

# A Cimicifuga racemosa a változókori tünetek enyhítésére, hatékonyság és biztonságosság az evidenciák tükrében

Jakab Attila dr.

Debreceni Egyetem ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen  
(Igazgató: Dr. Póka Róbert, egyetemi tanár)

Az elmúlt évtizedek ellentmondásos szakmai vitájának köszönhetően a menopauzális hormonpótlás visszaszorult a változókori vazomotor-tünetek kezelésében, ezzel egyidőben a komplementer kezelések térhódításának lehettünk tanúi. A könnyen hozzáférhető gyógynövénykivonatok régóta használatosak a klimakteriális panaszok enyhítésére, de a megfelelő minőségű tudományos bizonyítékok és a meggyőző szakmai támogatás a legtöbb esetben hiányoznak. Közleményünkben az egyik legelterjedtebben használt gyógynövényvel, a Cimicifuga racemosával kapcsolatos tudományos ismereteket foglaljuk össze. A számos Cimicifuga racemosa-kivonatot tartalmazó készítmény hatásossága, biztonságossága és evidencia szintje tekintetében jelentősek a különbségek, melyek közül az iCR-rel (izopropanolos Cimicifuga racemosa) kapcsolatos klinikai bizonyítékok bizonyultak meggyőzőnek mind betegszám, mind evidenciák szintjét illetően.

*Kulcsszavak: menopauzális komplementer terápia, gyógynövénykivonat, Cimicifuga racemosa*

## **Cimicifuga racemosa for the treatment of menopausal symptoms in reflection of evidences regarding efficacy and safety**

In parallel with the conflicting professional debates of the past two decades, the use of menopausal hormone therapy has decreased worldwide in practice, while the complementer therapies have gained wider round. The easily accessible herbal extracts have been used for long before to treat climacteric symptoms, however, robust evidences are still lacking at certain preparations. In this review, we attempt to collect and present the scientific evidences in relation to the most widely used herbal extract, Cimicifuga racemosa. There are significant differences among the efficacy, safety and evidence-level of the many preparations containing Cimicifuga racemosa extract, from which the clinical evidences regarding iCR-extract (isopropanolic Cimicifuga racemosa) have proved to be convincing both in terms of patient number and evidence level.

*Keywords: menopausal complementer therapy, herbal extract, Cimicifuga racemosa*

A változókori éveiben a nők többsége, 70-80%-a tapasztalja a hormonális átmenet kellemetlen, sokszor az életminőséget is befolyásoló klimakteriális tüneteit, amelyek hátterében az ösztrogénszint csökkenésével egyidejűleg fellépő vazomotor-reakciók állnak. Ma már nincs szakmai vita azt illetően, hogy a vazomotor-tünetek (VMS) és a tartós ösztrogénhiány hosszú távú következményeinek (oszteoporózis, kardiovaszkuláris események emelkedett kockázata) egyaránt hatékony kezelése csak a menopauzális hormonpótló-kezeléssel (MHT vagy HRT) érhető el, amely szakszerűen egyénre

szabott választás esetén biztonságos is. A Women's Health Initiative (WHI) tanulmány korai eredményei 2002-es téves interpretációjának következtében, az azóta napvilágot látott számos cáfolat és reanalízis ellenére, az elmúlt másfél évtizedben világszerte mégis az ellenzők kerültek túlsúlyba. A nem kellően mérlegelt HRT-ellenes szakmai és laikus tendencia egyre nagyobb teret engedett a komplementer kezeléseknél (pl. fitoösztrogének, és más növényi kivonatok), amelyek használata sokszor nélkülözötte és többségében ma is nélkülözi a megfelelő szakmai és tudományos támogatást. Ugyanakkor

kétségtelen, hogy pácienseink nem elhanyagolható hányada előnyös határról számol be ezen készítmények használatát követően.

