

Префемін

екстракт прутняка звичайного Ze 440
20 мг

ПМС, ПМДС

- ✓ Передменструальний синдром¹⁻⁴
- ✓ Поліменорея, олігоменорея, аменорея та інші порушення менструального циклу⁵
- ✓ Дисменорея, гіперменорея та дисфункціональні кровотечі⁵
- ✓ Оптимальне дозування, рекомендоване ЕМА⁶
- ✓ Добре переноситься при довготривалому використанні¹⁻⁴



КОМПЛЕКСНА НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Сімідона

екстракт циміцифуги Ze 450
6,5 мг/13 мг

Патологічний клімакс

- ✓ Вазомоторні, психоемоційні та вегетативні порушення при клімаксі^{7,8}
- ✓ Індивідуальне дозування в залежності від важкості симптомів^{7,8}
- ✓ Унікально високе дозування екстракту
- ✓ Ефективна та безпечна альтернатива ЗГТ^{7,9,10}
- ✓ Рекомендований для довготривалого використання та добре переноситься^{7,8}



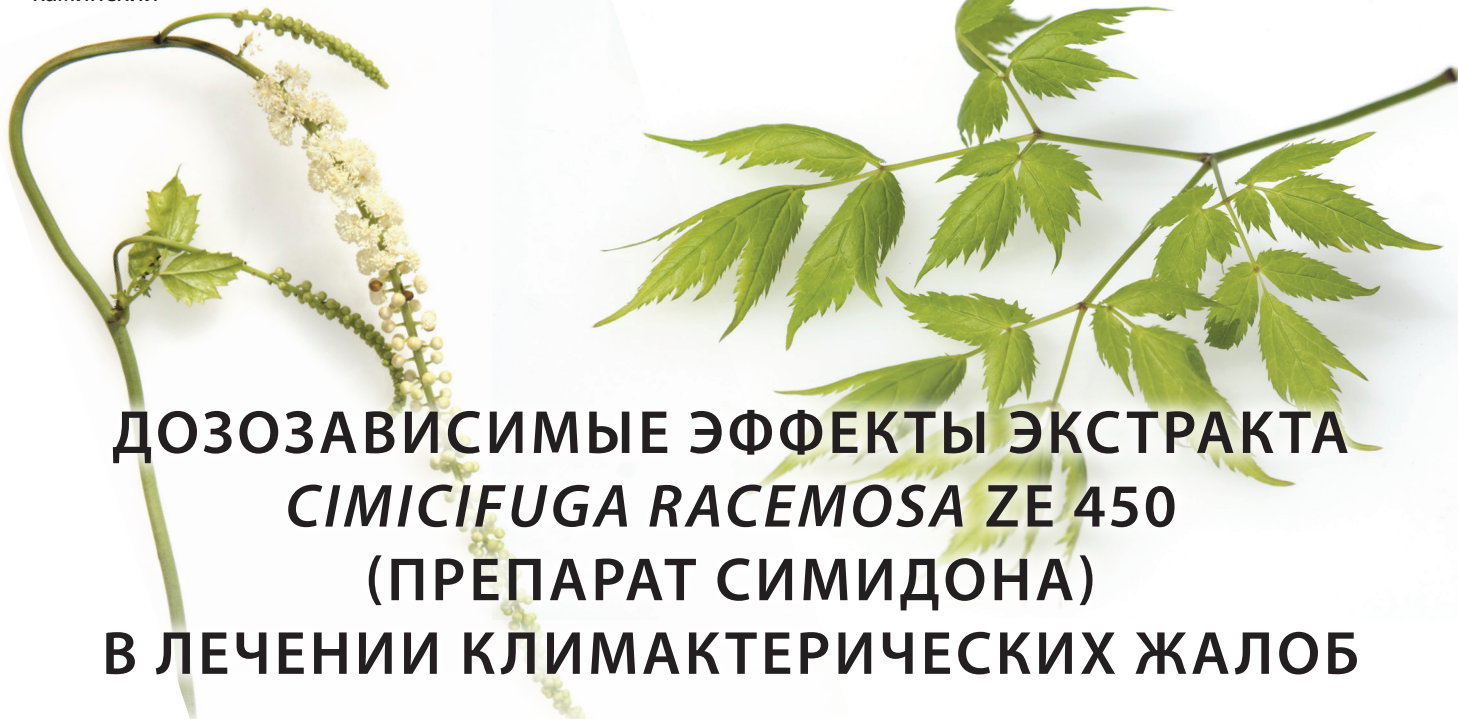
Витяг із інструкції для медичного застосування Префемін, Фармакологічні властивості: Препарат є рослинним лікарським засобом для лікування передменструального синдрому та порушень менструального циклу. Показання: Передменструальний синдром (психологічна лабільність, головний біль або мігрень, запор, мастодіянія (припухлість молочних залоз), яка часто супроводжується болем (масталгія), спазми та біль у животі та інші), Порушення менструального циклу, Протипоказання: Підвищена чутливість до складів прутняка звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату, Особливості застосування: Плідні прутняки звичайного можуть чинити позитивний вплив на жіночу фертильність шляхом регулювання менструального циклу, Спосіб застосування та дози: Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день, Таблетки, вкриті оболонкою, слід ковтати, не розжовуючи, з достатньою кількістю води, Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на