



СТАНДАРТИЗОВАННЫЙ ЭКСТРАКТ ХМЕЛЯ В ОБЛЕГЧЕНИИ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ*

R. ERKKOLA

Отделение акушерства и гинекологии, Центральный госпиталь Университета Турку, г. Турку, Финляндия

S. VERVARCKE

Компания Metagenics, г. Остенд, Бельгия

S. VANSTEELENDT

Кафедра прикладной математики и информатики Университета Гента, г. Гент, Бельгия

P. ROMPOTTI

MaxMedica Ltd., г. Халикко, Финляндия

D. DEKUELEIRE

Лаборатория фармакогнозии и фитохимии, отделение фармакокинетики Университета Гента, г. Гент, Бельгия

A. HEYERICK

Лаборатория фармакогнозии и фитохимии, отделение фармакокинетики Университета Гента, г. Гент, Бельгия

Интерес к применению фитоэстрогенов при ведении пациентов с климактерическими жалобами с каждым годом возрастает. Фитоэстрогены – это преимущественно нестероидные полифенольные соединения растительного происхождения, функционально имитирующие деятельность человеческого эстрогена и 17 β -эстрадиола. К наиболее насыщенным источникам фитоэстрогенов относят сою и красный клевер (изофлавоны), семена льна (лигнаны) и хмель (пренилфлавоноиды) (Cos et al., 2003). Множеством эпидемиологических и экспериментальных исследований установлено, что диета, обогащенная фитоэстрогенами, может оказывать защитные эффекты на такие эстрогенообусловленные состояния и заболевания, как симптомы менопаузы (Huntley and Ernst, 2004), простатит, рак молочной железы (Holzbeierlein et al., 2005; Wu et al., 2008), остеопороз (Holzbeierlein et al., 2005; Wu et al., 2008) и сердечно-сосудистые заболевания (Clerici et al., 2007). Вместе с тем систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализы показывают противоречивые результаты в уменьшении вазомоторных симптомов менопаузы с помощью фитоэстрогенов (Kronenberg, Fugh-Berman, 2002; Krebs et al., 2004; Lethaby et al., 2007). Тем не менее в систематическом обзоре нескольких выбранных популяций пациенток, в частности женщин с ранней естественной менопаузой с легкими и умеренными вазомоторными симптомами, выявлено значительное уменьшение приливов (Tempfer et al., 2007).

Следует отметить, что интервенционные исследования фитоэстрогенов подвержены большой изменчивости полученных результатов, и воспроизводимость таких испытаний очень ограничена. Одним из основных факторов, существенно влияющих на различия клинических результатов исследований, является большая вариабельность биодоступности фитоэстрогенов. Согласно рекомендациям Североамериканского сообщества менопаузы (North American Menopause Society, NAMS), лечение менопаузальных вазомоторных сим-

птомов следует рассматривать как целесообразность изменения образа жизни, либо самостоятельно, либо в сочетании с использованием препаратов фитоэстрогенов (Santoro et al., 2004). Полный алгоритм лечения вазомоторных симптомов был недавно предложен Panay (Panay, 2007).

Несмотря на то, что эстрогеноподобное действие хмеля давно известно в традиционной медицине, препараты фитоэстрогенов на основе хмеля (*Humulus lupulus* L.) являются относительно новыми. Так, эстрогеноподобное вещество 8-пренилнارينгенин (8-prenylnaringenin, 8-PN) было выявлено только в 1999 г. (Milligan et al., 1999). Сравнение хорошо известных фитоэстрогенов, таких как куместрол (из клевера или люцерны), генистеин и даидзеин (из сои) свидетельствует, что 8-PN является одним из самых мощных известных сегодня фитоэстрогенов (Milligan et al., 1999). Кроме того, недавно было обнаружено, что изоксантохумол – другой полученный из хмеля пренилфлавоноид и обычно присутствующий в нем в значительных количествах – действует как проэстроген и может метаболизироваться в 8-PN под влиянием кишечной микрофлоры (Possemiers et al., 2005, 2006).

Результаты исследований на животных показали различные положительные эффекты фитоэстрогенов, направленные на симптомы менопаузы: уменьшение температуры тела на модели менопаузальных приливов (Bowe et al., 2006), снижение в сыворотке крови уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, гонадотропных рилизинг-гормонов, транскрипцию рецепторов (Christoffel et al., 2006), защиту от потери костной массы, вызванной овариоэктомией, с минимальным трофическим действием на матку (Humpel et al., 2005).

До сих пор было проведено только одно РКИ по использованию стандартизированного экстракта хмеля** с целью облегчения менопаузального дискомфорта (Heyerick et al., 2006). Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длительностью 12 нед включало 67 женщин в менопа-

*Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное экспериментальное исследование

** В Украине препарат на основе экстракта хмеля (патентованный экстракт Lifenol®, Nuturex, Франция) зарегистрирован под торговой маркой Лайфемин®.

