**Действие экстракта человеческой плаценты на симптомы менопаузы, уровни эстрадиола и ФСГ.**

Многоцентровое исследование двойным слепым методом со случайной выборкой и плацебо-контролем

**2008 Сеул**

**Исследователи:**

Юнг-Хван Ким (Jung-Hwan Kim), доктор медицины1, магистр естественных наук, Су-Хюн Ким (Su-Hyun Kim), доктор медицины, доктор философии 2, Сон-Йонг Ли (Seon-Yeong Lee), доктор медицины, доктор философии 3, Хан-На Сонг (Han-Na Seong) доктор медицины2, Джи-Кюнг Ко (Ji-Kyung Ko), доктор медицины, магистр естественных наук4, Юн-Йонг Ли (June-Young Lee), доктор философии5, Джи-Сунг Ли (Ji-Sung Lee), магистр естественных наук6, Юнг-Хюн Ким (Jung-Hyun Kim), доктор медицины7, Сон-Ми Ким (Seon-Mee Kim) доктор медицины, доктор философии8\*

**Клинические базы:**

\*Отделение семейной медицины, Клиника Юлджи (Eulji), Универтитет Юлджи1, Отделение семейной медицины, Клиника Ансан (Ansan), Медицинский Колледж, Корейский Университет2, Отделение семейной медицины, Клиника Санггипайк (Sanggyepaik), Университет Индже (Inje)3, Отделение акушерства и гинекологии, Клиника Санггипайк, Университет Inje4, Отделение биостатистики Медицинского колледжа Корейского Университета5, Отделение организации здравоохранения магистратуры Корейского Университета6, Отделение семейной медицины, Больница Чхонджу Хана (Cheongju Hana)7, Отделение семейной медицины Медицинского колледжа Корейского Университета8

**Цель исследования:** изучение уменьшения симптомов постменопаузы, на концентрацию эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови после применения экстракта человеческой плаценты, а также его безопасности.

**Метод:** 169 пациенток, у которых наблюдались симптомы постменопаузы, были разделены на основную группу, в которой пациенткам вводился подкожно экстракт человеческой плаценты и контрольную группу, в которой вводился физиологический раствор. Участницам исследования препараты вводились дважды в неделю в течение 3 недель, всего 6 доз. Исследование было проведено с исполь­зо­ванием многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого эксперимента. Сравнивались выраженность симптомов постменопаузы по индексу Куппермана, интенсивность и частота приливов, определяемые по результатам опроса пациенток, а также концентрации эстрадиола и ФСГ в крови до и после проведённого эксперимента.

**Результаты:** После применения экстракта человеческой плаценты индекс Куппермана в основной группе составил 16,9±9,3, а в контрольной группе – 23,8±8,3 (Р<0,001). В основной группе индекс снизился на 14,0±9,4, в то время как в контрольной группе – на 7,6±5,7 (Р<0,001). Скорость снижения индекса Куппермана в основной группе была равна 45,0±25,9, а в контрольной – 24,8±18,4 (Р<0,001). Не было обнаружено значимых различий в уровнях эстрадиола в крови между двумя группами. Концентрация ФСГ снизилась только в контрольной группе. Что касается выраженности и частоты приливов, в основной группе наблюдалось значительное снижение и облегчение данных симптомов.

**Заключение:** При подкожном введении экстракта человеческой плаценты у корейских женщин с климак­те­рическим синдромом наблюдалось уменьшение соответствующих симптомов без изменения кон­центрации эстрадиола и ФСГ в крови.

**Ключевые слова:** менопауза, экстракт плаценты, приливы, симптомы постменопаузы, двойной слепой рандо­мизированный контролируемый эксперимент.

**Введение.**

Менопауза – это физиологическое состояние, которое неизбежно испытывает каждая женщина, причиной этого является дефицит женских гормонов, который связан с угасанием функции яичников. Во время менопаузы дефицит женских гормонов приводит к различным физическим и психологическим симптомам и заболеваниям. На ранней стадии менопаузы развиваются вазомоторные симптомы, такие как приливы крови к голове и ночная потливость, а также симптомы, вызванные психологической неустойчивостью. Через какое-то время они постепенно исчезают. Впоследствии развиваются процессы, связанные с атрофией мочеполовой системы и старением кожи. В долгосрочной перспективе, при дальнейшем прогрессировании климактерического синдрома, увеличивается частота остеопороза, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний1,2. Среди прочих симптомов приливы проявляются на ранней стадии периода перименопаузы. Известно, что они прекращаются самопроизвольно через несколько лет, однако это зависит от индивидуальных особенностей. Приливы относятся к таким симптомам, которые приносят наибольший дискомфорт в обычной жизни3.

