



# Применение Климадинона для индукции овуляции у женщин с СПКЯ

*Предлагаем вашему вниманию обзор проспективного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного ведущим специалистом кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета университета Миньи (Египет) Н.Н. Kamel, в котором оценивалась возможность применения фитоэстрогенов (*Cimicifuga racimosa*) для индукции овуляции у пациенток с синдромом поликистоза яичников.*

Синдром поликистоза яичников (СПКЯ), впервые описанный в 1935 г. Штейном и Левенталем, является наиболее распространенной эндокринопатией (6,5%) у женщин репродуктивного возраста. Клинически СПКЯ проявляется нарушением менструального цикла (МЦ), гиперандрогенией, гиперинсулинемией и метаболическими нарушениями (сахарный диабет, дислипидемия и др.). К факторам риска этой патологии относят преждевременное половое созревание, выраженное увеличение веса в этот период, а также отягощенный семейный анамнез. В 2006 г. специалистами Общества по гиперандрогенным состояниям (Androgen Excess Society) был предложен новый перечень диагностических критериев СПКЯ:

- клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении;
- овариальная дисфункция (олиго- или ановуляция, визуализируемый поликистоз яичников);
- исключение гиперандрогенных заболеваний другой этиологии.

На протяжении многих лет в качестве препарата первой линии для индукции овуляции используется селективный модулятор эстрогенных рецепторов кломифена цитрат. В первом исследовании по его применению овуляция имела место приблизительно у 80% пациенток, и у половины из них в конечном итоге удалось добиться наступления беременности (Correy J.F., 1982). Однако использование кломифена цитрата сопровождается такими побочными действиями, как повышенный риск многоплодной беременности (до 8%), нежелательные антиэстрогенные эффекты на эндцервикс, эндометрий и яичники. Именно последними объясняются большое расхождение в частоте овуляции и последующего наступления беременности у исследуемых пациенток, вазомоторные приливы, перепады настроения, нарушения зрения, повышенная чувствительность молочных желез, дискомфорт в области таза и

тошнота. Следовательно, существует потребность в других индукторах овуляции, сравнимых по эффективности с кломифена цитратом, но с меньшим количеством побочных эффектов. Один из агентов, действие которого в отношении стимуляции овуляции следовало бы детально изучить, — экстракт корневища цимицифуги (*Cimicifuga racimosa*).

Фитопрепараты на основе цимицифуги являются достаточно популярной альтернативой гормональной терапии для облегчения менопаузальных симптомов, таких как приливы, перепады настроения, усиленное потоотделение, сердцебиение и сухость во влагалище. В нескольких исследованиях отмечено уменьшение выраженности симптомов менопаузы на фоне приема цимицифуги в течение 6 мес (Wuttke W. et al., 2006). Эстрогеноподобный эффект цимицифуги является доказанным, однако точный механизм его действия, в т.ч. и рецепторная селективность, недостаточно хорошо изучены.

Цель данного исследования заключалась в изучении влияния экстракта *Cimicifuga racimosa* BNO 1055 (Климадинон, Бионорика АГ, Германия) на частоту наступления овуляции, параметры гормонального гомеостаза и процент наступления беременности у женщин с СПКЯ.

Было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование на базе кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета университета Миньи (Египет). Участвующие в исследовании пациентки были распределены случайным образом на две группы по 50 человек в каждой. Представительницы первой группы принимали Климадинон по 20 мг два раза в день в течение 10 дней, начиная со второго дня МЦ, на протяжении трех последовательных циклов. Участницы контрольной группы получали кломифена цитрат по 50 мг дважды в день в течение 5 дней, также начиная со второго дня МЦ и на протяжении трех последовательных циклов. Все женщины были обследованы (общий и гинекологический осмотр, трансвагинальное УЗИ, анализ крови для определения уровней фолликулостимулирующего [ФСГ], лютеинизирующего [ЛГ] гормонов, прогестерона в середине лютеиновой фазы). После каждого курса приема Климадинона/кломифена цитрата повторно определяли уровни гормонов. Трансвагинальное УЗИ проводили на 14-й день МЦ для определения количества, размеров растущих фолликулов и толщины эндометрия. Хорионический гонадотропин человека



пациенткам вводили при величине доминантного фолликула  $\geq 18$  мм. В это же время рекомендовали зачатие ребенка.

Сравнивали две исследуемые группы по клинико-лабораторным показателям, уровню гормонов до и после лечения. Также оценивали корреляцию между уровнем ФСГ, ЛГ и соотношением ФСГ/ЛГ. Кроме того, анализировали количество случаев и выраженность гиперстимуляции яичников, а также частоту наступления беременности.

### Результаты

Демографические характеристики исследуемых женщин в группе приема Климадинона и кломифена цитрата были сопоставимы по возрасту ( $23 \pm 2,3$  и  $24 \pm 2,6$  года;  $p = 0,4$ ) и индексу массы тела ( $26 \pm 1,7$  и  $25 \pm 2,33$ ;  $p = 0,2$ ) соответственно. До лечения никаких статистических различий по уровню ФСГ, ЛГ или соотношению ФСГ/ЛГ между обеими группами не отмечено.