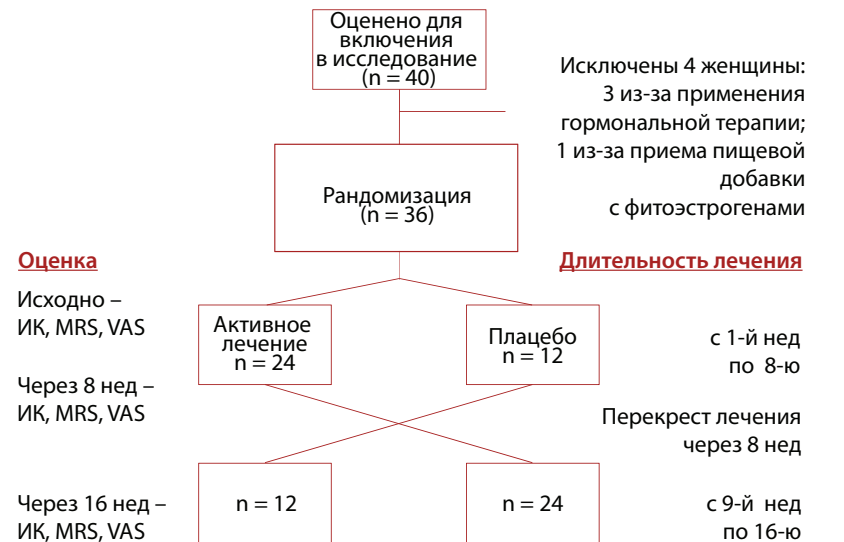
узе. Оно показало значительное уменьшение выраженности жалоб климактерического синдрома, оцененных с помощью индекса Куппермана (ИК) и упрощенной анкеты в обеих группах пациенток – плацебо и активной. При этом эффект приема стандартизированного экстракта хмеля 8-PN в дозе 100 мкг/сут достоверно превосходил эффект в группе плацебо по результатам 6-недельного приема ($p = 0,023$), и отсутствовали какие либо значимые различия после 12 нед приема ($p = 0,086$). Кроме того, не было выявлено зависимости «доза-эффект», так как более высокие дозы 8-PN (250 мкг/сут) оказались менее активны, чем его более низкая доза как после 6, так и после 12 нед приема. Повлиять на отсутствие четкой дозозависимой реакции могли небольшая выборка и выраженные межиндивидуальные различия в метаболической активации проэстрогена с образованием 8-PN, существующие в обычной популяции менопаузальных женщин (Volca et al., 2007). Тем не менее отмечена тенденция к более быстрому снижению ИК в активной группе по сравнению с группой плацебо. Наиболее примечательным был тот факт, что показатель приливов (как отдельный пункт ИК) был значительно снижен в обеих группах через 6 нед ($p < 0,01$).

Цель настоящего исследования заключалась в дальнейшем изучении влияния на менопаузальный дискомфорт ежедневного приема препаратов, содержащих фитоэстрогены хмеля, стандартизированных по 8-PN, с помощью рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного дизайна.

Степень менопаузального дискомфорта определяли с помощью ИК (Kupperman et al., 1953), а для оценки жалоб применяли шкалу оценки менопаузы (Menopause Rating Scale, MRS) (Schneider et al., 2000) и многофакторную визуально-аналоговую шкалу (Visual Analogue Scale, VAS).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 40 здоровых женщин кавказской национальности в возрасте 45-60 лет в менопаузе, проживающих в г. Турку (Финляндия). Включению в исследование подлежали пациентки с интактной маткой, отсутствием менструаций за последние 12 мес и готовые подписать информированное согласие после предоставления им всех сведений об исследовании. Критериями исключения из исследования были: наличие в анамнезе рака молочной железы, рака эндометрия или другой гормонозависимой опухоли; применение гормональной терапии в течение последних 3 мес и прием пищевых добавок, содержащих фитоэстрогены, в течение последнего месяца перед испытанием. Четыре женщины из



40 были исключены из такового по причине несоответствия критериям включения.

Исследование было спланировано таким образом, чтобы сравнить влияние плацебо и ежесуточного приема стандартизированных доз экстракта хмеля на менопаузальные симптомы путем их оценки с помощью ИК, MRS и VAS. После рандомизации случайным методом женщины были распределены на две группы: пациентки, получавшие плацебо (n = 12) и пациентки, получавшие стандартизированный экстракт хмеля (n = 24) для первого периода лечения (рис. 1). Через 8 нед женщин просили вернуть остатки содержимого упаковки и давали им другую, содержащую противоположный препарат. Последний визит происходил через 16 нед после начала лечения, во время которого пациентки вновь возвращали оставшееся содержимое упаковок. На 8-й и 16-й неделе возвращенные капсулы подсчитывали с целью проверки комплаенса.

Экстракт хмеля* был получен путем водно-спиртовой экстракции отработанного хмеля из материала, оставшегося после его извлечения с помощью жидкого диоксида углерода.

Капсулы с экстрактом хмеля были проверены на содержание 8-PN с применением высокомерсионной жидкостной хроматографии (по аналогии с Rong et al., 2000). Каждая капсула содержала $3,44 \pm 0,10$ мкг пренилфлавоноидов, состоящих из $1,20 \pm 0,04$ мкг изоксантохумола, $0,11 \pm 0,01$ мкг 8-PN, $0,09 \pm 0,01$ мкг 6-пренилн арингенина и $2,04 \pm 0,06$ мкг ксантохумола.

