояние, сексуальная сфера. По каждому разделу вычисляют среднее значение баллов, которое может находиться в интервале от 1 до 8, при этом чем больше среднее значение баллов, тем ниже качество жизни.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом рандомизированного отбора пациенток в группы исследования по такому показателю как жалобы, обусловленные ПГС, достоверных различий между группами выявлено не было. После тщательного сбора анамнеза, направленного на выявление характерных для ПГС жалоб, было установлено, что преобладающими жалобами пациенток обеих групп были такие: у 92,0% пациенток — приливы жара, у 84,0% — обильное потоотделение, у 68,0% — нарушение сна, у 64,0% — быстрая утомляемость, у 58,0% — депрессия, у 58,0% — раздражительность, у 38,0% — снижение или отсутствие либидо, у 28,0% — головные боли, у 36,0% — приступы сердцебиения, боли в сердце; урогенитальные расстройства выявляли у 72,0% пациенток (рис. 1).

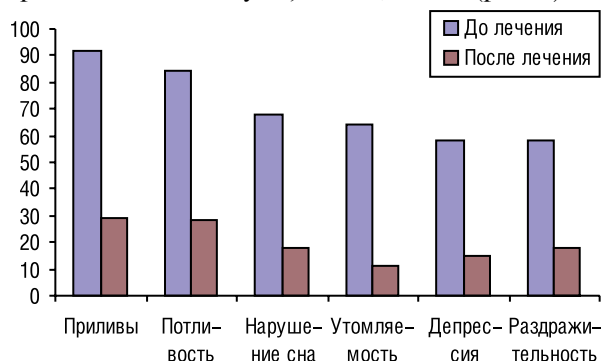


Рис. 1. Выраженность симптомов ПГС у больных РТМ после оперативного лечения на фоне проводимой терапии

Степень тяжести ПГС до начала лечения также достоверно не отличалась между группами: в основной группе индекс Купермана был равен  $23,6 \pm 3,1$ , тогда как в контрольной группе данный показатель составил  $24,3 \pm 2,9$  (рис. 2).

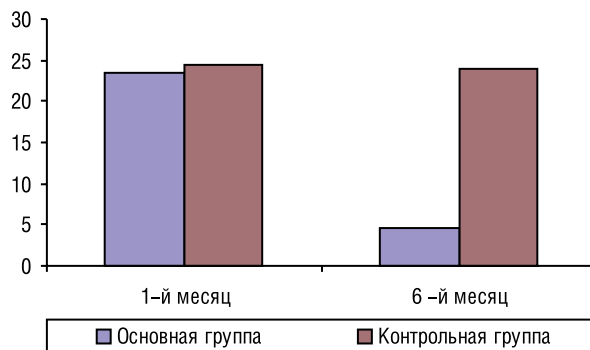


Рис. 2. Динамика выраженности ПГС (индекс Купермана) у больных РТМ после оперативного лечения на фоне проводимого лечения

Через 6 мес после операции индекс Купермана достоверно различался между группами. Так, в группе пациенток, получавших Климадинон® в послеоперационный период, данный показатель снизился с  $23,6 \pm 3$  (до начала лечения) до  $4,5 \pm 2,2$ . В контрольной группе (больные, не получавшие указанный препарат в послеоперационный период) достоверных изменений индекса Купермана не отмечали ( $24,3 \pm 2,9$  — через 1 мес и  $23,8 \pm 3,2$  — через 6 мес после оперативного вмешательства).

Проведенная через 6 мес после операции оценка качества жизни пациенток обеих групп также выявила статистически достоверные различия между группами. Так, показатели качества жизни в группе больных, получавших препарат Климадинон®, в послеоперационный период были ниже, а качество самой жизни — лучше. В контрольной группе показатели качества жизни, определяемые по данным анкеты MENQOL, оставались достаточно высокими по всем 4 разделам: вазомоторные симптомы, психоэмоциональная сфера, физическое состояние, сексуальная сфера (рис. 3).

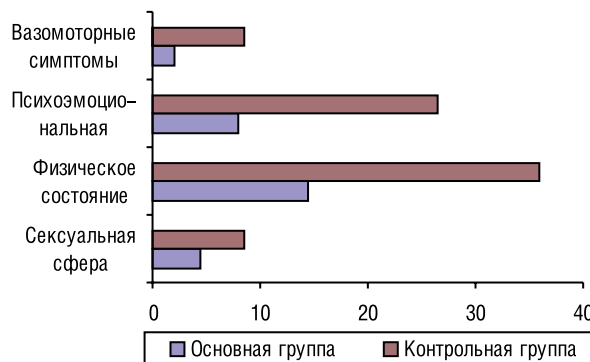


Рис. 3. Качество жизни больных после операции по поводу РТМ (по данным анкеты MENQOL) через 6 мес лечения

Результаты сравнительного анализа динамики жалоб пациенток обеих групп показали, что

## КОРПОРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

в контрольной группе (пациентки, не получавшие Климадинон® в послеоперационный период) достоверных различий между 1 и 6 мес наблюдения выявлено не было. В то же время в основной группе (больные, которым в послеоперационный период назначали Климадинон®) отмечали снижение частоты приливов жара на 63,3%, обильного потоотделения — на 56,7%, нарушений сна — на 50,0%, повышенной утомляемости — на 53,3%, депрессивных расстройств — на 43,3% и раздражительности — на 40,0%.