A Cimicifuga racemosa (CR, poloskavész, Black cohosh) Észak-Amerikában és Európában honos élő növény, amelyet az amerikai őslakosok tradicionálisan női frissítőszerként, egészségmegőrzőként, reumára és kígyómarásra használtak. A modern orvostudomány figyelmét is felkeltette, és a XX. század második felében el is kezdődtek a menopauzális tünetekre való enyhítő hatással kapcsolatos vizsgálatok.

Levelezési cím:

E-mail: ja@med.unideb.hu

A CR gyökértörzsét a kapcsolódó gyökerekkel együtt ősszel, a termés beérését követően takarítják be, majd friss vagy szárított formában dolgozzák fel. A gyökértörzs cikloartenol típusú triterpén glikozidokat és fenilpropanoidokat tartalmaz, valamint egyéb ismert vegyületeket (alkaloidok, szerotonin, keményítő, zsírsavak, rezin és tannin). A korábban feltételezett izoflavonok jelenléte nem igazolt egységesen.

Jóllehet, az elmúlt két évtizedben számos közlés jelent meg a CR-készítmények menopauzális tünetekre kifejtett hatásosságát és a biztonságosságát illetően, a gyakorlat számára mindeddig nehezen lehetett konzisztens következtetést levonni a készítmények eltérő összetétele, farmakológiai minősége és a heterogén indikációs terület miatt.

A CR-rel kapcsolatos korábbi klinikai közleményekben szereplő CR-extraktumok heterogenitása lehet felelős az inkonzisztens adatokért, és a joggal kritizált következtetésekért [1]. Az ellentmondásokat egy, az evidenciákat középpontba helyező, áttekintő közlemény [2] igyekezett tisztázni, mely a 2000–2012 között angol és német nyelven megjelent, metodikai szempontból kellő minőségű randomizált/kontrollált, nyílt/kontrollált, esetkontroll- és epidemiológiai kohorsz-tanulmányokat, illetve ezek metaanalíziseit elemezte. A klimakteriális panaszokra való hatásosság igazolásához elengedhetetlenek a placebokontrollált vizsgálatok, ugyanakkor más készítményekkel (pl. hormonkészítmények, tibolon, fluoxetin, szerotonin-reuptake-gátlók, különböző CR-dózisok és összetett készítmények stb.) való összehasonlítások alapját a CR-monopreparátumokkal szemben végzett összehasonlító kontrollált tanulmányok képezték. A beteg szempontjából releváns végpontok közül a neurovegetatív és pszichés klimakteriális tünetek, a nemkívánatos események előfordulása és gyakorisága, az emlő-/méhestrák előfordulása és laboratóriumi adatok (gonadotropinok, petefészekhormonok és májfunkció) lettek figyelembe véve. Ami a szimptomatológiát illeti, a besorolt tanulmányok különböző validált kérdő-

íveket (Kupperman Menopause Index/KMI, Menopause Rating Scale/MRS, Hamilton Depression Scale/HDS) alkalmaztak. Hatásosság szempontjából 19/105, biztonságosság szempontjából 50/342 vizsgálatot tudtak figyelembe venni. Az elemzés kiemelt figyelmet fordított a különböző CR-extraktumokra és az indikációs területre. A részletes elemzés eredménye az alábbiakban foglalható össze.

## A CR hatásossága

A vizsgálatokban szereplő összes regisztrált, CR-tartalmú készítmény valamilyen mértékben hatásosnak mutatkozott a klimakteriális tünetekre, különös tekintettel az izopropanolos mono-kivonatra (iCR), illetve a közösleges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*, St. John's wort) való kombinációra. Az USA-ban forgalmazott, nem regisztrált készítményekkel kapcsolatosan nem igazolható hatásosság. Az látszik, hogy csak a regisztrált készítmények hatása megalapozott. Az 1956-ban Németországban bevezetett izopropanolos CR-készítmény hatását a neurovegetatív tünetekre mind a korai (nem GCP-elvárás szerinti), mind a későbbi (GCP-elvárás szerinti) tanulmányok egyaránt igazolták. Ugyanakkor a CR etanolos kivonatával kapcsolatos vizsgálatok eredményei eltérőek.