Участниц исследования оценивали по трем отдельным параметрам. ИК определял гинеколог, а MRS и VAS использовались в самозаполняемых опросниках. Максимальное значение ИК было равно 51, шкалы MRS – 44. Мультифакторная шкала VAS включала три показателя: приливы жара, ночную потливость, нарушения

РИС. 1. ДИАГРАММА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ УЧАСТНИЦ ИССЛЕДОВАНИЯ

* Экстракт хмеля: 8-PN 0,13%, ксантохумол 2,72%, изоксантохумол 1,60%, 6-пренилнarinгенин 0,12%

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика пациенток	Активная терапия → плацебо (n = 24)	Плацебо → активная терапия (n = 12)
Возраст, лет	52,8 ± 3,5	54,3 ± 3,7
Время с момента менопаузы, лет	4,3 ± 3,8	4,75 ± 4,3
Рост, см	164,3 ± 4,7	163,9 ± 3,8
Вес, кг	67,2 ± 9,1	67,7 ± 6,3
Индекс массы тела, кг/м ²	24,8 ± 3,2	25,2 ± 2,4
Исходный ИК	24,2 ± 7,2	23,3 ± 9,8
Исходная шкала MRS	23,0 ± 4,0	21,3 ± 4,9
Исходная шкала VAS	173,1 ± 61,5	163,4 ± 78,6

ТАБЛИЦА 1. ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОК (± CO)
Время, прошедшее от начала менопаузы, измерялось медианой межквартильного размаха (± IQR)

сна – и оценивалась женщинами самостоятельно. Приливы и ночная потливость являются первыми менопаузальными симптомами, а расстройства сна были добавлены в эту шкалу из-за того, что экстракт хмеля традиционно используется в качестве снотворного. Пациентки отмечали интенсивность этих симптомов, расположив их на шкале от 0 до 100 мм (0 мм – отсутствие жалоб, 100 мм – очень сильные жалобы). Данные пока-

результатов, обеспечивая приблизительное нормальное распределение в соответствии с диаграммой «квантиль-квантиль» (QQ-plot).

P-показатель эффективности лечения рассчитывали по тестам Валда (Wald). Для сравнения разных временных точек всех полученных результатов внутри группы лечения использовали парные критерии Стьюдента. Статистический анализ проводили с помощью программ SAS (версия 9.1) и SPSS (версия 15.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хотя дизайн исследования был разработан на 50 человек, удалось набрать только 40 желающих, из которых 36 – соответствовали необходимым критериям. Три женщины были исключены по причине применения гормональной терапии, одна – из-за приема с пищей добавки, содержащей фитоэстрогены. Поскольку список участниц был составлен без блоковой рандомизации для 50 человек, случайное разделение на две группы лечения привело к формированию группы из 24 пациенток, получавших сначала активное лечение, а потом плацебо (тест-плацебо). В то же время только 12 женщин получали сначала плацебо, а затем активное лечение (плацебо-тест). В ходе исследования не обнаружено ни одного случая побочных эффектов, и никто из участниц не прекратил лечение.

Исходные характеристики вошедших в исследование женщин обеих групп были сопоставимы (табл. 1). В первичный анализ эффективности терапии поправки не вводились. Как видно из диаграмм упаковок и временного периода (рис. 2), три конечных результата – исходные симптомы, симптомы через 8 и 16 нед после лечения – оценивались отдельно для обеих групп. В таблице 2 представлено значение конечных результатов (± CO) для обеих групп через 8 и 16 нед лечения.

Через 8 нед как в группе активного лечения, так и в группе плацебо существенно повысилась эффективность лечения по сравнению с исходным состоянием (до лечения). При этом у женщин в группе плацебо был несколько выше уровень снижения, чем в группе активного лечения. В свою очередь, более выраженные, но противоположные эффекты наблюдались на 16-й неделе терапии. Так, активное лечение после предыдущего приема плацебо приводило к уменьшению выраженности всех оцениваемых исходов, тогда как прием плацебо после предыдущей активной терапии незначительно повышал их выраженность. Оцениваемая вариабельность симптомов оставалась примерно на одинаковом уровне в течение всего периода времени.