При климактерическом синдроме и связанных с ним заболеваниях для лечения и профилактики широко применялась заместительная терапия эстрогеном, так как было известно, что эти симптомы и заболевания являются одним из видов эндокринного заболевания, вызванного дефицитом эстрогена в связи с дисфункцией яичников1,4. Эстроген-терапия в постменопаузе является видом лечения, который применялся наиболее широко при симптомах постменопаузы и для профилактики заболеваний. Однако недавно, в результате широкомасштабного, длительного, рандомизированного исследования с плацебо-контролем (WH1), в совокупности с другими связанными исследованиями, целью которых являлось изучение эффективности и безопасности заместительной гормонотерапии, было установлено увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний5,6, внезапных приступов (ударов), тромбоэмболии7, рака молочной железы8, снижения памяти и познавательной функции9, вызванных приёмом женского полового гормона, после чего появились опасения относительно безопасности и эффективности заместительной терапии с использованием данного гормона10. В связи с этим применение заместительной гормонотерапии с женским половым гормоном, появилась тенденция использования более безопасных заменителей гормона.

В 1956 году Министерством здравоохранения, труда и социального развития Японии было одобрено применение экстракта человеческой плаценты в связи с его фармакологической эффективностью для улучшения состояния при дисфункциях в перименопаузе, а также при отсутствии грудного молока у кормящих матерей. Соответствующий препарат распространялся под коммерческим наименованием MELSMON. Исследования по фармакологическому действию на человека плацентарных экстрактов проводились многими и в различных областях, от артрита11 до влияния на регенерацию гепатоцитов12, в областях, относящихся к эстетической косметологии и процессам заживления ран, и так далее, положительный эффект был подтверждён экспериментально13. В Корее экстракт человеческой плаценты применялся на практике для различных клинических целей и, в частности, широко использовался при лечении расстройств постменопаузы. Однако исследований по облегчению симптомов постменопаузы после приёма экстракта человеческой плаценты недостаточно. Kong et al. сообщили об эффекте экстракта человеческой плаценты при симптомах постменопаузы среди корейских женщин среднего возраста, для отражения степени улучшения состояния они использовали оценочную шкалу менопаузы (Menopause Rating Scale, MRS)14. До настоящего времени в отношении экстракта человеческой плаценты не были проведены исследования по его применению при симптомах постменопаузы с использованием индекса Куппермана, скорее всего, не были выполнены также исследования по изучению влияния на уровень эстрадиола и ФСГ.

С учётом этого, в данном исследовании было изучено смягчение симптомов постменопаузы после применения экстракта человеческой плаценты, включая приливы у женщин в периоде постменопаузы (с использованием для оценки индекса Куппермана) и действие данного препарата на уровень эстрадиола и ФСГ.

**Субъекты исследования.**

Данное исследование проводилось с участием пациенток, выразивших добровольное согласие, из тех женщин старше 40 лет с симптомами постменопаузы, которые посещали в период с июля 2007 по февраль 2008 года отделение семейной медицины госпиталя Гуро (Guro) Корейского Университета, отделение семейной медицины госпиталя Ансан (Ansan) Корейского Университета, отделение семейной медицины и акушерства госпиталя и Санги Пайк (Sanggye Paik) и госпиталь Индже (Injae). Участницы исследования должны были иметь естественную менопаузу, концентрация эстрадиола в сыворотке крови (Е2) должна была быть ниже 30 пг/мл, индекс Куппермана – выше 15 баллов, приливы – выше среднего или сильные, случающиеся минимум 3 – 4 раза в день, или чаще 20 раз в неделю. Наличие естественной менопаузы определялось по одному из следующих критериев: естественное отсутствие менструаций в течение 12 месяцев, концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) выше 40 мЕд/мл; естественная менопауза в течение 6 месяцев; либо проведение двусторонней овариоэктомии, как минимум, за 6 месяцев до начала исследования. Не включались в исследование женщины в следующих случаях: (1) наличия в анамнезе гиперчувствительности к испытываемому препарату или к иным препаратам животного происхождения, (2) наличия в менопаузе сопутствующих прихогенных расстройств, (3) наличия злокачественных новообразований, таких как опухоли печени и др., или имевшие подобные заболевания в прошлом, (4) наличия заболеваний щитовидной железы или острых инфекционных заболеваний, (5) с неконтролируемым повышенным давлением, диабетом с осложнениями, острым или хроническим гепатитом, тяжелым циррозом печени, гиперлипидемией, заболеваниями нервной системы и психологическими заболеваниями, системными инфекционными заболеваниями, включая туберкулёз, (6) прохождения двусторонней овариэктомии позднее чем за 6 месяцев до исследования с гистерэктомией или без неё, (7) при наличии аномалий в функциях печени и почек, если хотя бы один из показателей: АСТ, АЛТ, билирубин или креатинин в сыворотке крови в 2 раза превышал верхний предел нормы, (8) назначения в течение предыдущего месяца гормонов или похожих препаратов, исключая эстроген и прогестерон, (9) при приёме других экспериментальных средств в течение последних 3 месяцев, (10) если в течение эксперимента предполагается приём других препаратов, которые запрещены к приёму в течение исследования, (11) наличия в прошлом алкогольной или наркотической зависимости, (12) наличия в анамнезе монотерапии эстрогеном или терапии комбинацией эстрогена и прогестина, (13) при подозрении на наличие злокачественной опухоли молочной железы при маммографии (или клиническом исследовании), или при наличии данного заболевания в прошлом, или в семейном анамнезе рака молочной железы среди ближайших родственников, (14) при толщине маточного эндометрия менее 5 мм при чрезвлагалищном ультразвуковом обследовании, или при гиперплазии эндометрия / раке эндометрия, определённых по результатам биопсии эндометрия матки, (15) при наличии подозрения или установленного диагноза рака шейки матки или рака матки по результатам Пэп-теста, (16) в случае отосклероза, (17) в случае приёма барбитала, карбамазепина, мепробамата, римпафицина или других препаратов, включая печёночные микросомальные энзимы, (18) наличия желтухи, синдрома Дубина-Джонсона или синдрома Ротора, (19) с идиопатическими кровотечениями в репродуктивной системе, (20) с серповидно-клеточной анемией, (21) при наличии порфириновой болезни или других серьёзных расстройств метаболизма, (22) пациентки с тромбоваскулитом и тромбоэмболизмом, или наличием данных заболеваний в анамнезе, (23) при наличии заболеваний мозгового кровообращения или коронарных артерий, (24) с наличием в анамнезе применения экстракта человеческой плаценты и, наконец, (25) в случае, когда участие в исследовании было признано невозможным по мнению исследователей.