## A CR izopropanolos kivonatával (iCR) kapcsolatos ismeretek

Az iCR hatásosságát négy randomizált kontrollált vizsgálat 1B-szintű evidenciákkal (Oxford Level of Evidence, LOE) támasztotta alá [3, 4, 5, 6]. A leghatásosabbnak a menopauzális átmenet éveiben jelentkező vazomotor-tünetekre (vasomotor menopausal symptoms, VMS) bizonyult, de a nyugtalanságra és depresszióra is az alacsony dózisú transzdermális hormonpótló vagy orális tibolon kezeléssel azonos értékű hatást közöltek. A kezelés első 3 hónapja után a Kupperman Menopauza Index alapján is mérhető

volt a javulás, a kedvező választ adók aránya 71-80%-os volt. A VMS-en túl, a perimenopauza és a korai menopauza éveiben a pszichés tünetek (idegesség, ingerlékenység, feszültség, kimerültség és depresszív hangulat) ugyancsak jellemzőek. Ezekre a tünetekre a korábbi kontrollált tanulmányokban a CR az orbáncfűvel való kombinációban bizonyult kifejezetten hatásosnak, szemben a CR-monoterápiával, amelyet egy későbbi randomizált vizsgálat is megerősített [7]. Figyelembe véve a fenti vizsgálatok Level-1 evidencia szintjét, a megfogalmazott állítások alapján az iCR-készítményekkel kapcsolatosan Grade „A” szintű ajánlások fogalmazhatók meg.

## A CR etanolos kivonatával kapcsolatos ismeretek

Egy kis esetszámú randomizált, kontrollált vizsgálat kapcsán kimutatható volt a vazomotor-tünetekre kifejtett kedvező hatás, de a Menopauza Rating Scale-lel (MRS) végzett, szintén kis esetszámú vizsgálat nem támasztotta alá statisztikailag meggyőző módon a kedvező pszichés komponenst [8]. Egy nagyobb esetszámú, nem kontrollált vizsgálat, mely az endometrium-biztonságot vizsgálta és igazolta, szintén MRS-javulást mért 4 heti kezelés után [9]. A konzisztensen Level-2 szintű evidenciákkal Grade „B” ajánlások fogalmazhatók meg.

## További, regisztrált CR-extraktumokkal kapcsolatos ismeretek

Négy további készítmény randomizált vizsgálatok (3 mono CR és 1 orbáncfű-kombináció) szintén igazolható volt a kedvező VMS-hatás 3 hónap kezelés után, a placebóval szemben (Kuppermann Menopauza Index). A hatás dóziszfüggőnek is bizonyult, de egyértelműen csak erősebb panaszok esetén érvényesült, és fluoxetinnel szemben sem volt igazolható az előnyösebb volta. Egyedül az orbáncfűvel kombinált CR-extraktum mutatott

meggyőző hatást egy randomizálás során [10].

## Általános biztonsággal kapcsolatos ismeretek

A tanulmányok egybehangzóan igazolják a CR-készítmények jó tolerálhatóságát és biztonságosságát. A Herbal Medicinal Product Committee (HMPC) által listázott lehetséges általános mellékhatásokon (EMA-HMPC 2011) [11] túl egyetlen további mellékhatás, illetve gyógyszer-interakció sem igazolódott.

## Az ösztrogénérzékeny szövetekre vonatkozó biztonsággal kapcsolatos ismeretek

A korábbi közlésekkel ellentétben, a jó minőségű tanulmányok összessége egyöntetűen támasztja alá, hogy nincs valós alapja a CR ösztrogénhatásától való félelemnek, sem az uterus, sem az emlő vonatkozásában. Mindezek alapján, jelen ismereteink szerint, a klimakteriális panaszok olyan nők esetében is biztonságosan enyhíthetők CR-készítménnyel, akiknél emlőrák szerepel az előzményben.