період менструації. Навіть після покращання стану слід продовжити лікування ще протягом кількох тижнів, Якщо симптоми не минають після прийому препарату протягом 3 місяців, слід звернутися за консультацією до лікаря, Повна інформація про лікарський засіб міститься у інструкції для медичного застосування, Р.П. № UA / 14671/01/01 від 25.09.2015 р. Витяг із інструкції для медичного застосування Сімідона уно/форте, Фармакологічні властивості: Застосування препарату сприяє послабленню або повному зникненню симптомів недуги у преімактеричний та імактеричний періоди, Сімідона уно/форте також виявляє седативні властивості та позитивно впливає на вегетативну нервову систему і психічний статус, Показання для застосування: Вегетативно-судинні та психічні розлади в періоді премопаузи, менопаузи і постменопаузи, такі як приливи, підвищена пітливість, порушення сну, нервозність, депресивний емоційний стан (імактеричний синдром), Протипоказання: Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату, Естрогенозалежні пухлини, Не слід застосовувати Сімідона уно/форте при вагітності та у період годування груддю, Спосіб застосування та дози: Якщо лікар не призначив інше, препарат приймають по 1 таблетці один раз на день, бажано в один і той самий час (ввечері), Таблетки слід ковтати не розжовуючи і запивати достатньою кількістю рідини, Не слід приймати подвійну дозу, якщо Ви пропустили один прийом, Терапевтичний ефект настає поступово і проявляється приблизно через 2 тижні від початку прийому препарату, Мінімальна тривалість прийому 6 тижнів, Не слід застосовувати препарат понад 6 місяців без консультації лікаря, Повна інформація про лікарський засіб міститься у інструкції для медичного застосування, Р.П. № UA / 14581/01/01 та UA / 14582/01/01 від 20.08.2015 р.