В ходе исследования выявлены выраженные изменения уровня гормонов в группе лиц, получавших Климадинон. Так, отмечено статистически достоверное снижение концентрации ЛГ на фоне приема Климадинона уже в течение первого цикла, которое сохранялось на протяжении всех трех циклов лечения (табл.). Уровень прогестерона в группе Климадинона был выше, чем у пациенток, принимавших кломифена цитрат, особенно в течение первого цикла лечения ( $10,12 \pm 0,14$  против  $9,54 \pm 0,15$  нг/мл;  $p = 0,0001$ ). Толщина эндометрия, по данным УЗИ, увеличилась у женщин в группе Климадинона по сравнению с лицами, получавшими кломифен (табл.). Частота наступления беременности также была выше в группе Клима-

динона по сравнению с аналогичным показателем у женщин, которым назначали кломифена цитрат, но это различие не было статистически значимым. У беременных группы Климадинона родилось две двойни, в группе кломифена цитрата – одна двойня. В целом, отмечено три случая развития синдрома гиперстимуляции яичников: по одному случаю легкой степени в каждой из групп и один – средней степени тяжести у пациенток, получавших кломифена цитрат. Различия между сравниваемыми группами не были значимыми.

### Обсуждение

В проведенном рандомизированном контролируемом исследовании по сравнению двух методов индукции овуляции применение Климадинона сопровождалось значительным снижением уровня ЛГ и соотношения ФСГ/ЛГ уже в течение первого цикла лечения и продолжалось на протяжении всего периода испытания. Это согласуется с мнением W. Wuttke et al. (2006), который по результатам исследований пришел к выводу, что экстракт *S. racemosa* действует непосредственно на гипоталамус, что сопровождается уменьшением высвобождения гонадотропин-рилизинг гормона и, следовательно, снижением уровня ЛГ в крови. При этом ученый исключает прямое воздействие *S. racemosa* на гипофиз.

Снижение концентрации ЛГ значительно уменьшает проявления гиперандрогении у женщин с СПКЯ, что способствует улучшению процессов овуляции и имплантации. Кроме того, снижение уровня ЛГ повышает чувствительность ткани яичников к циркулирующему в крови ФСГ, способствует улучшению роста фолликулов, овуляции и имплантации.

Таблица. Исследуемые показатели до и после лечения

Показатель	До лечения		После лечения					
	Климадинон	Кломифена цитрат	Первый цикл		Второй цикл		Третий цикл	
			Климадинон	Кломифена цитрат	Климадинон	Кломифена цитрат	Климадинон	Кломифена цитрат
ФСГ, МЕ/мл	$5,3 \pm 0,22$	$4,9 \pm 0,85$	$5,6 \pm 0,56$	$5,3 \pm 0,36$	$5,2 \pm 0,44$	$5,3 \pm 0,36$	$5,92 \pm 0,63$	$5,65 \pm 0,28$
ЛГ, МЕ/мл	$9,5 \pm 0,62$	$9,6 \pm 0,65$	$8,5 \pm 0,28$	$8,9 \pm 0,55$	$5,5 \pm 0,28$	$6,9 \pm 0,55$	$3,45 \pm 0,14$	$4,55 \pm 0,16$
ФСГ/ЛГ	$1,7 \pm 0,45$	$1,95 \pm 0,33$	$1,03 \pm 0,98$	$1,7 \pm 0,73$	$1,05 \pm 0,34$	$1,3 \pm 0,55$	$0,582 \pm 0,21$	$0,805 \pm 0,82$
Прогестерон, нг/мл	$6,63 \pm 0,589$	$6,58 \pm 0,233$	$10,12 \pm 0,14$	$9,54 \pm 0,15$	$11,16 \pm 0,857$	$11,2 \pm 0,352$	$11,98 \pm 0,416$	$11,96 \pm 0,251$
Толщина эндометрия, мм	3,1	3,2	8,34	6,89	9,67	6,34	9,11	7,32
К-во беременностей	0	0	2	1	3	2	2	1
К-во случаев гиперстимуляции	0	0	1	0	0	1	0	1



В данном исследовании продемонстрирована эффективность Климадинона по индукции овуляции уже после первого курса назначения препарата. Также отмечено статистически значимое увеличение толщины эндометрия как следствие индуцирования выделения эндогенных эстрогенов или прямого эффекта Климадинона на эндометрий. Это в свою очередь повышает вероятность имплантации и наступления беременности. Такая зависимость – существенное увеличение толщины эндометрия у женщин, получавших фитоэстрогены, – была доказана еще в исследованиях R.F. Casper (2004) и V. Unfer et. al. (2004).

Назначение в данном исследовании женщинам с СПКЯ экстракта из корневищ цимицифуги сопровождалось более быстрым и частым наступлением беременности по сравнению с применением кломифена цитрата, но это различие не было статистически достоверным. С большей степенью вероятности это обусловлено небольшими размерами выборки, и, возможно, статистически значимая разница будет доказана в более крупном исследовании. Так, повышение частоты наступления беременности при получении в качестве адъювантной терапии экстракта *C. racimosa* вместе с кломифена цитратом у женщин с бесплодием неясной этиологии было также доказано в исследовании A.Y. Shaheen et al. (2008).

Авторы настоящего исследования отмечают необходимость проведения дальнейших испытаний для подтверждения агонистических/антагонистических эффектов *C. racimosa* на разные типы эстрогенных рецепторов в различных органах и системах организма, а также для подтверждения прямого или косвенного воздействия на эти рецепторы. Кроме того, существует необходимость изучения влияния экстракта из корневищ цимицифуги на свойства цервикальной слизи при использовании его самостоятельно или в качестве адъювантной терапии с кломифена цитратом. Наконец, следует определить оптимальную продолжительность использования *C. racimosa*, особенно у пожилых пациенток и женщин в пре- и постменопаузе, из-за его выраженного утеротропного эффекта и возможности индуцирования гиперплазии или даже рака эндометрия. Таким образом, наряду с доказанной эффективностью Климадинона в индукции овуляции у женщин с СПКЯ и меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с кломифена цитратом, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов, а также для определения оптимальной дозы и длительности нового протокола.

*Обзор подготовила Мария Арефьева*

*По материалам: H.H. Kamel. Role of phyto-oestrogens in ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 168 (2013) 60-63.*