Следует отметить, что по нашим наблюдениям препарат Климадинон® не вызывал побочных явлений. В то же время пациентки отмечали улучшение сна и настроения, исчезновение чувства тревоги и раздражительности. Субъективно женщины, принимавшие препарат, отмечали улучшение внешности и, что весьма важно, не отмечали увеличения массы тела. Следовательно, на фоне проводимого лечения нивелировались факторы, которые при наличии ПГС «исключали» женщину из социальной жизни, негативно отражались на взаимоотношениях в семье и на работе.

### ВЫВОДЫ

1. Наиболее характерным и частым симптомом ПГС у больных РТМ, возникающим в послеоперационный период, являются вегетососудистые и психоэмоциональные симптомы.

2. Фито-СЭРМ Климадинон® («Бионорика АГ», Германия), содержащий специальный стандартизированный экстракт корневища цимицифуги ВНО 1055, является эффективным препаратом для лечения симптомов ПГС, развивающегося у пациенток после перенесенной радикальной операции по поводу РТМ.

3. Качество жизни больных, принимавших препарат Климадинон® в послеоперационный период, (через 6 мес после операции) достоверно выше такового у женщин, не получавших аналогичную терапию.

4. Хорошая переносимость препарата Климадинон® и отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать его как препарат выбора у больных с ПГС после оперативного лечения по поводу РТМ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман ЯВ. Руководство по онкогинекологии. СПб.: ООО Издательство Фолиант, 2002. 542 с.
2. Вишневская ЕЕ. Справочник по онкогинекологии. Мн.: Беларусь, 1994. 432 с.
3. Запорожан ВН. Акушерство и гинекология. В двух книгах. Київ: Здоров'я, 2001. 820 с.

4. Запорожан ВМ, Цегельський МР. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. Посібник. Одеса: Одес Держ Мед ун-т, 2002. 308 с.

5. Новикова ОВ. Качество жизни у женщин с хирургической и естественной менопаузой на фоне длительного использования заместительной гормонотерапии. Климактерий 2002; (3): 3–4.

6. Оперативная гинекология / Под ред ВИ Кулакова / М.: Медицина, 1998. 464 с.

7. Репина МА. Возможности климонорма при лечении нарушений, обусловленных выключением функции яичников. Гинекология 2001; 3 (4): 9–11.

8. Сметник ВП, Карелина СН. Селективные эстроген-рецепторные модуляторы. М.: МИА. В кн.: Руководство по климактерию, 2001: 618–24.

9. Сметник ВП, Тумилович ЛГ. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 592 с.

10. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред ЕМ Вихляевой / М.: ОО «Медицинское информационное агентство». 1998. 768 с.

11. Татарчук ТФ, Реведа СИ, Сольский ВС. Профилактика синдрома хирургической менопаузы у женщин с артериальной гипертензией. Здоровье женщины 2005; 22 (2): 1–4.

12. Avis NE, Brambilla D, McKiway SM, Vass KA. Longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. Ann Epidemiol 1994; 4 (3): 214–20.

13. Dhont M. Current perspectives on hormonal therapy during the menopause. London, 1992: 19–27.

14. Ushiroyama T, Sugimoto O. Correlation of ile-defined syndrome with depression on the climacterium. Nippon-Pinsho 1994; 52 (5): 1345–9.

15. Warnecke G, Banzhaf A. Syndroms. Der Kassenarzt 1987; Bd. 27: 30–4.

### CLINICAL EVALUATION OF EFFECT PRODUCED BY KLIMADYNON® AT POST-SURGICAL PERIOD IN ONCOGYNECOLOGICAL PATIENTS

V.V. Stepula, O.V. Lukyanchuk, A.I. Ribin

**Summary.** This article reveals data of investigation on treatment with Klimadynon® and preventive procedure against post-hysterectomy syndrome (PHS) in patients with uterine cancer at post-surgical period. It was shown, that this drug significantly decreases manifestation of PHS, increases quality of patients life, dose not have side effects.

**Key Words:** uterine cancer, post-hysterectomy syndrome, quality of life, Klimadynon®.

#### Адрес для переписки:

Степула В.В.  
65082, Одесса, пер. Валихивский, 2  
Одесский государственный медицинский университет