¹ Schellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study, BMJ 322(7279):134-137. ² Schellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome, Phytomedicine 19(14):1325-31. ³ Falch B S et al. (2003) Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS), Eine Therapiebeobachtung mit dem Vitex agnus-castus-Extrakt Ze 440, Schweizerische Medizinische Zeitschrift für Phytotherapie. ⁴ Berger D (2000) Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS), Arch Gynecol Obstet 264:150-153. ⁵ Eltboogen R (2015) Vitex agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities, Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 25 (2): 10-15. ⁶ Community herbal monograph on Vitex agnus-castus L., fructus EMA (Европейська агенція по медичним препаратам)/HMPC/144006/2009. ⁷ Schellenberg R et al. (2013) Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study, Evidence-based complementary and alternative medicine Epub 2012 Dec 23. ⁸ Lopatka et al. (2007) Die Traubensberkeze in der Behandlung menopausaler Beschwerden= Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimifemlin/uno, Medizin für die Frau, Journal für Menopause 02/2007. ⁹ Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism, 16(5):214-221. ¹⁰ Garcia-Hernandez M (2007) The growth inhibitory activity of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent pathways, Planta medica, 72(4):317-323.

Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування, Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Амакса Україна
04073, Україна, Київ, пр. Московський, 28-А
тел.: +380 44 580 1010
www.amaxa.ua

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH



ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКТА *CIMICIFUGA RACEMOSA* ZE 450 (ПРЕПАРАТ СИМИДОНА) В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ ЖАЛОБ

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*

RUEDIGER SCHELLENBERG

Институт здравоохранения и науки,
Хюттенберг, Германия

REINHARD SALLER

Институт комплементарной
медицины, Университетская
клиника Цюриха, Швейцария

LORENZO HESS

компания программного
обеспечения Brunner & Hess,
Цюрих, Швейцария

JORG MELZER

Институт комплементарной
медицины, Клиника психиатрии
и психотерапии Университетской
клиники Цюриха, Швейцария

CHRISTIAN ZIMMERMANN

фармацевтическая компания
Max Zeller Söhne AG,
Романсхорн, Швейцария

JUERGEN DREWE

фармацевтическая компания
Max Zeller Söhne AG,
Романсхорн, Швейцария

CATHERINE ZAHNER

фармацевтическая компания
Max Zeller Söhne AG,
Романсхорн, Швейцария

ВВЕДЕНИЕ

С одной стороны, менопауза является нормальным биологическим процессом, свидетельствующим о переходе зрелых женщин от репродуктивной к пострепродуктивной фазе жизни. С другой стороны, глубокие физиологические изменения в пери- и постменопаузальном периоде могут обусловить появление жалоб. Менопаузальные изменения могут привести к вазомоторным (например, приливы, потливость), психологическим и/или вегетативным (бессонница, нервозность/раздражительность, депрессивное состояние, сердцебиения и пр.), соматическим (боли в суставах и т. д.), урогенитальным и/или симптомам, касающимся сексуальной сферы (к примеру, изменения либидо, диспареуния, сухость влагалища). Симптомы различаются по частоте и тяжести, связаны с образом жизни, демографическими условиями, социально-культурными обстоятельствами и хорошо изучены [1–3]. Сильные приливы и ночная потливость являются основными проявлениями и имеют различную распространенность – от 24 до 93% [3–6]. Тем не менее, приливы и потливость во взаимосвязи с другими нейropsychологическими проявлениями вероятно снижают качество жизни женщин с симптомами менопаузы [7, 8].

Хотя роль эстрогена является основной в развитии менопаузы и подтверждается клиническими эффектами эстрогена и эстроген-

прогестиновой терапии [9, 10], но механизмы, приводящие к развитию приливов, изучены не полностью [11]. С тех пор как крупные эпидемиологические исследования с долгосрочным применением заместительной гормональной терапии (ЗГТ), такие как Инициатива во имя здоровья женщин (Women's Health Initiative) и Исследование миллиона женщин (Million Women Study) [12–15] показали небольшой, но достоверно повышенный риск развития инвазивного рака молочной железы, растет интерес к негормональной терапии пациенток с климактерическими симптомами.

Cimicifuga racemosa L. (синоним *Actaea racemosa* L., клопогон кистевидный) является многолетним лекарственным растением, произрастающим в Северной Америке, где применяется в течение многих столетий в местной медицине для лечения различных недугов. Сегодня единственными принятыми показаниями к его использованию являются связанные с менопаузой невроvegetативный и эмоциональный симптомы. Экстракты *Cimicifuga racemosa* (CR) описаны в 2003 году в монографии Европейского научного сотрудничества в фитотерапии (European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP) в качестве фармакологически активного лечения климактерических симптомов [16], а также в 2010 году в общей монографии растений Комитета по лекарственным средствам растительного происхождения Европейского агентства лекарственных средств (Committee on Herbal Medicinal Products of the European Medicines Agency) [17].

* Оригинал статьи опубликован в журнале Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (2012): 260301. DOI: 10.1155/2012/260301

В этих работах представлен хорошо обоснованный статус применения CR, однако точный механизм его действия является спорным. Некоторые исследования предполагают, что CR не обладает эстрогенным эффектом, в то же время другие указывают на наличие эффекта селективной модуляции эстрогена в некоторых тканях, например, костной [18–20]. Кроме того, свойство связывать серотонин в головном мозге вносит вклад в механизм действия CR [21, 22]. Если CR действительно не обладает выраженным эстрогенным влиянием, это положительно повлияет на климактерические вазомоторные и психиатрические симптомы без негативного воздействия в отношении развития рака молочной железы или матки и увеличения сердечно-сосудистого риска.

Рандомизированные контролируемые клинические исследования показали клинически существенные эффекты экстрактов CR [20, 23–26], но эти результаты не согласовались в систематических обзорах [27–29]. Сопоставить результаты исследований сложно из-за различий в дозировке, оцениваемых исходов, оценочных шкал и применения разных экстрактов CR [30]. Тем не менее, выполненный мета-анализ показал эффективность экстрактов CR в терапии вазомоторных симптомов, однако авторы указывают на неоднородность исследований [31].