В таблице 3 представлена исходная оценка эффективности терапии (активное лечение → плацебо) в каждый временной период и для

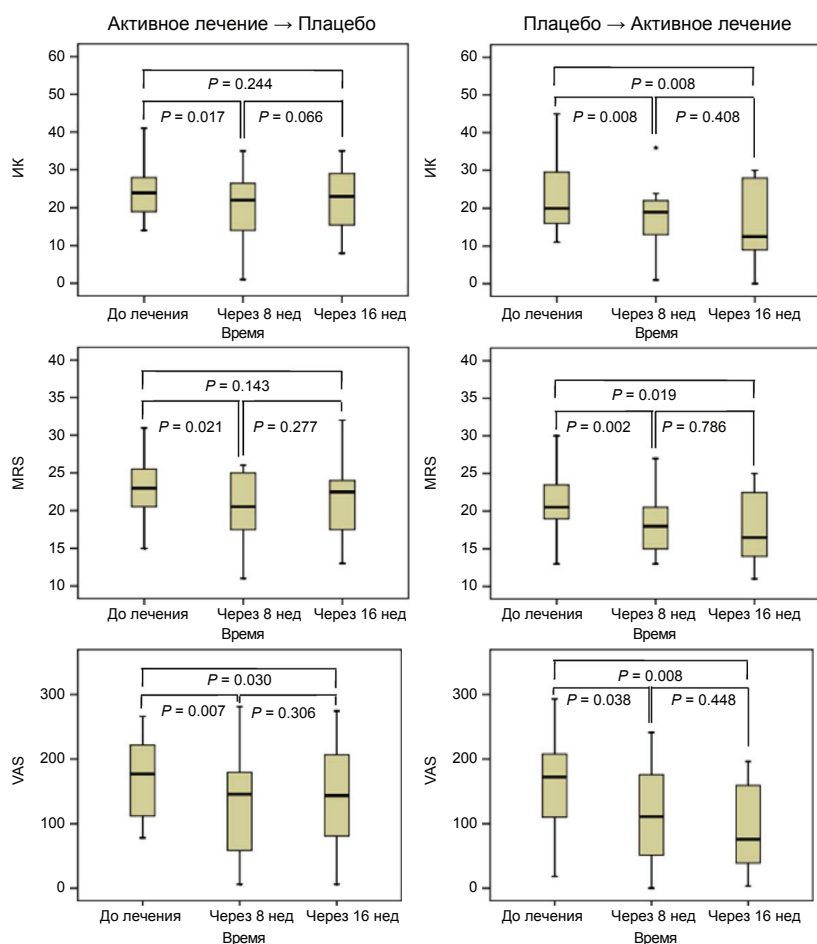


РИС. 2. ДИАГРАММЫ УПАКОВОК И ВРЕМЕННОГО ПЕРИОДА ДЛЯ ОБЕИХ ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ – ДЛЯ КАЖДОЙ ПО ВРЕМЕНИ И ПО ИСХОДАМ

затели суммировались, наибольшее значение шкалы VAS составляло 300. Опросники по шкалам MRS и VAS пациентки заполняли до того, как гинеколог рассчитывал ИК.

Сравнение исходных характеристик основывалось на значениях и стандартных отклонениях (CO) для непрерывной оценки

каждого исхода. После 8 нед приема эффективность плацебо была несколько более высокой в отношении всех оцениваемых исходов по сравнению с активным лечением. После 16 нед эффект лечения был противоположным. Результаты после 16 нед терапии ($p = 0,05$; $p = 0,06$; и $p = 0,07$ для VAS, MRS и ИК соответственно) указывают на более выраженную эффективность активного лечения в отличие от плацебо.

В целях повышения мощности исследования был выполнен совместный анализ повторных измерений в каждый временной период с использованием линейных смешанных моделей. Несмотря на то, что эффекты терапии были противоположными после 2 и 4 мес лечения, полученных доказательств недостаточно, чтобы установить, являются ли эти эффекты постоянными или это просто результат ошибки выбора. Так, были выявлены лишь незначительные доказательства взаимодействия между лечением и временем ($p = 0,08$ для ИК, $p = 0,09$ для MRS и $p = 0,11$ для VAS), и в дальнейшем эти данные были взяты за основу как общий эффект лечения. В таблице 4 суммированы результаты исследования, которые не показали более выраженного эффекта активного лечения в сравнении с плацебо. В частности, установлено, что экспериментальное лечение приводит к незначительному снижению (по сравнению с плацебо и 2-месячным периодом) ИК в среднем на 2,3 ($p = 0,10$; 95% доверительный интервал (ДИ): -5,1-0,5), MRS на 0,6 ($p = 0,40$; 95% ДИ: -1,9-0,8), VAS на 15,3 ($p = 0,28$; 95% ДИ: от -43,2 до -12,7).

Учитывая тот факт, что противоположные эффекты лечения наблюдались в двух последовательных случаях терапии, в дальнейшем мы оценивали эффективность лечения на двух временных точках по отдельности. В таблице 5 представлены результаты терапевтических эффектов и их достоверность по среднему ИК ($p = 0,02$), средним показателям шкалы VAS на 16-й неделе ($p = 0,03$), тогда как средние показатели шкалы MRS были лишь незначительно достоверны ($p = 0,06$). Активное лечение на 16-й неделе терапии снижало в среднем ИК до 5,9 (95% ДИ: от -10,8 до -1,1) по сравнению с плацебо. Кроме того, активное лечение по сравнению с плацебо снижало показатели шкалы VAS в среднем до 45,4 (95% ДИ: от -86,0 до -4,7) на 16-й неделе терапии.