**Методы исследования.**

Данное исследование проведено в форме многоцентрового двойного слепого со случайной выборкой и плацебо-контролем, в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Кореи и Хельсингской декларации. От каждой участницы исследования было получено информированное согласие, проведение исследования было одобрено экспертными советами (ЭСО) каждой больницы.

Индекс Куппермана и информация о приливах у участниц были получены в результате опроса. Индекс Куппермана рассчитывается на основании анкеты с балльной оценкой, состоящей из 11 вопросов, относящихся к менопаузе; в соответствии с присвоенным вопросам удельным весом суммарный балл равняется 51. Были определены концентрации E2 и ФСГ в крови, а также выполнен анализ крови с определением лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина (Hb), гематокрита (Hct), глюкозы, аспартат-трансминазы (АСТ), аланин-транс­миназы (АЛТ), Триглицерида (TG), холестерина, липопротеинов высокой плотности (HDL), липопротеинов низкой плотности (LDL), биллирубина, сывороточного креатина (Cr), а также определены глюкоза и белок в моче. Подготовленными медсестрами проведено измерение кровяного давления с использованием ртутных манометров, измерены рост и вес. Каждая участница прошла обследование на безопасность: Пэп-тест, трансвагинальное ультразвуковое исследование и маммографию.

Участницы исследования были случайным образом распределены в основную либо в контрольную группу. Участницам основной группы после этого в течение 2 недель вводили подкожно экстракт человеческой плаценты, 3 раза в неделю, всего 6 инъекций по 100 мл водного раствора 2 мл экстракта человеческой плаценты. Контрольной группе в качестве плацебо подкожно вводился аналогичный объем физиологического раствора. Использовался экстракт человеческой плаценты в виде бледно-желтого раствора в стеклянных ампулах, производства **Japanese Melsmon Pharmaceutical Co.** Через 2 дня, после завершения 6 инъекций все участницы заполнили анкету (такую же, как и перед проведением исследования) для получения информации об индексе Куппермана и приливах, а также им было предложено сдать на анализ кровь, мочу и пройти медицинский осмотр и определение общих показателей состояния организма.

Первым анализируемым показателем настоящего исследования было изменение индекса Куппермана в лучшую сторону, вторым – изменение уровня Е2 и ФСГ, а также частоты и интенсивности приливов.

**Статистический анализ**

Для сравнения показателей изменения индекса Куппермана в основной и контрольной группах исполь­зовался t-тест Стьюдента. В каждой из групп изменения значений Е2 и ФСГ определялось методом парного t-теста, для сравнения групп по величине и относительной величине изменений использовался так же t-тест Стьюдента. Что касается различий в демографических характеристиках двух групп и переменной, отражаю­щей различие базовых значений, их влияние учитывалось применением метода ANCOVA или другого метода многомерного анализа. При сравнении групп с целью выявления действия испытываемого препарата на приливы применялся тест хи-квадрат или точный метод Фишера. Для оценки изменения частоты приливов в группах от базового значения в начале исследования до значения в конце исследования были рассчитаны показатель Каппа и 95% доверительный интервал. В каждой группе изменение от базового до конечного значения оценивалось с помощью теста хи-квадрат Макнамара. Различие частоты приливов между группами оценивалось с помощью теста хи-квадрат. При этом, для случаев со значи­мым статис­тическим отличием базовой частоты приливов между двумя группами, выполнялись страти­фици­рованный анализ, полиномиальная логистическая регрессия и другие методы многомерного анализа.

Для выявления величин изменений других параметров от их базовых значений в каждой из групп, в зависимости от характера данных, использовался парный t-тест или тест хи-квадрат Макнамара. Для выявления различий между группами использовались t-тест Стьюдента, тест хи-квадрат для сравнения частот и т.д.

