

MENOPAVZA IN NARAVNO ZDRAVLJENJE

MENOPAUSE AND NATURAL HEALING

Lucija Vrabič Dežman

Slovensko menopavzno društvo, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
Zdravstveni dom Kranj, Gosposvetska 10, 4000 Kranj

Izvleček

Izhodišča

Za lajšanje klimakteričnih težav ginekologi že nekaj desetletij uspešno predpisujemo različne oblike hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ). Po letu 2002, ko so bili strokovni in laični javnosti predstavljeni neželeni učinki hormonskega nadomestnega zdravljenja, pa se je interes za tovrstno zdravljenje zmanjšal. Sledilo je povečano zanimanje za naravno zdravljenje.

Nekatere rastline vsebujejo fitoestrogene, snovi, ki so strukturno in/ali funkcionalno podobne estrogenu in imajo lahko agonistične, delno agonistične in antagonistične interakcije z estrogenskimi receptorji. Med najbolj poznanimi viri fitoestrogenov so soja, črna detelja, ginseng, dong quai, olje semen svetlina in so prisotni na tržišču kot prehranska dopolnila za lajšanje klimakteričnih težav. Ustreznih kliničnih raziskav o učinkovitosti omenjenih prehranskih dopolnil pri odpravi klimakteričnih težav je malo in še te niso prepričljivo pokazale njihovega pozitivnega učinka. Ugodne rezultate njihovega delovanja raziskovalci največkrat pripisujejo placebo učinku. Še največ obetajo pripravki soje, ki klinično dokazano učinkujejo na zniževanje krvnih maščob. Ocena njihove učinkovitosti pri odpravi klimakteričnih težav pa je otežena zaradi različne sestave in odmerkov izoflavonov v njih. Bolje pa je z dokazi podprta učinkovitost in varnost zdravila iz korenike zdravilne rastline Cimicifuge racemosa – grozdnate svetilke (CR), ki je na trgu že od leta 1956. Natančnega mehanizma delovanja naravnega zdravila iz CR ne poznamo, pripisujejo mu lastnosti rastlinskega selektivnega estrogenskega receptorskega modulatorja (SERM), dokazano pa je tudi centralno delovanje preko dopaminskih in serotoninjskih receptorjev. S tem zdravilom so opravili največ kliničnih raziskav med naravnimi zdravili (vključenih preko 3800 uporabnic). Dokazana je učinkovitost v primerjavi s placebom, enako dobro delovanje pa je pokazalo zdravilo tudi v primerjavi s HNZ. Vprašljiva ostajata le dolgoročna uporaba in natančen mehanizem delovanja.

Zaključki

Prepričljive učinkovitosti različnih fitoestrogenov na lajšanje klimakteričnih težav raziskave niso potrdile, večina raziskav pa je dokazala učinkovitost naravnega zdravila iz CR in njegovo varno kratkotrajno uporabo. Ginekologi bi morali biti seznanjeni z osnovami fitoterapije in izsledki kliničnih raziskav s tega področja, da bi lahko suvereno svetovali ženskam uporabo naravnega zdravila v primerih, ko kljub klimakteričnim težavam ne smejo uporabljati HNZ ali ga ženske odklanjajo, s čimer se močno poslabša kakovost njihovega življenja. Pri blagih do zmernih klimakteričnih težavah bi lahko po zgledu nekaterih menopavznih združenj po svetu svetovali najprej naravno zdravljenje, šele kasneje pa prešli na uvedbo HNZ.

Ključne besede

fitoestrogeni; grozdnata svetilka – Cimicifuga racemosa; klimakterične težave; klinične raziskave; neželeni učinki

Abstract

Background.

For several decades, gynecologists have been successfully using various forms of hormonal replacement therapy (HRT) for treating climacteric symptoms. After 2002, when the expert and the general public learned about the undesired side effects of hormonal replacement therapy, the interest in such forms of therapy has been reduced, and as a consequence, the interest in natural healing has increased.

Some plants contain phytoestrogens, which are structurally and/or functionally similar to estrogen and which can have agonistic, partly agonistic and antagonistic interactions

with estrogen receptors. Among the more familiar sources of phytoestrogens are soya, red clover, ginseng, dong quai, evening primrose seed oil, and they are marketed as food supplements for ameliorating climacteric symptoms. Very few relevant clinical studies have been done on the effectiveness of the above-mentioned food supplements in eliminating climacteric symptoms and they have not conclusively demonstrated their positive effect. Any beneficial effects are usually attributed to the placebo effect. The most promising are the soya preparations, as clinical data proves their effectiveness in reducing blood lipids. Estimating their effectiveness in eliminating climacteric symptoms is made difficult because of varying compositions and doses of isoflavones in them. There is more evidence supporting the effectiveness and safety of the unique medication made from the rhizome of the medicinal plant *Cimicifuga racemosa* (Black Cohosh), which has been on the market since 1956. The exact mechanism of the natural medication made of CR is not known, but it is attributed to the properties of a vegetative SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) and central activity through dopamine and serotonin receptors has been proven. This medication has been subject to the most clinical trials of all natural medications in general and it was tested on more than 3800 patients. Its effectiveness is proven compared to placebo and it is also very effective compared to HRT. The effects of long-term use and the exact mechanism remain unknown.