В конечном итоге все оцениваемые исходы лечения внутри каждой группы сравнивали друг с другом в каждом временном промежутке с применением парных критериев Стьюдента (рис. 2). Прием экстракта хмеля и прием плацебо привели к достоверному снижению всех оцениваемых параметров после 8 нед терапии по сравнению с состоянием до начала терапии ($p < 0,05$). В тоже время

ТАБЛИЦА 2.
ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНИВАЕМЫХ ИСХОДОВ (\pm СО) ДЛЯ ОБЕИХ ГРУПП ЛЕЧЕНИЯ

Параметры оценки	Активная терапия → плацебо		Плацебо → активная терапия	
	8 нед	16 нед	8 нед	16 нед
ИК	19,9 ± 10,1	22,4 ± 7,5	18,2 ± 8,5	15,9 ± 10,3
MRS	20,6 ± 4,6	21,4 ± 4,9	18,3 ± 4,3	17,9 ± 4,9
VAS	135,1 ± 87,4	146,6 ± 76,0	115,8 ± 77,7	95,2 ± 68,9

ТАБЛИЦА 3.
ИСХОДНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ (АКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ → ПЛАЦЕБО) В КАЖДЫЙ ВРЕМЕННОЙ ПЕРИОД И ДЛЯ КАЖДОГО ИСХОДА

Исход	Длительность лечения, нед	Эффект	95% ДИ	P
ИК	8	1,7	-4,9-8,3	0,60
	16	-6,5	-13,6-0,6	0,07
MRS	8	2,3	-0,9-5,5	0,15
	16	-3,5	-7,1-0,1	0,06
VAS	8	19,4	-39,7-78,5	0,50
	16	-51,5	-103,5-0,6	0,05

ТАБЛИЦА 4.
СРЕДНЯЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ (АКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ → ПЛАЦЕБО) ДЛЯ КАЖДОГО ИСХОДА, ОСНОВАННАЯ НА АНАЛИЗЕ ЛИНЕЙНОЙ СОЧЕТАННОЙ МОДЕЛИ

Исход	Эффект	95% ДИ	P
ИК	-2,3	-5,1-0,5	0,10
MRS	-0,6	-1,9-0,8	0,40
VAS	-15,3	от -43,2 до -12,7	0,28

ТАБЛИЦА 5.
ХРОНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ (АКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ → ПЛАЦЕБО) ДЛЯ КАЖДОГО ИСХОДА, ОСНОВАННАЯ НА АНАЛИЗЕ ЛИНЕЙНОЙ СОЧЕТАННОЙ МОДЕЛИ

Исход	Длительность лечения, нед	Эффект	95% ДИ	P
ИК	8	1,7	-3,1-5,3	0,60
	16	-5,9	от -10,8 до -1,1	0,02
MRS	8	1,3	-0,9-3,5	0,24
	16	-2,8	-5,6-0,1	0,06
VAS	8	13,3	-30,1-56,7	0,61
	16	-45,4	от -86,0 до -4,7	0,03

плацебо, назначенное после активного лечения, имело достоверно более низкую эффективность по показателям ИК и шкалы MRS.

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом в данном исследовании при оценке результатов терапии отмечаются неожиданные преимущества лечения препаратом стандартизированного экстракта хмеля по сравнению с приемом плацебо. Перекрестные исследования имеют ряд особенностей. В частности, порядок лечения может значительно влиять на общий результат, особенно, если вероятен эффект плацебо. Когда данные условия применяются в исследованиях по изучению менопаузальных жалоб, следует учитывать, что такие жалобы, как правило, подвержены выраженному плацебо-эффекту, особенно в более коротких временных периодах лечения (Lethaby et al., 2007). Помимо этого, менопаузальные жалобы со временем усиливаются. Как и предполагалось, в данном исследовании результаты применения плацебо в течение первых 8 нед привели к существенному снижению жалоб (на 20-35%).

Резким контрастом по сравнению с 8-недельными результатами стало снижение менопаузальных жалоб на 16-й нед лечения на фоне приема экстракта хмеля в отличие от плацебо.

Эти результаты подтверждаются вторичным анализом, в котором учитывали хронологическую оценку эффективности лечения. В результате была выявлена достоверная эффективность терапии экстрактом хмеля по сравнению с плацебо по показателям ИК и VAS и незначительно достоверная – по показателям MRS. Это позволяет предположить, что стандартизированный экстракт хмеля имеет более эффективный потенциал к снижению менопаузальных жалоб, нежели плацебо.

Полученные результаты необходимо интерпретировать с учетом того, что данное исследование имело ряд ограничений. Хотя число участниц было небольшим по сравнению с предыдущим исследованием, следует отметить, что перекрестный дизайн обеспечил в общей сложности 72 лечебных мероприятия, разделенных на прием плацебо и исследуемого препарата.

Тем не менее, основываясь на косвенных доказательствах и результатах первого исследования, можно предположить, что стандартизированный экстракт хмеля будет проявлять свою активность в течение какого-то периода времени после лечения.