Дозозависимые эффекты изопропанолового водного экстракта CR ранее были исследованы E. Liske и др. [25]. Несмотря на отсутствие в этом исследовании группы плацебо или активного контроля лечения, при приеме как низкой, так и высокой дозы климактерические симптомы уменьшились по сравнению с исходными значениями, и различия между режимами терапии по показателю менопаузального индекса Куппермана (МИК) выявлены не были [32]. Поэтому в настоящем исследовании в группах лечения и плацебо сравнивали дозозависимое воздействие экстракта CR Ze 450 на климактерические симптомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельно-групповое исследование были включены 180 амбулаторных пациенток с климактерическими жалобами. Исследование проводилось в четырех клиниках с 19 марта 2002 по 23 июля 2003 г. Пациентки были рандомизированы на получение 13,0 мг Ze 450, 6,5 мг Ze 450 или плацебо в течение 12 недель.

Этика

Перед началом протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Медицинской ассоциации (Ethics Committee of the Medical Association, Франкфурт, Германия) и Федеральным институтом лекарственных средств и медицинских изделий Германии (German Federal Institute for Drugs and Medical Devices). Проведение исследования соответствовало Руководству по надлежащей клинической практике, утвержденному Международной конференцией по гармонизации (International Conference on Harmonisation) и Хельсинкской декларацией. От всех пациенток до скрининга/первоначального визита было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Основные критерии включения/исключения

В исследование были включены женщины от 40 лет и старше, страдающие климактерическим синдромом с нейровегетативными компонентами, со стабильным течением по данным анамнеза на протяжении последних 2 недель, которые были проконсультированы врачом по поводу лечения симптомов. Диагноз климактерического синдрома был подтвержден врачом по шкале климакса (Climax Score) согласно M. Metka и F.X. Fischl, которая включает в себя нейровегетативные, психические симптомы и симптомы атрофии. Кроме того, врач определял исходный МИК.

У пациенток были исключены: текущие психологические заболевания или таковые в анамнезе, могущие помешать женщине участвовать в исследовании; текущее злоупотребление алкоголем или наркотиками либо таковое в анамнезе; сопутствующее лечение психотропными средствами (в частности, бензодиазепинами, антидепрессантами, снотворными или нейролептиками, тамоксифеном, кломифеном и даназолом) или гормонально активными препаратами в качестве ЗГТ; гипертиреоз; злокачественные опухоли; длительные климактерические кровотечения и симптомы, связанные с миомой матки; беременность/кормление грудью; серьезное внутреннее заболевание; трансплантация органов в прошлом; повышенная чувствительность к одному из ингредиентов исследуемого лекарственного средства; индекс массы тела (ИМТ) свыше 30 кг/м². Кроме того, были исключены пациентки, которые принимали другой экспериментальный препарат в течение 4-х недель перед исследованием, а также женщины в менопаузе с недостаточной контрацептивной защитой.

Исследуемый препарат

Применялись таблетки 6,5 мг (60% об/об) этанольного экстракта CR Ze 450 (из корневищ и корней CR; соотношение препарат-экстракт составляло 4,5–8,5:1, производства фармкомпании Max Zeller Söhne AG, Романсхорн, Швейцария). Плацебо на вид было идентичным.

Дизайн лечения – двойная имитация в параллельных группах, по 2 таблетки один раз в день утром с едой: 1) плацебо + плацебо; 2) плацебо + 6,5 мг Ze 450 (низкая доза); 3) 6,5 мг Ze 450 + 6,5 мг Ze 450 (высокая доза). COMPLAINTS лечения оценивался подсчетом таблеток возвращаемого лекарства (возврат ≤ 25% считался комплаентным).

Оцениваемые исходы

Обследование пациенток проводилось на исходном уровне (1-й визит), через 6 недель (2-й визит) и через 12 недель (3-й визит). Тяжесть симптомов менопаузы оценивали при каждом визите пациентки с использованием модифицированного общего балла МИК [24, 32–34]. Подпункты этого показателя оценивают нейровегетативные симптомы: 10 пунктов опросника характеризует выраженность отдельных симптомов по шкале от 0 до 3 баллов (отсутствует, легкая, средняя и тяжелая степень). Полученные баллы были умножены на взвешенные факторы: приливы (× 4), потливость (× 2), бессонница (× 2), нервозность/раздражительность (× 2), депрессивные явления/меланхолия (× 1), головокружения (× 1), ухудшение концентрации вни-

мания (× 1), боли в суставах (× 1), головная боль (× 1), учащенное сердцебиение (× 1). В данном исследовании общее значение МИК равнялось сумме умноженных баллов (максимум = 48) и классифицировалось как легкий (МИК ≤ 20), умеренный (МИК = 21–35) или тяжелый (МИК > 35) [32].