Conclusions

The studies could not decisively confirm the effectiveness of various phytoestrogens in amelioration of climacteric symptoms. Most studies have proven the effectiveness of the natural medication made of *Cimicifuga racemosa* and its safe short-term use. Gynecologists should be familiar with the basics of phytotherapy and the results of clinical studies in this field in order to confidently advise women to use the natural medications in cases where despite the climacteric symptoms they cannot or will not use HRT, consequently greatly reducing the quality of their lives. In cases where climacteric symptoms are mild to moderate, some menopausal societies around the globe suggest trying natural medication first, and only later implementing HRT.

Key words

phytoestrogens; black cohosh – *Cimicifuga racemosa*; climacteric symptoms; clinical trials; adverse events

Uvod

Menopavza je zadnja menstruacija v življenju ženske, ki nastane kot posledica prenehanja delovanja jajčnikov. Raven spolnih hormonov, zlasti estradiola, drastično pade (s 120 pg/ml na 18 pg/ml), kar povzroča številne klimakterične težave.

Lajšanje klimakteričnih težav je že več desetletij domena ginekologov, ki predpisujemo različne oblike hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ). Sistemsko obliko zdravljenja predpisujemo pri izrazitih klimakteričnih težavah, ki jih uvrščamo med kratkoročne posledice odtegnitve spolnih hormonov (estrogena), lokalno obliko pa svetujemo pri tistih ženskah, pri katerih so v ospredju urogenitalni simptomi (atrofični vaginitis). HNZ je učinkovito in ob upoštevanju strokovnih smernic varno za obdobje petih let, pri lokalnih oblikah zdravljenja trajanje časovno ni omejeno. Pri vsaki ženski je potrebna individualna obravnava in pretehtanje vseh možnih koristi in neželenih učinkov ob predpisanem zdravljenju.

Nekatere ženske pa zaradi druge resne bolezni kljub klimakteričnim težavam ne smejo uporabljati HNZ. Izstopajoča je skupina žensk po zdravljenju določenih vrst karcinoma dojke, ker jim zdravljenje njihove osnovne bolezni povzroči hude klimakterične težave, ki pa jih ne smejo lajšati s HNZ. Vse več pa je žensk, ki so bolj naklonjene naravnim metodam zdravljenja in HNZ odklanjajo.

Splošen upad predpisovanja HNZ povsod po svetu beležimo po letu 2002, po objavi izsledkov raziskave Women's Health Initiative (WHI) in še nekaterih kasnejših raziskav.¹ V prvi polovici leta 2002 je 28 % postmenopavznih žensk uporabljalo HNZ, v prvi polovici leta 2004 le še 12 %.² Medijsko potenciranje škodljivosti HNZ je med strokovno in laično populacijo vneslo veliko zmede, posledično pa zdravljenje s HNZ odklanjajo tudi ženske, ki bi jim le-to najbolj koristilo. Močno se je povečalo zanimanje za drugačne oblike zdravljenja, predvsem z naravnimi pripravki. Težava pri tem pa je, da ima večina zdravnikov s spodročja fitoterapije pomanjkljivo znanje, klinični dokazi o učinkovitosti teh snovi, ki so večinoma na voljo kot prehranska dopolnila, razen enega naravnega zdravila, pa so pomanjkljivi. Največkrat pa nam niti ženske same ne povedo, kakšen naraven proizvod uporabljajo ali ga sploh zamolčijo.

Naravno zdravljenje klimakteričnih težav

Naravno zdravljenje ne predstavlja alternative HNZ, vendar je nekatere klimakterične težave možno lajšati tudi na ta način. Posebej dobrodošla je ta oblika lajšanja težav pri ženskah, ki HNZ ne smejo uporabljati ali ga odklanjajo, klimakterične težave pa jim močno zmanjšujejo kakovost življenja.

Poznamo dve veliki skupini naravnih snovi, ki se na trgu pojavljajo kot snovi za lajšanje klimakteričnih težav:

1. fitoestrogeni (prehrana, prehranska dopolnila);
2. zdravilo naravnega izvora *Cimicifuga racemosa* – grozdnata svetilka (CR).