Для анализа частоты неблагоприятных побочных реакций, включая реакции, отклоняющиеся от нормы, и относительного количества пациентов, которые испытывали неблагоприятные побочные реакции более одного раза, были рассчитаны 95% доверительные интервалы и проведено сравнение показателей основной и контрольной группы с исполь­зованием теста хи-квадрат Мантеля-Хензеля для скорректированных данных об эффектах раздельно для каждой больницы или точного теста Фишера.

При проведении статистического анализа использовалась система SAS (версия 9.12, компания SAS Inc., Кэри, США), статистически значимым считалось значение p<0,05.

**Результаты**

Для исследования было отобрано 169 пациенток, из них 89 пациенток были включены в основную группу и 80 – в контрольную. Среди них 5 пациенток не соответствовали критериям отбора субъектов исследования и 10 пациенток прервали свое участие до завершения исследования. Причинами были аномальные реакции (2 пациентки), нарушение правил (3 пациентки), пропуск визита (1 пациентка), прием препаратов или употребление продуктов питания, запрещённых в исследовании (1 пациентка), прекращение участия по просьбе пациентки по причинам иным, чем неблагоприятные побочные реакции (1 пациентка), нарушение протокола исследования (1 пациентка), прочие причины (1 пациентка). Количество участниц, дошедших до конца исследования, составило 154, из них 82 в основной группе и 72 – в контрольной (рис. 1). В заключение был проведен анализ результатов исследования исходя из распределения по группам на этапе рандомизации. Среди всех участниц, распределённых случайным образом между основной и контрольной группами, субъектами данного анализа были все пациентки, которым экспериментальный препарат был введён хотя бы однократно и чьи данные по оцениваемым параметрам эффективности были доступны, по крайней мере, по состоянию после первого визита.

**Общая характеристика участниц исследования**

Значимые различия по возрасту, росту, весу, артериальному давлению, частоте пульса между контрольной и основной группами не были обнаружены, средние значения температуры тела для контрольной и основ­ной групп составили 36,5±0,4°C и 36,3±0,3°C, соответственно; контрольная группа в среднем была несколь­ко выше (Р=0,015). По всем показателям анализа крови и мочи различия между группами не были установ­лены. Базовое значение ФСГ в двух группах не обнаружило отличий, в то же время уровень Е2 в основной группе был выше (Р=0,023), он составил 10,7±2,8 пг/мл против 9,9±2,5 пг/мл в контрольной группе. Базовые значения индекса Куппермана в контрольной и основной группах составили, соответственно, 30,8±6,6 и 30,3±7,2, различия не были обнаружены (таблица 1).

**Показатель снижения индекса Куппермана**

К концу исследования (через 2 недели) индекс Куппермана, который в основной и контрольной группах до начала исследования не различался, в основной группе составил 16,9±9,3, а в контрольной – 23,8±8,3. Данное различие оказалось статистически значимым (P<0,001) (рис. 2). Величины изменений индекса Куппермана от базовых значений для двух групп также различались. Величина изменения индекса Куппермана показывает его изменение от базовых значений (до начала исследования) к значениям индекса в конце исследования (через 2 недели). Данная величина выявила снижение индекса на 14,0±9,4 в основной группе и на 7,6±5,7 – в контрольной; различия были статистически значимыми (Р<0,001). Показатель снижения, определяемый как изменение индекса делённое на его величину до начала исследования, был равен 45,0±25,9 в основной группе и 24,8± 18,4 – в контрольной. В основной группе снижение оказалось большим, чем в контрольной (Р<0,001) (таблица 2). После коррекции различий между исследовательскими центрами по температуре тела и уровню эстрадиола, для которых были обнаружены различия при определении базовых уровней, как различия между основной и контрольной группами как по абсолютной величине изменения индекса Куппермана, так и по показателю его снижения остались статистически значимо (Р<0,001) выше в основной группе (данные не приводятся).

**Эстрадиол (Е2) и ФСГ**

После завершения исследования в контрольной группе был измерен уровень ФСГ, среднее значение которого оказалось равным 68,3±23,6 мЕд/мл. Таким образом, зафиксировано существенное снижение (Р<0,001), однако в основной группе не было обнаружено статистически значимого снижения. Эстрадиол показал статистически значимое увеличение в обоих группах (таблица 3). Анализ изменений уровня эстрадиола и ФСГ показал, что как по абсолютной, так и по относительной величине изменений данных показателей не было обнаружено статистически значимых различий между основной и контрольной группами (таблица 4).

**Приливы**

В отношении симптома приливов анализировалось изменение их частоты в основной и контрольной группах от базовых значений до начала исследования к его завершению (через 2 недели). Для дневных приливов удельный вес пациенток, у которых данный симптом отсутствовал до начала исследования составлял в контрольной группе 1,33%, а после его завершения – 10,67%. Таким образом, было обнаружено статистически значимое увеличение данного показателя (Р=0,0196). В основной группе, соответственно, удельный вес составил 1,1% до начала исследования и 21,4% – после завершения, увеличение показателя было статистически значимым (Р<0,001). По результатам сравнения частоты приливов после завершения исследования различия в двух группах не оказались статистически значимыми, тем не менее, для основной группы установлена тенденция, что удельный вес пациенток без увеличения частоты данного симптома был несколько выше (Р=0,067). Что касается частоты ночных приливов в двух группах, аналогичным образом, были обнаружены существенные изменения от базовых значений к концу исследования, однако различия между группами не были обнаружены (данные не приводятся).