Общее качество жизни оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Пациентки отмечали на 100-миллиметровой напечатанной линии оценку своего состояния (0 мм – «наилучшее возможное качество жизни в связи с состоянием здоровья»; 100 мм – «наихудшее качество жизни из-за здоровья»). Во время каждого визита выполнялись рутинные гематологические и клинико-химические лабораторные анализы. Уровни гормонов щитовидной железы (трийодтиронин, тетраiodтиронин), тиреотропного гормона (ТТГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола измерялись только при первом визите, тогда же были однократно сделаны тест на беременность и анализ мочи.

Первичной конечной точкой была разница в общем МИК между обеими группами (высокая и низкая доза) и плацебо в конце терапии (12-я неделя), стратифицированная по индивидуальному исходному уровню в анализе intention-to-treat (ИТТ) (пациентки пролечены исследуемым препаратом и получена как минимум одна эффективная оценка по сравнению с исходным уровнем).

Вторичные конечные точки включали: 1) анализ для каждого подпункта МИК; 2) анализ ответа на лечение (пациентки со снижением на ≥ 50% общего МИК); 3) анализ качества жизни; 4) оценка безопасности лечения.

Статистический анализ

В каждом клиническом учреждении распределение рандомизированного лечения было последовательным. Код рандомизации был получен извне, с использованием валидированной случайной программы (Mathematica, Wolfram Research). Рандомизация была выполнена на 6 блоков, чтобы обеспечить сбалансированное распределение лечения. Каждый из исследовательских центров получил свой собственный список рандомизации, в соответствии с которым пациентки были распределены по группам лечения.

Ответственной за все статистические аспекты, касающиеся проектирования и анализа исследования, была кафедра медицинской информационной технологии Гессенского университета (г. Гессен, Германия). Управление данными осуществлялось компанией по программному обеспечению Brunner и Hess (г. Цюрих, Швейцария). Данные были введены в двух экземплярах и независимо друг от друга надлежащим образом подготовленным персоналом (прошедшим обучение в институтах статистики), который был «ослеплен» в отношении групп лечения.

На основании данных МИК из предыдущих клинических исследований размер выборки был консервативно оценен как $n = 60$ пациенток в группе. Если предположить, что альфа-ошибка = 0,05, средний балл МИК (стандартное отклонение [СО]) составляет 27 (СО 15) и 18 (СО 15) баллов соответственно в группе плацебо и группе приема препарата, ожидается 10% отсева, и по данным двустороннего теста

Манна-Уитни можно ожидать мощность исследования $(1 - \beta) > 90\%$ (программное обеспечение G*Power, университет Дюссельдорфа, Германия). Был использован предопределенный иерархический статистический дизайн. Иерархически упорядочивали нулевые гипотезы, чтобы выровнять медианы между группами лечения в конце терапии, и стратифицировали по отдельным базовым показателям: H01 – плацебо по сравнению с высокой дозой; H02 – плацебо по сравнению с низкой дозой; H03 – низкая доза по сравнению с высокой дозой. Соответствующие альтернативные гипотезы (HА1 к HА3) свидетельствовали, что медианы были различными. Сравнения были выполнены с использованием стратифицированного непараметрического теста Уилкоксона-Манна-Уитни ($\alpha = 0,05$, двусторонний, StatXact, версия 9) для проверки гипотез с последующей иерархически последовательной процедурой отказа: шаг 1 – H01 по сравнению с HА1; шаг 2 – H02 по сравнению с HА2; шаг 3 – H03 по сравнению с HА3. Процедура тестирования завершалась, когда нулевая гипотеза не могла быть отклонена. Этот иерархический статистический дизайн был использован в качестве способа контроля ошибки I типа для множественных сравнений. Таким образом, не было никакой необходимости корректировать значения p для множественных сравнений для трехступенчатого тестирования. Анализ ответа на лечение (для общего МИК) был выполнен с использованием такой же иерархической последовательности с помощью критерия Пирсона χ^2 . Для пациенток, которые прекратили участие в исследовании преждевременно, на промежуточном визите, все доступные данные обработали в соответствии с принципом последнего наблюдения (last observation carried forward, LOCF).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 232 пациенток, первоначально включенных в исследование, 52 не прошли критерии отбора. Всего были рандомизированы 180 пациенток. Их средний возраст составил 51,7 лет, средний ИМТ – 25,2 кг/м². Количество пациенток для изучения безопасности и ИТТ составило соответственно 177 и 166 больных (рис. 1). Большинство пациенток в ИТТ-популяции ($n = 85, 51,2\%$) были на стадии ранней постменопаузы (менее 5 лет после последней менструации); меньшее число пациенток ($n = 43, 25,9\%$) находились в конце постменопаузы (более 5 лет с момента последней менструации) или на предклиматической стадии ($n = 38, 22,9\%$).