Fitoestrogeni

Fitoestrogen je vsaka snov rastlinskega izvora, ki je strukturno in/ali funkcionalno podobna estrogenu in njegovim aktivnim metabolitom. Fitoestrogeni imajo lahko agonistične, delno agonistične in antagonistične interakcije z estrogenskimi receptorji in ostalimi tkivno specifičnimi tarčnimi mesti, vpletenimi v transport, sintezo in metabolizem estrogena.

Učinek fitoestrogenov je odvisen od koncentracije fitoestrogena, koncentracije endogenega estrogena, od spola, menopavznega statusa in variabilnosti v črevesni mikroflori.

Poznamo več kot 20 različnih fitoestrogenov, ki se nahajajo v več kot 300 rastlinah. To so nesteroidne molekule, strukturno podobne 17-beta estradiolu. Črevesne bakterije jih pretvorijo v aktivne učinkovine (hidroliza glukozne enote). Imajo šibkejši učinek kot naravni estrogen, hitreje se razgrajujejo in se ne skladiščijo v tkivih. Razdelimo jih v dve veliki skupini: lignani in izoflavonoidi.

Med pomembnejšimi viri fitoestrogenov so soja (*Glycina max L.*), črna detelja (*Trifolium pratense L.*), dong quai (*Angelica sinensis L.*), ginseng (*Panax ginseng C. A. Mey*), olje semen svetlina (*Oenothera biennis L.*).

Soja

Soja vsebuje izoflavona genistein in daidzein. Oba izoflavona imata estrogenu podobne selektivne učinke na določena tkiva, ugotavljajo pa večji učinek na estrogenske receptorje beta kot alfa. Proizvajalci priporočajo uporabo sojinih pripravkov za lajšanje klimakteričnih težav, zmanjšanje tveganja za bolezni srca in ožilja (preko zniževanja maščob v krvi), ohranjanje kostne mase in s tem preprečevanje osteoporoze.

Priporočen odmerek izoflavonov za lajšanje klimakteričnih težav je 50–100 mg na dan.

Nahajajo se v obliki različnih prehranskih dopolnil, ki so v prosti prodaji. Sestava in odmerki sojinih izoflavonov v posameznih prehranskih dopolnilih so tako različni, da onemogočajo primerjavo in končne zaključke.³

Kakovost prehranskih dopolnil

Večina rastlinskih pripravkov se pojavlja na trgu kot prehransko dopolnilo v prosti prodaji. Pravilnik o prehranskih dopolnilih jih natančno opredeljuje: »Prehranska dopolnila so živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, v vrečkah s praškom, v ampulah s tekočino, v kapalnih stekleničkah in v drugih podobnih obli-

kah s tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah.«⁴ Žal kontrola nad proizvodnjo, vsebnostjo učinkovine in različnimi neželenimi primesmi prehranskih dopolnil ni zakonsko urejena, zato je ni. Edina zakonska garancija je lahko le zanesljiv proizvajalec z dolgoletno tradicijo na tem področju ali ustrezen imetnik certifikata kakovosti proizvoda.

Izsledki kliničnih raziskav

Izsledki kontroliranih kliničnih raziskav s sojinimi pripravki so različni. Večina preglednih člankov z izsledki kliničnih raziskav in metaanaliz ne potrjuje učinkovitosti fitoestrogenov (vključno sojinih) pri odpravljanju klimakteričnih težav.⁵ Drugi pregledni članki zelo zadržano omenjajo možne minimalne ugodne učinke sojinih pripravkov na lajšanja klimakteričnih težav.^{3,6}

Avtorji preglednega članka Lethaby in sod.⁵ izpostavljajo močan placebo učinek v večini raziskav s fitoestrogeni, ki zmanjšajo pogostnost pojavljanja posameznih simptomov od 1 % do 59 %. Ugotavljajo, da ni potrjeno, ali izboljšanje klimakteričnih simptomov nastopi zaradi količine izoflavonov v skupini z aktivno učinkovino ali zaradi stopnje intenzivnosti klimakteričnih simptomov ali pa zaradi kakovosti raziskave.

V taki luči se lahko interpretirajo tudi izsledki raziskave Khaodhjarja in sod.,⁷ kjer so ugotavljali učinek sojinih izoflavonov na število vročinskih valov.

V dvojno slepo, randomizirano, placebo kontrolirano raziskavo je bilo vključenih 190 žensk, starih 38–60 let, s 4–14 vročinskimi valovi dnevno. Raziskava je trajala 12 tednov, uporabljali so 40 mg sojinih izoflavonov v prvi skupini, 60 mg sojinih izoflavonov v drugi skupini oz. placebo v tretji skupini. Po 12 tednih uporabe so opazili statistično razliko v zmanjševanju vročinskih valov v obeh skupinah s sojinimi izoflavoni v primerjavi s placebom (52 % proti 39 %).