Что касается удельного веса пациенток с полным отсутствием данного симптома, то в контрольной группе он изменился от 0% до начала исследования к 2,6% после его завершения, однако данное изменение не являлось статистически значимым, в то время как в основной группе данный показатель вырос с 3,4% до 21,2% и данный рост был статистически значим (P<0,001) (таблица 5).

Аналогично, интенсивность приливов вместе с количеством пациенток с отсутствием симптома и со слабым его проявлением в основной группе показала тенденцию увеличения от базовых значений в большей степени – от 22,4% до 54,1% (Р<0,001).

**Необычные реакции на препарат**

Всего зарегистрировано 27 необычных реакций. Среди них 19 случаев (21,4% от общего количества пациенток данной группы) имели место в основной группе и 8 случаев (10,0%) – в контрольной. Это соответствует статистически значимому различию в количестве необычных реакций (Р=0,026), однако если исключить тех пациенток, у которых необычные реакции на препарат было трудно или невозможно оценить, то останется 10 случаев (11,2%) в основной группе и 5 случаев (6,5%) в контрольной, и в этом случае существенные различия в проявлении необычных реакций на препарат не зафиксированы (Р=0,170).

Что касается характера проявления необычных реакций, преобладали слабые – 83,9%, реакции средней тяжести составили 12,5%, серьёзные проявления реакций на препарат не зафиксированы.

Сравнение результатов показателей крови до и после исследования ни со статистической, ни с клинической точек зрения не показало существенных различий в изменении показателей в обеих группах. При сравнении показателей общего состояния также не найдено различий между группами, то же относится и к показателям, полученным при медицинском осмотре.

**Обсуждение**

Данное исследование является первым многоцентровым исследованием двойным слепым методом со случайной выборкой и плацебо-контролем с использованием в качестве показателя индекса Куппермана, целью которого являлось исследование влияния экстракта человеческой плаценты на смягчение симптомов постменопаузы.

Манифестация симптомов постменопаузы имеет различный характер, и включает в себя приливы, ночную потливость, нарушение сна, депрессии и так далее3,16. Для времени наступления подобных симптомов и тяжести их проявления характерны широкие индивидуальные вариации, также сильно различается продолжительность их проявления. С учётом этого трудно клинически предсказать время исчезновения симптомов и они существенно влияют на качество жизни женщин в период менопаузы2,17,18. Не только риски остеопороза, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, увеличивающиеся в течение менопаузы, но также и сами симптомы постменопаузы, влияющие на качество жизни, являются медицин­ской проблемой и им необходимо уделять внимание и лечить. Поскольку было установлено, что длитель­ная заместительная гормонотерапия вызывает различные серьёзные клинические проблемы, стали широко применяться негормональные препараты7,10. При остеопорозе широко применялся ралоксифен19, также широко применялся тиболон, в основном для улучшения состояния и облегчения симптомов постмено­паузы20. В Корее и других странах Азии также находят широкое применение традиционные лечебные сред­ства из трав и их компоненты. Сообщалось, что эффект от применения компонентов лекарственных трав может различаться, поэтому возникают определённые трудности при использовании их в клинической практике21-23. Экстракт человеческой плаценты уже давно применялся в некоторых странах, в том числе в Корее, для лечения расстройств женской репродуктивной системы и для облегчения состояния при приливах, депрессиях, расстройстве сна и других симптомах постменопаузы.

В соответствии с полученными нами результатами, после инъекций экстракт человеческой плаценты по 3 раза еженедельно в течение 2 недель, симптомы постменопаузы, включая приливы, облегчаются. В более ранних исследованиях, была также установлена эффективность данного препарата в отношении симптомов постменопаузы, проявление которых определялось по шкале оценки менопаузы (Menopause Rating Scale, MRS), а не с использованием индекса Куппермана14. Тем не менее, основной механизм, опосредующий смягчение симптомов постменопаузы, до настоящего времени не был описан в достаточной степени.

После проведения терапии экстрактом человеческой плаценты концентрация эстрадиола в крови у пациенток из основной группы существенно возросла, тем не менее, в контрольной группе был показан такой же результат, а по показателям роста не было установлено различий между группами. Поэтому было предположено, что причиной смягчения симптомов постменопаузы могло быть и не увеличение концентрации эстрадиола в результате терапии экстрактом человеческой плаценты. Действие экстракта человеческой плаценты in vivo было исследовано с различных сторон в экспериментах с участием животных и человека. Среди прочего, можно только предполагать, что, например, анти-оксидантные и противовоспалительные свойства24 препарата могут участвовать в каком-то неизвестном механизме. Кроме этого, были признаны эффекты усиления клеточного дыхания, ускорения заживления ран и снятия усталости12,14,26-29. Можно предположить, что такая разнообразная биологическая активность приводит к восстановлению разнообразных физиологических процессов и улучшает метаболизм клеток тканей, приводя в итоге к нормализации состояния организма.