Как известно, симптомы менопаузы со временем уменьшаются самостоятельно, поэтому можно утверждать, что популяция женщин, у которых менопауза началась примерно четыре года назад, не слишком идеально подходит для исследования. Как правило, приливы у женщин длятся от 2 до 6 лет, а у некоторых их длительность может достигать 10 лет и более (Santoro et al., 2004). Установлено, что у женщин Швеции максимальная частота (60%) приливов приходится на возраст 52-54 года, а к 60 годам их количество уменьшается до 30%, к 72 годам – до 9% (Rodstrom et al., 2002). В 13-летнем исследовании было выявлено, что средняя длительность вазомоторных симптомов составляет $5,2 \pm 3,8$ года (Col et al., 2009). Благодаря усредненному возрасту участниц исследования и усредненному периоду с момента наступления менопаузы, можно сделать вывод, что эта популяция женщин релевантна к проведенному исследованию. Это подтверждается средними исходными показателями ИК и MRS, которые свидетельствуют о наличии достоверных менопаузальных симптомов в соответствии с исходными параметрами многих других исследований, в которых изучали эффективность терапии симптомов менопаузы, в частности ралоксифен + эстрадиол (Valiati et al., 2009), фитоэстрогены сои (Nahas et al., 2007), физические упражнения (Moriyama et al., 2008).

Показателями, использованными для оценки степени менопаузального дискомфорта (ИК, MRS, VAS), нельзя непосредственно измерить вазомоторные симптомы, но можно получить представление о качестве жизни, обусловленной менопаузальными проявлениями. Согласно показателям шкалы VAS, вазомоторные симптомы и расстройства сна в равной степени влияют на снижение параметров VAS. Это свидетельствует о том, что стандартизированный экстракт хмеля может также улучшать качество сна, что соответствует его традиционному применению как мягкого седативного вещества, часто в сочетании с валерианой (Koetter et al., 2007). Несмотря на то, что требуются дальнейшие изыскания для подтверждения результатов данного и предыду-

щего исследований (Heyerick et al., 2006), препараты фитоэстрогенов, содержащие стандартизированный экстракт хмеля, могут стать альтернативой для лечения женщин, страдающих легкими вазомоторными проявлениями менопаузы, что подтверждает позиция Североамериканского сообщества менопаузы (Santoro et al., 2004).

Лечение травами менопаузальных жалоб интенсивно изучается специалистами в течение последнего десятилетия. И хотя эпидемиологические исследования предполагают наличие связи между приемом соевых фитоэстрогенов (изофлавонов) и снижением менопаузальных симптомов, рандомизированные интервенционные испытания по изучению повышенного потребления сои или фитоэстрогенов соевого происхождения показывают противоречивые результаты (Lethaby et al., 2007). Аналогичным образом в интервенционных исследованиях по изучению экстрактов красного клевера и черного стеблелиста не отмечено однозначных результатов (Booth et al., 2006; Borrelli и Ernst, 2008). В большинстве исследований наблюдается большая гетерогенность и различная индивидуальная чувствительность к фитоэстрогенам. Так, некоторые женщины реагируют на них слабо или же с противоположным эффектом, тогда как у других наблюдается выраженный эффект от приема фитоэстрогенов. Кроме высокой вариабельности ответа на плацебо, также отмечена различная индивидуальная чувствительность на активные ингредиенты (например изофлавоны сои), что в свою очередь после перорального приема активного препарата может обусловить индивидуальный ответ на лечение. В настоящее время установлено, что из-за индивидуальных различий в абсорбции, метаболизме и экскреции фитоэстрогенов, микрофлора кишечника может оказывать существенное влияние на конечный ответ на лечение по причине ее действия на тип и концентрацию активных ингредиентов (Tamura 2006; Atkinson et al., 2005; Nielsen и Williamson, 2007). В двух предыдущих (Heyerick et al., 2006) и данном исследовании наблюдалась схожая выраженная разница в индивидуальном ответе на лечение. Свою лепту в эти различия может вносить разница в метаболизме. Так, изоксантохумол может конвертироваться в 8-PN с помощью кишечной микрофлоры (Possemiers et al., 2005). Эта трансформация приводит к высокой межиндивидуальной вариабельности. Так, в небольшой популяции менопаузальных женщин только 35% из них относятся к группе высокого и среднего продуцирования 8-PN, а 65% – имеют низкое продуцирование или вообще таковое отсутствует (Possemiers et al., 2006; Volca et al., 2007). Поскольку изоксантохумол присутствует в стандартизированном экстракте хмеля в концентрации, в 10 раз превышающей уровень 8-PN, конечный ответ на 8-PN может обуславливаться высокой межиндивидуальной вариабельностью. Следовательно, будущие исследования целесообразно посвятить изучению действия фитоэстрогенов на менопаузальные симптомы в сочетании с анализом маркеров индивидуального ответа на активные ингредиенты (например стационарной концентрации серы или ее суточной экскреции с мочой) с целью выявления корреляции между эффективной длительностью лечения и наблюдаемыми эффектами.

В данном исследовании не было выявлено побочных эффектов лечения, экстракт хмеля показал хорошую переносимость, и никто из женщин не прекратил его приема. Традиционно экстракты хмеля обладают высоким профилем безопасности.