Nekatere raziskave pa le dokazujejo ugoden vpliv sojinih izoflavonov na klimakterične težave. Tako Nahas in sod.⁸ opisujejo ugoden učinek sojinih izoflavonov na klimakterične težave v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi, ki je vključila 80 žensk povprečne starosti 55,1 leta z najmanj 5 vročinskimi valovi na dan.

V raziskavi, ki je trajala 10 mesecev, so uporabili 250 mg standardnega sojinega izvlečka ali placebo. Ugotovili so statistično pomembno zmanjšanje števila vročinskih valov med uporabnicami sojinih izoflavonov v primerjavi s placebom (69,9 % in 33,7 %), sicer pa pomembno izboljšanje Kupermanovega indeksa v obeh skupinah (stopnja soglasja 1b).

Vprašljiv pa ostaja dolgotrajni učinek na estrogen občutljiva tkiva; izsledki raziskav na živalih so opozorili na spodbujanje razvoja tumorjev dojke pri miših.

Pregledni članki z izsledki kliničnih raziskav in metaanaliz potrjujejo ugoden vpliv na preprečevanje srčnih bolezni preko zniževanja maščob v krvi, poudarjajo težave pri ocenjevanju zaradi številnih proizvodov v različnih sestavah in odmerkih in tudi na pomanjkljivost podatkov o varnosti daljše uporabe odmerkov, ki so večji kot 150 mg/dan.^{3,6} Ugoden učinek

na raven maščob v krvi tudi z dvojno slepimi, randomiziranimi, placebo kontroliranimi raziskavami potrjujejo tudi metaanalize.⁹

Avtorji navajajo ugodne učinke sojinih izoflavonov v zniževanju celotnega holesterola, LDL in trigliceride in statistično pomembno zvišanje HDL. Raziskave z več kot 80 mg sojinih proteinov imajo boljši učinek na lipidni profil. Učinki na zniževanje krvnih maščob so večji pri hiperholesterolemiji.^{9, 10} Učinek na LDL, celotni holesterol in trigliceride opisujejo že kmalu po začetku jemanja, na HDL pa šele po 12 tednih uživanja⁹ (stopnja soglasja 1a).

Najbolj obetavni so novo izolirani proteini, ki imajo ohranjeno naravno nenedenaturirano obliko. Tako so Hoie in sod.¹¹ v prospektivno, randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano raziskavo vključil 120 žensk (celotni holesterol 5,2–7,8 mmol/l). V raziskavi, ki je trajala 8 tednov, so uporabili novo izolirani protein z ohranjeno naravno proteinsko strukturo, konvencionalno izoliran sojin protein in placebo. Ugotovili so statistično pomembno znižanje celotnega holesterola in LDH za 10,7 % s sojinim proteinom z ohranjeno naravno proteinsko strukturo v primerjavi s placebo. (stopnja soglasja 1b).

Črna detelja

Črno deteljo (*Trifolium pratense L., Fabaceae*) proizvajalci reklamirajo za zdravljenje klimakteričnih simptomov, preventivo/izboljšanje osteoporoze in srčnožilnih bolezni in poročajo o odsotnosti neželenih učinkov na dojko in endometrijski.

Pregledni članki izsledkov kontroliranih kliničnih raziskav ne potrjujejo učinkovitosti izoflavonov črne detelje pri odpravljanju klimakteričnih vazomotornih simptomov ali znižanju ravni LDL v krvi.^{12, 13} Ni potrjena varnost uporabe pripravkov iz črne detelje pri ženskah s karcinomom dojke ali endometrija. Omejeni podatki pa nakazujejo možnost učinkovitega preprečevanja osteoporoze in ateroskleroze.¹²

Ostali viri fitoestrogenov

Le posamezne klinične raziskave so bile opravljene z izvlečki rastlin dong quai (*Angelica sinensis L.*), ginseng (*Panax ginseng C.A. Mey*) ali oljem semen svetline (*Oenothera biennis L.*), vendar nobena med njimi ni pokazala učinkovitosti pri zmanjševanju klimakteričnih simptomov.³

Zdravila naravnega izvora

Edinstveno zdravilo za lajšanje klimakteričnih težav je ekstrakt korenike rastline grozdnate svetilke – *Cimicifuga racemosa (L.)*, prekvalificirana v *Actaea racemosa L.*; angleško ime: Black Cohosh. To je severnoameriška in kanadska rastlina, poznana kot tradicionalno zdravilo. Staroselci in zgodnji kolonialisti so jo uporabljali pri različnih težavah, med drugim tudi za lajšanje menstruacijskih težav.¹⁴

Kakovost zdravil naravnega izvora

Iz rastlin pridobivajo tudi naravna zdravila. Uporaba rastlinskih zdravil v fitomedicini temelji na strokov-

nih dejstvih. Osnova je visoka farmacevtska kakovost pripravkov in standardizirani odmerki. Z zakoni je urejena proizvodnja in distribucija vseh zdravil, tudi naravnih, s kliničnimi raziskavami je potrjen učinkovitost in varen odmerek, natančno so zabeleženi tudi predvidljivi neželeni učinki.