После применения экстракта человеческой плаценты не было замечено повышения концентрации эстрадиола в крови в основной группе в сравнении с контрольной. Снижение концентрации ФСГ было обнаружено только в контрольной группе, в основной группе различий между концентрациями ФСГ до начала и после завершения исследования не было обнаружено. Другими словами, можно считать, что применение препарата не оказало влияния на замещение женского полового гормона, что означает, что он существенно не влияет на гипоталамус, гипофиз и гонады, контролирующие половые гормоны. Это означает, что в процесс смягчения симптомов менопаузы при применении экстракта человеческой плаценты не вовлечены механизмы, которые участвуют в заместительной гормонотерапии, а это даёт основания прогнозировать, что назначение экстракта человеческой плаценты для смягчения симптомов менопаузы не приведёт к появлению побочных эффектов, таких как рак молочной железы, увеличение частоты рака матки, заболевания коронарных артерий, внезапные приступы (удары), увеличение частоты тромбоза глубоких вен.

Что касается манифестации необычных реакций на экстракт человеческой плаценты, большинство из них не были связаны с препаратом, либо относились к реакциям, для которых было затруднительно установить связь с препаратом. Были зафиксированы симптомы простуды при небольшом переохлаждении, головная боль, тошнота, миалгия, диарея, боли в животе и другие желудочно-кишечные симптомы, однако степень проявления реакций была незначительной. Они не относились к специфическим необычным реакциям, которые влияют на длительное применение препарата. Кроме этого, после применения экстракта челове­чес­кой плаценты основные показатели состояния организма и результаты медицинского осмотра не показали наличия специфических необычных реакций, также не установлено существенных отличий в показателях крови. Можно считать, что процессы метаболизма экстракта человеческой плаценты не приво­дят к значимому влиянию на функции печени и других органов, а также на активность организма, что косвенным образом свидетельствует в пользу безопасности экстракта человеческой плаценты in vivo. Однако данная работа содержит результаты, касающиеся наблюдения за необычными реакциями в течение относительно короткого промежутка времени после применения препарата, следовательно, только на основании этих результатов нельзя судить о возможных реакциях организма при длительном применении. Данному исследованию присущи следующие ограничения: во-первых, длительность исследования невелика (2 недели) и результаты исследования не доказывают эффективность и безопасность экстракта человеческой плаценты при длительном применении. Во-вторых, субъекты исследования характеризовались индексом Куппермана выше 15 баллов и представляли собой группу, в которой проявления климактерического синдрома были выражены сильнее обычного. Таким образом, для случаев слабого проявления симптомов постменопаузы применение результатов нашего исследования может быть необоснованным. В-третьих, адекватность и достоверность перевода на корейский язык анкеты, на основании которой производилось определение индекса Куппермана, не подтверждена официально. В будущем необходимо проведение исследований, направленных на изучение эффекта смягчения симптомов постменопаузы при длительном применении препарата, и его безопасности.

**Заключение:** По результатам нашего исследования, после применения инъекций экстракта человеческой плаценты было установлено существенное смягчение симптомов менопаузы у женщин с проявлением выше среднего такого симптома постменопаузы, как приливы, что даёт основания предложить использование данного препарата как эффективной и безопасной альтернативы заместительной гормонотерапии.