Похожее распределение было получено при использовании порогового значения ФСГ, равного 40 мМЕ/мл. Статус курения между группами лечения не различался (табл. 1). Тяжесть симптомов (общий МИК) колебалась от легкой ($n = 29, 17,5\%$) и умеренной ($n = 109, 65,7\%$) до тяжелой ($n = 28, 16,9\%$). Не было никаких существенных различий между группами лечения по любому из демографических параметров или исходному уровню трийодтиронина, тетраiodтиронина, ТТГ, ФСГ, ЛГ и эстрадиола.

Что касается первичной конечной точки, то исследуемый препарат превосходил плацебо по уменьшению общего количества баллов МИК дозозависимым образом (табл. 2, рис. 2). В отношении подпунктов МИК значительное снижение каждого пункта было выявлено только для группы вы-

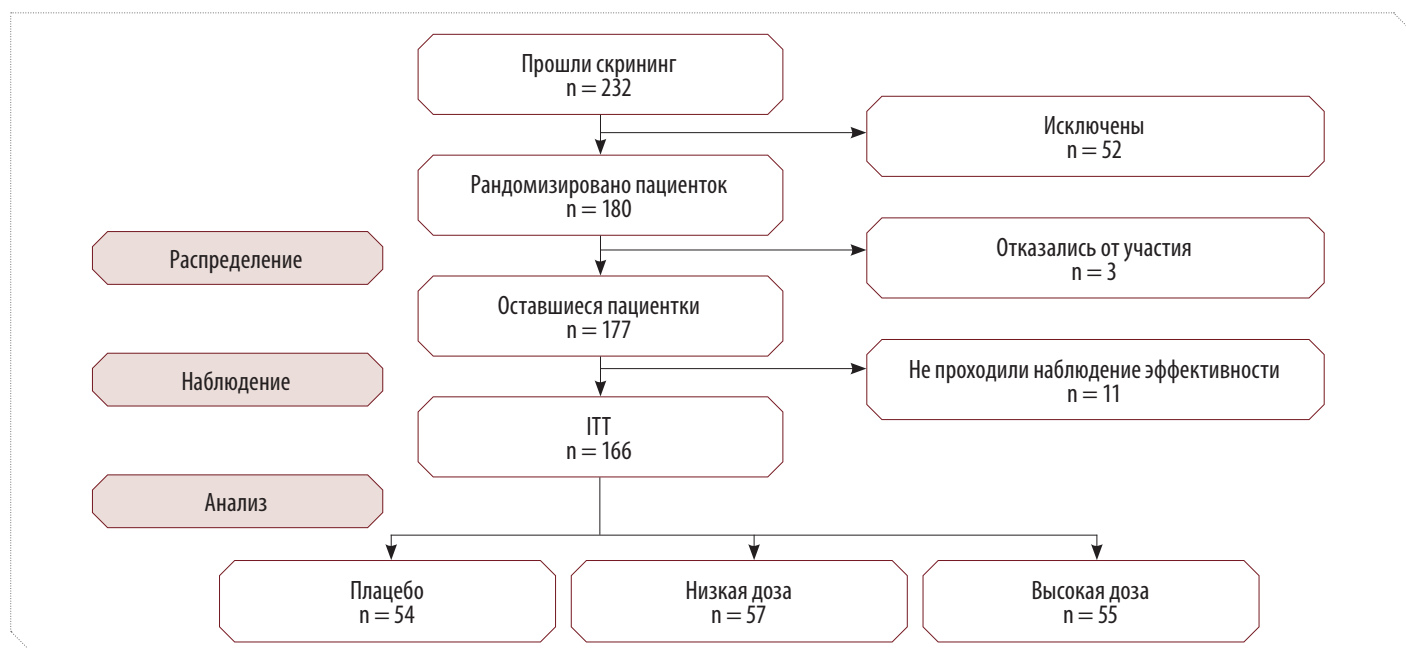


РИСУНОК 1. СХЕМА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ УЧАСТНИЦ ИССЛЕДОВАНИЯ