Osnovna zahteva uspešne fitoterapije je farmacevtska kakovost z upoštevanjem načela dobre proizvodne prakse (»Good Manufacturing Practice« – GMP). Varnost je dokazana s farmakološko-toksikološkimi eksperimentalnimi raziskavami in študijami humane farmakologije, učinkovitost pa s številnimi kliničnimi raziskavami dobre klinične prakse (»GCP« – Good Clinical Practice) in pomarketingnimi raziskavami.

Učinkovine v koreniki CR

V koreniki grozdnate svetilke so odkrili več triterpenskikh glikozidov: aktein, cimigozid, cimicifugozid, racemozid, fenolne kisline (izoferulna, fukinolna), volatilna olja in tanine.¹⁵ CR je edina zdravilna rastlina, ki jo Komisija E priporoča v okviru racionalne fitoterapije za predmenstruacijske težave, dismenorejo in klimakterične nevrovegetativne težave.

V Nemčiji in nekaterih drugih evropskih državah jo poznajo že več kot 50 let. Na trgu so standardizirani 40- do 60-odstotni etanolni in izopropilolni alkoholni izvlečki korenike z vsebnostjo aktivne učinkovine (triterpenski glikozidi), ki ustrezajo 40 mg CR dnevno.¹⁶ Naravno registrirano zdravilo iz CR je Remifemin®, standardiziran odmerek 1 mg triterpenov v 20 mg tabletki.¹⁵

Mehanizem delovanja CR

Zgodnje raziskave na živalih so pripisovale CR estrogenu podobno delovanje, nadaljnje raziskave so omenjale sinergistično delovanje treh učinkovin pri zniževanju serumskega LH in vezavi na estrogenske receptorje. Akteinu in cimicifugozidu so pripisovali vpliv na zniževanje LH, izoflavon formononetin pa naj bi se vezal na estrogenske receptorje. Mehanizem delovanja še danes ni popolnoma razjasnjen, čeprav je opravljenih 14 raziskav na živalih in 15 in vitro raziskav ustrezne kakovosti, v katerih so določali vpliv CR na raven FSH, LH v krvi, težo uterusa, estrus pri živalih ali celično proliferacijo, ekspresijo estrogenskih receptorjev in sposobnost kompetitivne vezave in vitro. Rezultati niso uspeli podati enotne slike o mehanizmu delovanja CR.¹⁵

Novejše raziskave poskušajo dokazati, da deluje kot naravni SERM, in sicer z agonističnim delovanjem na kosti, ožilje, osrednji živčni sistem (OŽS), jetra in z neagonističnim/ antagonističnim delovanjem na dojke in endometrijski.

Bolj kot estrogenska aktivnost pa naj bi bil učinek posledica sprememb na ravni nevrotransmitorjev v OŽS. Ugotovili so prenos prek dopaminergičnih mi-2 in serotonskih receptorjev.¹⁷ Raziskava Liskeja in sod.¹⁸ je potrdila, da ni estrogenskega učinka CR tudi v trikrat večjem odmerku zdravila Remifemin® od standardiziranega.

Da ni estrogenskega učinka je potrdila tudi novejša raziskava »The Herbal Alternatives for Menopause«

(HALT).¹⁹ V isti raziskavi tudi niso našli statistično pomembnih razlik med skupinami v serumski koncentraciji celotnega holesterola, HDL, LDL, trigliceridov, inzulina, glukoze in fibrinogena²⁰ (stopnja soglasja 1b).