**Таблица 1. Базовые характеристики субъектов исследования на этапе рандомизации**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Препарат (n=89)Среднее ± стандартное отклонение | Плацебо (n=80)Среднее ± стандартное отклонение | P† |
| Возраст (полных лет) | 55,3 | ± | 3,6 | 55,1 | ± | 4,7 | 0,799 |
| Вес (кг) | 57,6 | ± | 6,3 | 59,0 | ± | 6,7 | 0,175 |
| Рост (см) | 156,6 | ± | 5,0 | 156,1 | ± | 4,8 | 0,474 |
| Температура (°C) | 36,5 | ± | 0,4 | 36,3 | ± | 0,3 | 0,015 |
| Систолическое давление (мм рт. ст.) | 120,8 | ± | 13,7 | 123,4 | ± | 12,4 | 0,198 |
| Диастолическое давление (мм рт. ст.) | 77,9 | ± | 10,9 | 80,5 | ± | 8,4 | 0,738 |
| Пульс (ударов/мин) | 72,1 | ± | 8,7 | 71,9 | ± | 8,7 | 0,879 |
| Лейкоциты (мм3) | 5,5 | ± | 1,2 | 5,3 | ± | 1,37 | 0,403 |
| Эритроциты (100 mm3) | 4,2 | ± | 0,3 | 4,3 | ± | 0,4 | 0,490 |
| Гемоглобин (г/дл) | 13,0 | ± | 0,8 | 13,2 | ± | 0,9 | 0,124 |
| Гематокрит (%) | 38,7 | ± | 2,3 | 39,1 | ± | 2,9 | 0,396 |
| Сывороточный креатинин (мг/дл) | 0,8 | ± | 0,2 | 0,8 | ± | 0,29 | 0,5823 |
| Глюкоза натощак\* (мг/дл) | 99,5 | ± | 33,9 | 96,0 | ± | 10,4 | 0,356 |
| Холестерин (мг/дл) | 202,1 | ± | 29,7 | 207,9 | ± | 30,9 | 0,214 |
| АСТ (МЕ/дл) | 22,3 | ± | 6,7 | 23,4 | ± | 8,4 | 0,332 |
| АЛТ (МЕ/дл) | 19,3 | ± | 9,9 | 21,1 | ± | 9,4 | 0,229 |
| Биллирубин (мг/дл) | 0,7 | ± | 0,2 | 0,7 | ± | 0,3 | 0,357 |
| ЛВП (мг/дл) | 57,1 | ± | 12,0 | 59,5 | ± | 11,9 | 0,193 |
| ЛНП (мг/дл) | 120,8 | ± | 29,3 | 124,2 | ± | 29,7 | 0,457 |
| Триглицерид (мг/дл) | 133,4 | ± | 71,5 | 135,5 | ± | 83,9 | 0,858 |
| Протеинурия (человек (%)) | 2 (2,2) | 6 (7,6) | 0,276 |
| Глюкозурия (человек (%)) | 2 (2,2) | 0 (0,0) | 1,000 |
| Курение (человек (%)) | 3 (3,4) | 3(3,8) | 1,000 |
| Алкоголь (человек (%)) | 0 (0,0) | 2 (2,5) | 0,223 |
| Кофеин (человек (%)) | 62 (69,7) | 47 (58,8) | 0,139‡ |
| Другие особые продукты (человек (%)) | 4 (4,5) | 1 (1,3) | 0,371 |
| ФСГ (мЕд/мл)\* | 68,3 | ± | 21,3 | 74,9 | ± | 30,6 | 0,107 |
| Эстрадиол (пг/мл)\* | 10,7 | ± | 2,8 | 9,9 | ± | 2,5 | 0,023 |
| Индекс Куппермана | 30,3 | ± | 7,2 | 30,8 | ± | 6,6 | 0,636 |

АСТ – аспартат-трансминаза; АЛТ – аланин- трансминаза; ЛВП – липопротеин высокой плотности; ЛНП– липопро­теин низкой плотности; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

\* для статистической обработки использовались логарифмированные значения

† значения Р приведены для точного теста Фишера

‡ значение Р для теста хи-квадрат

**Таблица 2. Сравнение изменений индекса Куппермана в основной и контрольной группах**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ПрепаратСреднее ± стандартное отклонение (95% доверительный интервал) | ПлацебоСреднее ± стандартное отклонение(95% доверительный интервал) | P† |
| Изменение индекса Куппермана (абсолютная величина)\*\* | 14,0 ± 9,4 (11,9 – 16,0) | 7,6 ± 5,7 (6,3 – 8,9) | < 0,001 |
| Изменение индекса Куппермана (относительные величины)\*\*\* | 45,0 ± 25,9 (39,4 – 50,6) | 24,8 ± 18,4 (20,6 – 29,1) | < 0,001 |

† Значения Р приведены для t-теста Стьюдента;

\* Абсолютная величина изменения индекса Куппермана = значение индекса до начала исследования (базовое) – значение индекса через 2 недели;

\*\* Относительная величина изменения индекса Куппермана = (базовое значение – значение через 2 недели)/базовое значение × 100%.

**Таблица 3. Сравнение изменений уровня ФСГ и эстрадиола в основной и контрольной группах**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Препарат | Плацебо |
| Базовое значение | Через 2 недели | Р† | Базовое значение | Через 2 недели | Р† |
| ФСГ, мЕд/мл | 68,3 ± 21,3 | 64,4 ± 21,5 | 0,119 | 74,9 ± 30,6 | 68,3 ± 23,6 | < 0,001 |
| Эстрадиол, пг/мл | 10,7 ± 2,8 | 21,4 ± 28,0 | < 0,001 | 9,9 ± 2,5 | 18,7 ± 26,6 | 0,006 |

† значения Р для парного t-теста

**Таблица 4. Сравнение изменений уровня эстрадиола и ФСГ в группах**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ПрепаратСреднее ± стандартное отклонение (95% доверительный интервал) | ПлацебоСреднее ± стандартное отклонение (95% доверительный интервал) | Р† |
| Изменение концентрацииэстрадиола (абс.)\* | 10,9 ± 3,2 (4,6-17,2) | 9,1 ± 3,4 (2,4-15,8) | 0,682 |
| Изменение концентрации эстрадиола (отн.)\*\* | 105,4 ± 33,8 (38,7-172,1) | 96,0 ± 35,9 (25,0-167,0) | 0,841 |
| Изменение концентрации ФСГ (абс.)\*\*\* | 10,3 ± 1,5 (7,4-13,2) | 9,9 ± 1,5 (6,9-12,9) | 0,836‡ |
| Изменение концентрации ФСГ (отн.)\*\*\*\* | 16,1 ± 2,5 (11,1-21,1) | 13,4 ± 2,6 (8,3-18,5) | 0,421‡ |

† – значение Р получено в результате подгонки регрессии для базовых значений температуры и других факторов;

‡ – значение Р получено в результате подгонки регрессии для базовых значений температуры, эстрадиола и других факторов;

\* – Абсолютная величина изменения концентрации эстрадиола (Е2) = значение Е2 до начала исследования (базовое) – значение Е2 через 2 недели;

\*\* – Относительная величина изменения концентрации эстрадиола (Е2) = (базовое значение Е2 – значение Е2 через 2 недели) / базовое значение Е2 × 100%;

\*\*\* – Абсолютная величина изменения концентрации ФСГ = значение ФСГ до начала исследования (базовое) – значение ФСГ через 2 недели;

\*\*\*\* – Относительная величина изменения концентрации ФСГ = (базовое значение ФСГ – значение ФСГ через 2 недели) / базовое значение ФСГ × 100%.