Безопасность фитоэстрогенных препаратов в целом по причине их эстрогенного является предметом последних испытаний. Интервенционные исследования по изучению фитоэстрогенных препаратов, таких как изофлавоны сои и черного стеблелиста, не показали никаких нежелательных влияний на эндометрий (Palacios et al., 2007; Reed et al., 2008).

ВЫВОДЫ

Полученные результаты рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования показали, что назначение экстракта хмеля, стандартизированного по 8-PN (в дозе 100 мкг/сут) женщинам в менопаузальном периоде в течение 8 нед может уменьшать дискомфорт и жалобы, обусловленные менопаузой. Это подтверждается показателями ИК, шкалой MRS и многофакторной шкалой VAS.

ЛИТЕРАТУРА

- Atkinson C., Frankenfeld C.L., Lampe J.W. 2005. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: exploring the relevance to human health. *Exp. Biol. Med.* 230, 155-170.
- Bolca S., Possemiers S., Maervoet V., Huybrechts I., Heyerick A., Vervarcke S., Depypere H., DeKeukeleire D., Bracke M., DeHenaew S., Verstraete W., Van deWiele T. 2007. Microbial and dietary factors associated with the 8-prenylnaringenin producer phenotype: a dietary intervention trial with fifty healthy postmenopausal Caucasian women. *Br. J. Nutr.* 98, 950-959.
- Booth N.L., Pierson C.E., Banuvar S., Geller S.E., Shulman L.P., Farnsworth N.R. 2006. Clinical studies of red clover (*Trifolium pratense*) dietary supplements in menopause: a literature review. *Menopause* 13, 251-264.
- Borrelli F., Ernst E. 2008. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol. Res.* 58, 8-14.
- Bowe J., Li X.F., Kinsey-Jones J., Heyerick A., Brain S., Milligan S., O'Byrne K. 2006. The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flashes. *J. Endocrinol.* 191, 399-405.
- Christoffel J., Rimoldi G., Wuttke W. 2006. Effects of 8-prenylnaringenin on the hypothalamo-pituitary-uterine axis in rat safter 3-month treatment. *J. Endocrinol.* 188, 397-405.
- Clerici C., Setchell K.D.R., Battezzati P.M., Pirro M., Giuliano V., Ascutti S., Castellani D., Nardi E., Sabatin G., Orlandi S., Baldoni M., Morelli O., Mannarino, E. Morelli A. 2007. Pasta naturally rich with isoflavone aglycons from soy germ reduces serum lipids and improves markers of cardiovascular risk. *J. Nutr.* 137, 2270-2278.
- Col N.F., Guthrie J.R., Politi M., Dennerstein L. 2009. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 16, 453-457.
- Cos P., De Bruyne T., Apers S., Berghe D.V., Pieters L., Vlietinck A.J. 2003. Phytoestrogens: recent developments. *Planta Med.* 69, 589-599.
- Fitzmaurice G., Laird N., Ware J. 2004. *Applied Longitudinal Analysis*. Wiley.
- Heyerick A., Vervarcke S., Depypere H., Bracke M., De Keukeleire D. 2006. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* 54, 164-175.
- Holzbeierlein J.M., McIntosh J., Thrasher J.B. 2005. The role of soy phytoestrogens in prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.* 15, 17-22.
- Humpel M., Isaksson P., Schaefer O., Kaufmann, U., Ciana P., Maggi A., Schleunig W.D. 2005. Tissue specificity of 8-prenylnaringenin: protection from ovariectomy induced bone loss with minimal trophic effects on the uterus. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*
- Huntley A.L., Ernst E. 2004. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms – a systematic review. *Maturitas* 47, 1-9.
- Koetter U., Schrader E., Kaufeler R., Brattstrom A. 2007. A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother. Res.* 21, 847-851.
- Krebs E.E., Ensrud K.E., MacDonald R., Wilt T.J. 2004. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 104, 824-836.
- Kronenberg F., Fugh-Berman A. 2002. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: are view of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 137, 805-813.
- Kupperman H.S., Blatt M.H.G., Wiesbader H., Filler W. 1953. Comparative evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 13, 688-703.
- Lethaby A.E., Brown J., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H., Eden J. 2007. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst. Rev.*
- Messina M., Ho S., Alekel D.L. 2004. Skeletal benefits of soy isoflavones: a review of the clinical trial and epidemiologic data. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 7, 649-658.
- Milligan S.R., Kalita J.C., Heyerick A., Rong H., De Cooman L., De Keukeleire D. 1999. Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 2249-2252.
- Moriyama C.K., Oneda B., Bernardo F.R., Cardoso C.G., Forjaz C.L.M., Abrahao S.B., Mion D., Fonseca A.M., Tinucci T. 2008. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. *Menopause* 15, 613-618.
- Nesмотря на то, что экстракт хмеля и плацебо сходным образом уменьшали менопаузальные симптомы после первых 8 нед терапии, в дальнейшем только активное лечение препаратом хмеля после перемены терапии с плацебо на хмель приводило к уменьшению жалоб. В то же время на фоне приема плацебо они усиливались.