Klinične raziskave

Uporaba CR ima v medicini že dolgo tradicijo. Vse od leta 1950 so izvajali številne klinične raziskave, ki so večinoma proučevale učinkovitost CR pri odpravljanju klimakteričnih težav. CR je bila odobrena tudi s strani neodvisnih ekspertnih strokovnih teles kot naravno zdravilo za odpravljanje klimakteričnih simptomov.²¹

Terapevtska učinkovitost in varnost sta bili preskušeni na več kot 3800 ženskah. Od leta 1958 do 1964 je potekalo 18 kliničnih raziskav, ki so ugotovljale vpliv CR pri različnih indikacijah: menstruacijskih motnjah, predmenstruacijskem sindromu (PMS), klimakteričnih težavah. V večini raziskav se je izkazala učinkovitost CR pri odpravljanju klimakteričnih težav.¹⁵

Veliko kliničnih raziskav, ki so potrdile učinkovitost CR pri odpravljanju klimakteričnih simptomov, je potekalo med letoma 1980 in 1990. Takratne klinične raziskave so se precej razlikovale od današnjih. To so bile predvsem odprte raziskave z več primerjalnimi skupinami, prvo randomizirano klinično raziskavo z zdravilom Remifemin® pa je izvedel Warneck I. 1985 na 60 ženskah. Raziskava je bila odprta in je vključevala tri primerjalne skupine: poleg CR še HNZ - konjski konjugirani estrogen in Diazepam. Ugotovili so, da je CR enako učinkovita pri izboljšanju klimakteričnih težav kot HNZ¹⁵ (stopnja soglasja 2a).

Tudi Lehmann-Willenbrock in Riedel sta v svoji raziskavi leta 1988 potrdila primerljivo učinkovitost CR pri odpravi klimakteričnih simptomov kot HNZ. Poleg skupine s CR sta primerjala še tri različne vrste HNZ (estriol, konjugirani konjski estrogen, sekvenčno kombinirana HNZ). V vseh štirih skupinah je prišlo do padca vrednosti Kuppermanovega indeksa že po 4 tednih zdravljenja.^{22, 25} (stopnja soglasja 2a).

Merila za ustrezno klinično raziskavo so danes natančno izdelana. Raziskave morajo biti ustrezno zasnovane in vodene, ne le randomizirane, pač pa dvojno slepe in s placebom kontrolirane. V primerjavi s številom raziskav, kjer se ugotavljajo učinki HNZ na klimakterične težave, je število takih raziskav s CR precej manjše. Pa vendarle je publiciranih nekaj raziskav, ki ustrezajo vsem merilom, njihovi izsledki pa govorijo o učinkovitosti CR pri odpravljanju klimakteričnih težav v primerjavi s placebom in primerljive učinke z določenimi oblikami HNZ oziroma tibolonom. V raziskavah se uporabljajo različni izvlečki korenike CR v odmerkih od 40 do 160 mg, vključno z naravnim zdravilom z zaščitnim imenom Remifemin® v tabletkah po 20 mg.

Raziskava Liskeja in sod. je potrdila najboljši učinek zdravila pri standardiziranem odmerku zdravila Remifemin® 40 mg/dan.¹⁸

Med kakovostnimi, s placebom kontroliranimi, randomiziranimi raziskavami, ki ugotavljajo učinkovitost CR pri odpravljanju klimakteričnih težav, dve raziskavi nista potrdili njene učinkovitosti, ostale raziskave

pa so dokazale delno ali superiorno učinkovitost CR v primerjavi s placebom. Ena raziskava je bila izvedena na bolnicah s karcinomom dojke in je pokazala izboljšanje pri odpravi znojjenja, ni pa bilo učinka pri odpravi vročinskih valov.²³

Raziskava HALT²⁴ in raziskava Počkaja s sodelavci^{25, 26} nista potrdili učinkovitosti CR pri lajšanju klimakteričnih težav. Učinkovitost CR zgolj pri hudih klimakteričnih težavah pa so potrdili izsledki raziskave Freikleinerja s sodelavci.²⁷

Raziskave, ki so potrdile učinkovitost CR

Stoll je ugotovil primerljiv ugoden učinek CR pri odpravi klimakteričnih težav s HNZ in superiorno učinek v primerjavi s placebom.¹⁵ V raziskavo, ki je trajala 3 mesece, je vključil 80 žensk s klimakteričnimi težavami, tri paralelne skupine (CR, konjugiran konjski estrogen, placebo). Ugotavljali so spremembe Kuppermanovega indeksa, Hamiltonove lestvice anksioznosti in status vaginalnega epitelijskega tkiva. Ugotovili so, da je CR statistično pomembno izboljšala vse opazovane parametre v primerjavi s placebom (stopnja soglasja 1b).

Osmers in sod. so v največji randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi s 304 vključenimi pacientkami potrdili učinkovito in varno uporabo CR.²⁸ Potrdili so statistično pomembno večjo učinkovitost CR pri odpravljanju klimakteričnih težav v primerjavi s placebom. Najboljši učinek CR so dokazali pri odpravljanju vročinskih valov, največ pa so pridobile ženske v zgodnji menopavzi (stopnja soglasja 1b).