**Таблица 5. Сравнение показателей приливов в группах**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Плацебо | Препарат | Р |
| Базовое значениебез симптомовс симптомами | 0 (0,0)80 (100) | 3 (3,4)86 (96,6) | 0,248† |
| Через 2 неделибез симптомовс симптомами | 2 (2,6)74 (97,4) | 18 (21,2)67 (78,8) | < 0,001‡ |

† значение Р по результатам точного теста Фишера

‡ значение Р по результатам теста хи-квадрат

**Рисунок 1**. **Блок-схема прохождения / выбытия участниц в процессе исследования**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 169 участницна этапе рандомизации |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| 89 назначен приём экстрактачеловеческой плаценты |  | 80 назначен приём плацебо |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  | 5 выбыли |  |  | 5 выбыли |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| 84 дошли до завершения исследования |  | 75 дошли до завершения исследования |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  | У 2 участниц доза не соответствовала критериям включения |  |  | У 3 участниц доза не соответствовала критериям включения |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| 82 включены в статистическую обработку |  | 72 включены в статистическую обработку |  |

**Рисунок 2**. **Сравнение значений индекса Куппермана для групп.** \* Р<0,05 по тесту Стьюдента.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Индекс Куппермана |  |  | основная группаконтрольная группа (группа сравнения) |
|  | Базовое значение |  Через 2 недели |  |  |

**Список литературы**

1. Greendale GA, Judd HL. The menopause: health implications and clinical management. *J Am GeriatrSoc.* 1993;41:426-36.
2. Porter M, Penney GC, Russell D, Russell E, Templeton A. A population based survey of women's experience of the menopause. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103: 1025-8.
3. Bachmann GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstel Gynecol.* 1999; 180: S3 12-6.
4. Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MH. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *J Am Med Assoc.* 1959; 171: 1627-37.
5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, *el al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003; 349: 523-34.
6. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, *et al.* Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 288: 49-57.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 321-33.
8. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, *el al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 2003; 289: 3243-53.
9. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, *el al.* Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289: 2663-72.
10. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA.* 2002; 288: 872-81.
11. Traut EF Placental extract effective in arthritis. *IMJ III Med J.* 1969; 135: 5-8.
12. Liu KX, Kato Y, Kaku T, Sugiyama Y. Human placental extract stimulates liver regeneration in rats. *Biol Pharm Bull.* 1998; 21: 44-9.
13. Nair B, Elmore AR. Final report on the safety assessment of human placental protein, hydrolyzed human placental protein, human placental enzymes, human placental lipids, human umbilical extract, placental protein, hydrolyzed placental protein, placental enzymes, placental lipids, and umbilical extract. *Inl J Toxicol.* 2002; 21 Suppl 1:81-91.
14. Kong MH, Lee EJ, Lee SY, Cho SJ, Hong YS, Park SB. Effect of human placental extract on menopausal symptoms, fatigue, and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged Korean women. *Menopause.* 2008; 15: 296-303.
15. Kupperman HS, Blatt MH, Wiesbader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrhea! indices. *J Clin Endocrinol Metab.*

1953; 13:688-703.

1. Shaver JL, Zenk SN. Sleep disturbance in menopause. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000; 9: 109-18.
2. Berg J A, Taylor DL. Symptom experience of Filipino American midlife women. *Menopause.* 1999; 6: 105-14.
3. Luoto R. Hot flushes and quality of life during menopause. *BMC Womens Health.* 2009; 9: 13.
4. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, *et al.* Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1641-7.
5. Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG.* 2002; 109: 1109-14.
6. Umland EM. Treatment strategies for reducing the burden of menopause-associated vasomotor symptoms. *J Manag Care Pharm.* 2008; 14: 14-9.
7. Messina M. Investigating the optimal soy protein and isoflavone intakes for women: a perspective. *Womens Health (LondEngl).* 2008; 4: 337-56.
8. Shen W, Stearns V. Treatment strategies for hot flushes. *Expert Opin Pharmacolher.* 2009; 10:
9. Ilwary SK, Shukla D, Tripathi AK, Agrawal S, Singh MK, Shukla VK. Effect of placental-extract gel and cream on non-healing wounds. J Wound Care. 2006; 15: 325-8.
10. Cho HR, Ryou JH, Lee JW, Lee MH. The effects of placental extract on fibroblast proliferation. J Cosmet Sci. 2008; 59: 195-202.