- Аналогичное уменьшение жалоб наблюдалось на фоне активного лечения через 16 нед с момента старта терапии. Это позволяет предположить, что стандартизированный экстракт хмеля превышает по эффективности плацебо в отношении снижения менопаузального дискомфорта. И хотя выявленные результаты нуждаются в подтверждении последующими исследованиями, фитоэстрогены, содержащиеся стандартизированный экстракт хмеля, могут стать достойной альтернативой препаратам для лечения женщин, которые хотят облегчить имеющиеся у них легкие вазомоторные симптомы менопаузы.
- Nahas E.A.P., Nahas-Neto J., Orsatti F.L., Carvalho E.P., Oliveira M., Dias R. 2007. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 58, 249-258.
- Nielsen I.L.F., Williamson G. 2007. Review of the factors affecting bioavailability of soy isoflavones in humans. *Nutr. Cancer* 57, 1-10.
- Overk C.R., Guo J., Chadwick L.R., Lantvit D.D., Minassi A., Appendino G., Chen S.N., Lankin D.C., Farnsworth N.R., Pauli G.F., van Breemen R.B., Bolton, J.L. 2008. In vivo estrogenic comparisons of *Trifolium pratense* (red clover) *Humulus lupulus* (hops), and the pure compounds isoxanthohumol and 8-prenylnaringenin. *Chem. Biol. Interact.* 176, 30-39.
- Palacios S., Pornel B., Bergeron C., Chantre P., Nogales F., Aubert L., Vazquez F., Eden J., Mares P. 2007. Endometrial safety assessment of a specific and standardized soy extract according to international guidelines. *Menopause* 14, 1006-1011.
- Panay N. 2007. Integrating phytoestrogens with prescription medicines – A conservative clinical approach to vasomotor symptom management. *Maturitas* 57, 90-94.
- Possemiers S., Bolca S., Eeckhaut E., Depypere H., Verstraete W. 2007. Metabolism of isoflavones, lignans and prenylflavonoids by intestinal bacteria: producer phenotyping and relation with intestinal community. *FEMS Micro-biol. Ecol.* 61, 372-383.
- Possemiers S., Bolca S., Grootaert C., Heyerick A., Decroos K., Dhooze W., De Keukeleire D., Rabot S., Verstraete W., Van de Wiele T. 2006. The prenylflavonoid isoxanthohumol from hops (*Humulus lupulus* L.) is activated into the potent phytoestrogen 8-prenylnaringenin in vitro and in the human intestine. *J. Nutr.* 136, 1862-1867.
- Possemiers S., Heyerick A., Robbens V., De Keukeleire D., Verstraete W. 2005. Activation of proestrogens from hops (*Humulus lupulus* L.) by intestinal microbiota; Conversion of isoxanthohumol into 8-prenylnaringenin. *J. Agric. Food Chem.* 53, 6281-6288.
- Rad M., Humpel M., Schaefer O., Schoemaker R.C., Schleuning W.D., Cohen A.F., Burggraaf J. 2006. Pharmacokinetics and systemic endocrine effects of the phyto-estrogen 8-prenylnaringenin after single oral doses to postmenopausal women. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 62, 288-296.
- Reed S.D., Newton K.M., LaCroix A.Z., Grothaus L.C., Grieco V.S., Ehrlich K. 2008. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 15, 51-58.
- Rodstrom K., Bengtsson C., Lissner L., Milsom I., Sundh V., Bjorkelund C. 2002. A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 9, 156-161.
- Rong H., Zhao Y., Lazou K., De Keukeleire D., Milligan S.R., Sandra P. 2000. Quantitation of 8-prenylnaringenin, a novel phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.), hop products, and beers, by benchtop HPLC-MS using electrospray ionization. *Chromatographia* 51, 545-552.
- Santoro N.F., Clarkson T.B., Freedman R.R., Fugh-Berman A.J., Loprinzi C.L., Reame N.K., Board Trustees N.A.M.S. 2004. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 11, 11-33.
- Schneider H.P.G., Rosemeier H.P., Schnitker J., Gerbsch S., Turck R. 2000. Application and factor analysis of the menopause rating scale [MRS] in a post-marketing surveillance study of Climen (R). *Maturitas* 37, 113-124.
- Tamura M. 2006. Effects of intestinal flora on the metabolism and absorption of isoflavones. *Japan Agri. Res. Quart.* 40, 45-50.
- Tempfer C.B., Bentz E.K., Leodolter S., Tscherne G., Reuss F., Cross H.S., Huber J.C. 2007. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil. Steril.* 87, 1243-1249.
- Valiati B., Capp E., Edelweiss M.I., de Freitas F.M., Wender M.C.O. 2009. Effect of raloxifene and low-dose percutaneous 17 beta-estradiol on menopause symptoms and endometrium – a randomized controlled trial. *Maturitas* 62, 81-84.
- Verbeke G., Molenberghs G. 2000. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. Springer-Verlag.
- Wu A.H., Yu M.C., Tseng C.C., Pike M.C. 2008. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br. J. Cancer* 98, 9-14.
- Ye Y.B., Tang X.Y., Verbruggen M.A., Su Y.X. 2006. Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women – a single-blind randomized, placebo-controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 45, 327-334. □