Uebelhack in sod. so dokazali superiorno učinek CR v kombinaciji z naravnim pripravkom šentjanževke (St. John wort-Hypericum perforatum) pri odpravljanju klimakteričnih težav v primerjavi s placebom.²⁹ Ugotovili so, da je fiksna kombinacija CR in pripravka šentjanževke v primerjavi s placebom učinkovitejša pri odpravljanju klimakteričnih težav (stopnja soglasja 1b).

Bai in sod. so dokazali učinkovitost naravnega zdravila Remifemin® v primerjavi z aktivno substanco tibolonom med kitajskimi ženskami s klimakteričnimi težavami.³⁰ Raziskava je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, kontrolirana z dvema skupinama (CR 40 mg/dan oziroma tibolon 2,5 mg/dan), trajala je 5 mesecev, vključenih je bilo 244 menopavznih žensk v starosti od 40-60 let, s Kuppermanovim menopavznim indeksom (KMI) > ali = 15. Ugotavljali so učinkovitost zdravljenja na izboljšanje klimakteričnih težav in varnost zdravljenja z beleženjem neželenih učinkov. Učinkovitost CR (Remifemin®) se je pri zdravljenju klimakteričnih težav izkazala tako dobro kot tibolon, celo pri zdravljenju zmernih in hudih simptomov, glede varnostnega profila pa se je CR v primerjavi s tibolonom izkazala kot varnejša, saj je povzročila manj neželenih učinkov in je bila s strani bolnic bolj sprejeta (stopnja soglasja 1b).

Vpliv CR na dojke

Pri dolgotrajni uporabi HNZ opisujejo večjo incidenco karcinoma (CA) dojke. Eden od dejavnikov tvega

nja je povečana proliferacija celic dojk. Tudi povečana mamografska gostota dojk je povezana s tveganjem za nastanek CA dojke. Mnogi raziskovalci so se osredotočili na učinke naravnega zdravila CR.

Predklinične raziskave so pokazale, da CR ne povečuje proliferacije celic dojke niti apoptoze.^{31,32} Številne in vivo raziskave so pokazale odsotnost stimulacije rasti estrogensko odvisnih tumorjev dojke,³³ kar je raziskovalce navedlo na predpostavko, da bi bila uporaba CR varna tudi pri bolnicah s prebolelim CA dojke.³⁴

Izsledki kliničnih raziskav res kažejo, da CR ne vpliva na mamografsko gostoto dojk ali proliferacijo celic dojk,³⁵ Rebbeck in sodelavci pa so v retrospektivni raziskavi »case-control« posameznih primerov ugotovili, da uporaba CR statistično značilno ščiti dojke proti karcinomu.³⁶ Varno uporabo CR je pokazala tudi velika observacijska, retrospektivna kohortna raziskava pri 18.861 bolnicah po prebolelem CA dojke, pri katerih so avtorji podali zaključek, da CR ne povečuje tveganja za ponovitev CA dojke, celo ne med bolnicami s tumorji, odvisnimi od estrogena³⁷ (stopnja soglasja 3).

Varnost CR

Izsledki predkliničnih in kliničnih raziskav so potrdili, da bolnice lahko naravno zdravilo CR varno uporabljajo.

Sistematični pregled kliničnih raziskav ne opisuje resnih neželenih učinkov, poročila vzpostavljenih sistemov spontanega poročanja neželenih učinkov s strani Svetovne zdravstvene organizacije in drugih ustreznih zdravstvenih organov pa kažejo, da so neželeni učinki pri uporabi CR redki, blagi in prehodni. Želodčno-črevesne težave in kožne reakcije so najpogostejše. V sistemu spontanega poročanja neželenih učinkov je tudi nekaj resnih neželenih učinkov, bolezni jeter in obtočil, vendar vzročna povezava z uporabo CR ni potrjena.^{38,39}

Ni podatkov o interakcij z drugimi zdravili, sočasna uporaba CR pa bi lahko zmanjšala učinkovitost cisplatina. Rezultati in vitro raziskave namreč kažejo, da CR blago ščiti celice mišjega tumorja dojke pred cisplatinom.⁴⁰

Zaključki in komentar

Glede na hierarhijo dokazov ugotavljamo, da ima najvišjo stopnjo soglasja med naravnimi pripravki za lajšanje klimakteričnih težav naravno zdravilo CR (stopnja soglasja 1a, 1b), sledijo prehranska dopolnila iz soje (stopnja soglasja 1b) s poudarjenim ugodnim učinkom na zniževanje serumskih lipidov (stopnja soglasja 1a).

Naravno zdravilo CR bi bilo lahko primerno za lajšanje klimakteričnih težav pri ženskah po CA dojke, saj raziskave na živalih kažejo protitumorsko delovanje CR, varno uporabo CR pa so pokazali tudi izsledki retrospektivnih, observacijskih in raziskav »case-control«, a je njihova stopnja soglasja nizka (stopnja soglasja 3).