## A májműködésre vonatkozó biztonsággal kapcsolatos ismeretek

A májfunkcióra kifejtett hatással kapcsolatos meggyőző evidencia az iCR-rel végzett randomizált vizsgálatokból áll rendelkezésünkre. Ezek egyike sem talált a májműködésre kifejtett negatív hatást iCR alkalmazása során 3 hónapi kezelés után, és ez a kedvező megfigyelés emelt dózis vagy megnövelt kezelési időtartam esetén is érvényesnek bizonyult. A táplálékkiegészítőként ér-

tékesített, de nem regisztrált és nem ellenőrzött, bizonytalan összetételű termékekkel kapcsolatosan sporadikusan jelentett hepatotoxikus epizódok nem extrapolálhatók azokra az ellenőrzött termékekre, melyekkel a jelen összefoglaló foglalkozik.

## A kivonat-specifikus különbségekre és biztonságosságra vonatkozó ismeretek

Napjainkig egyedül a mono-iCR extraktummal, illetve az iCR-orbáncfű kombinációval kapcsolatosan rendelkezünk olyan 21 hónapos biztonságossági adatokkal, amelyek megfelelnek az EU érvényben lévő előírásainak (EU guideline ICH-EI, CPMP/ICH/375/95), amelyek a hosszú távú alkalmazás alapját képezhetik. Az ezzel kapcsolatos 17 randomizált tanulmány nemcsak a hatásosság kérdésében, de a biztonságot illetően is LOE 1a evidenciát szolgáltat, amely biztonságos alapja a Grade „A” típusú ajánlásnak. Ezzel szemben, az etanolos CR-extraktumok biztonságossága a publikációk alapján LOE 2b-szintű (Grade „B” ajánlás).

## Következtetések

A menopauzális medicina eszköztárában hosszú évek óta helye van a kiegészítő kezeléseknek, amelyek kisebb-nagyobb mértékben hatásosak vazomotor-tünetekre. Vitathatatlan, hogy a betegek jelentős része még megfelelő információ birtokában is inkább a „hormonmentes” megoldást igényli. A komplementer készítmények szaporodó sokaságának birtokában azonban nem mindig egyszerű jó tanácsot adni, és a jó minőségű vizsgálatok legtöbbször hiányoznak. Az individuális terápiás döntésekhez ideális esetben konzisztens evidenciá-

kon alapuló háttér ad biztonságot. Az iCR-kivonat és az etanolos CR-kivonat hatásosságát és biztonságosságát egyöntetűen demonstrálták az elmúlt két évtized vizsgálatai, de pillanatnyilag az iCR-rel kapcsolatosan mind betegszám tekintetében (több mint 11 000 páciens), mind az evidenciák szintjét illetően robusztusabbak a bizonyítékok és ezt a klinikai gyakorlatban is szem előtt kell tartani.

## IRODALOM

1. Leach MJ, Moore V. Black cohosh, (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (9): ID CD007244.
2. Beer AM, Neff A. Differentiated Evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric symptoms. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013; ID 860602.
3. Osmer R, Friedle M, Liske E, et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. Obstet Gynecol 2005; 105: 1074–1083.
4. Bai W, Zepelin HHH, Wang S, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. Maturitas 2007; 58(1): 31–41.
5. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, et al. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. Gynaecol Endocrinol 2005; 20(1): 30–35.
6. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, et al. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. Obstet Gynecol 2006; 107: 247–255.
7. Briesse V, Stammwitz M, Friede M, Zepelin HHH. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment – results of a large-scale, controlled, observational study. Maturitas 2007; 57: 405–414.
8. Wuttke W, Raus K, Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO1055 on climacteric complaints: a double-blind, placebo- and conjugated estrogens controlled trial. Maturitas 2006; 55: 583–591.
9. Raus K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof on endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. Menopause 2006; 13: 678–691.
10. Kaiser WD, Martin R, Schellenberg R et al. *Cimicifuga-racemosa* Extract Ze 450 bei Wechseljahrsbeschwerden. Ars Medici 2008; 17: 771–774.
11. EMA European Medicine Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community Herbal mono-graph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt, rhizome. EMA/HMPC/660717/2007 corr., 2001.