Po vzoru nekaterih menopavznih društev drugod po svetu bi lahko tudi pri nas ženskam z blagimi klimakteričnimi simptomi najprej priporočali spremembo življenjskega sloga in sočasno uporabo naravnega zdravila CR ali prehranskih dopolnil s sojinimi izoflavoni. Predpisovanje HNZ naj ostane standard za zdravljenje zmernih in hudih klimakteričnih težav.⁴¹

Literatura

1. Menon U, Burnell M, Sharma A, et al. Decline in use of hormone therapy among postmenopausal women in the United Kingdom Menopause. *Menopause* 2007; 14: 462-7.
2. Kelly JP, et al. Use of postmenopausal hormone therapy since the Womens' Health Initiative findings. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 837-42.
3. Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med*. 2005; 118: 98-108.
4. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. UL RS, št. 82/2003.
5. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
6. Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. *J Womens Health* 2005; 14: 634-49.
7. Khaodhiar L, Ricciotti HA, Li L, Pan W, Schickel M, Zhou J, Blackburn GL. Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause* 2008; 15: 125-32.
8. Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 2007; 58: 249-58.
9. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 397-408.
10. Taku K, Umegaki K, Sato Y, et al. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1148-56.
11. Hoie LH, Guldstrand M, Sjöholm A, Graubaus HJ, Gruenwald J, Zunft HJ, Lueder W. Cholesterol-lowering effects of a new isolated soy protein with high levels of nondenatured protein in hypercholesterolemic patients. *Adv Ther* 2007; 24: 439-47.
12. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 824-36.
13. Booth NL, Piersen CE, Banuvar S, Geller SE, Shulman LP, Farnsworth NR. Clinical studies of red clover (*Trifolium pratense*) dietary supplements in menopause: a literature review. *Menopause* 2006; 13: 251-64.
14. Liske E, Wustenberg P. Therapy of climacteric complaints with *Cimicifuga racemosa*: a herbal medicine with clinically proven evidence. *Menopause* 1998; 5: 250.
15. Borrelli F, Ernst E. *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 235-41.
16. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al. German Commission E Monographs. Therapeutic monographs on medicinal plants for human use. Austin: American Botanical Council; 1988.
17. Burdette JE, Liu J, Chen SN, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 5661-70.
18. Liske E, Hanggi W, Henneicke von Zepelin H, et al. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *Women's Health & Gender Based Medicine* 2002; 11: 163-74.
19. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K. 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* 2008; 15: 51-8.
20. Spangler L, Newton KM, Grothaus LC, Reed SD, Ehrlich K, LaCroix AZ. The effects of black cohosh therapies on lipids, fibrinogen, glucose and insulin. *Maturitas* 2007; 57: 195-204.

21. World Health Organisation. *Rizoma cimicifuga racemosa*. WHO monographs on selected medicinal plants, Vol 2. Geneva: WHO; 2002.
22. Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH. Clinical and endocrinologic examinations about therapy of climacteric Symptoms following hysterectomy with remaining ovaries. *Zentralbl Gynakol* 1988; 110: 611-8.
23. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2739-45.
24. Newton KM, Reed SD, La Croix AZ, et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 869-79.
25. Pockaj B, Loprinzi C, Sloan J, et al. Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women. *Cancer Invest* 2004; 22: 515-21.
26. Počkaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CI, et al. Phase III double blind, randomised, placebo controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial NO1CC1. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2836-41.
27. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer Ch, Birkhäuser M. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005; 51: 397-404.
28. Osmers R, et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1074-83.
29. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Bush R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St.John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 247-55.
30. Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomised, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas* 2007; 58: 31-41.
31. Einbond LS, Shimizu M, Xiao D, et al. Growth inhibitory activity of extracts and purified components of black cohosh on human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83: 221-31.
32. Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, Reichling J, Saller R. *Cimicifuga racemosa* extract inhibits proliferation of estrogen receptor-positive and negative human breast carcinoma cell lines by induction of apoptosis. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 84: 151-60.
33. Freudenstein J, Dasenbrock C, Nislein T. Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract. *Cancer Res* 2002; 62: 3448-52.
34. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 1-10.
35. Hirschberg AL, Edlund M, Svane G, et al. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14: 89-96.
36. Rebeck T, Troxel A, Norman S, et al. A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1523-28.
37. Henneicke-von Zepelin, et al. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2007; 45: 143-54.
38. Huntley A. The safety of black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*). *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 615-23.
39. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause* 2003; 10: 58-64.
40. Hudson T. Women's health update: black cohosh-concerns and controversies. *Altern Complement Ther* 2007; 102-6.
41. Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11-33.

Prispelo 2008-09-09, sprejeto 2008-10-14