ТАБЛИЦА 1. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ: СРЕДНЕЕ (СО), ИТТ-ПОПУЛЯЦИЯ

Показатели	n	Плацебо	n	Низкая доза	n	Высокая доза	p ¹
Возраст, лет	54	50,5 (7,0)	57	52,0 (6,3)	55	52,8 (6,0)	0,168
Вес, кг	54	67,7 (11,6)	57	70,5 (13,0)	55	68,3 (12,2)	0,433
ИМТ, кг/м ²	54	24,9 (4,3)	57	25,6 (5,1)	55	25,0 (3,9)	0,634
Рост, см	54	164,9 (5,1)	57	166,3 (7,1)	55	165,2 (7,4)	0,537
МИК, баллы	54	27,3 (6,5)	57	28,1 (6,9)	55	28,4 (8,0)	0,692
Качество жизни, мм	54	37,2 (15,6)	57	31,2 (15,9)	55	34,7 (17,6)	0,150
Пременопауза, n	54	15	57	12	55	11	0,803 ²
Ранняя постменопауза, n	54	27	57	28	55	30	
Поздняя постменопауза, n	54	12	57	17	55	14	
Исходный ФСГ ≤ 40 МЕД/мл, n	54	21	57	22	55	15	0,333 ²
Исходный ФСГ > 40 МЕД/мл, n	54	22	57	26	55	33	
Исходный ФСГ неизвестен	54	11	57	9	55	7	
Исходный МИК ≤ 20	54	9	57	10	55	10	0,454 ²
Исходный МИК 21–35	54	36	57	41	55	32	
Исходный МИК > 35	54	9	57	6	55	13	
Не курят, n	54	41	57	44	55	39	0,575 ³
Курят время от времени, n	54	3	57	0	55	4	
Курят умеренно, n	54	6	57	7	55	7	
Курят много, n	54	4	57	6	55	5	

¹ Дисперсионный анализ

² Критерий Пирсона χ^2

³ Критерий Фишера

сокой дозы. Клиническая значимость была самой сильной для вазомоторных симптомов (приливы, потливость), менее сильной для психологических/вегетативных (бессонница, нервозность/раздражительность и депрессивные состояния/меланхолия) и наименьшей, но тем не менее значительной, для соматических симптомов (боли в суставах) (табл. 3).

Величина снижения МИК в конце исследования (12-я неделя) зависела от исходной степени тяжести симптомов (табл. 4). Для пациенток с исходно легкой степенью (общий МИК ≤ 20) и средней степенью тяжести симптомов (20 < общий МИК ≤ 35) средний уровень МИК снизился по сравнению с исходными значениями существенно и дозозави-

симо на 5,4 (СО 8,3) и 9,6 (СО 11,5) баллов в группе низкой дозы и на 10,5 (СО 4,4) и 17,8 (СО 8,6) баллов в группе высокой дозы. Это отличается от среднего балла МИК в группе плацебо, который даже увеличился по сравнению с исходными значениями на 12,2 (СО 4,7) баллов (исходно легкая степень тяжести симптомов) и 0,6 (СО 7,8) баллов (исходно средняя тяжесть симптомов). Для пациенток с исходно тяжелыми симптомами (общий МИК > 35) средний балл снизился на 4,8 (СО 8,5) (плацебо), 5,8 (СО 12,0) (низкая доза) и 20,1 (СО 9,5) (высокая доза) балла. Однако значимая разница была продемонстрирована только для группы высокой дозы по сравнению с группой плацебо.

Среди пременопаузальных пациенток только группа высокой дозы показала значительное снижение ($p < 0,001$) среднего общего МИК по сравнению с группой плацебо: 20,9 (СО 7,6) по сравнению с 1,1 (СО 7,8) баллов соответственно. Среди пациенток, находящихся в ранней и поздней постменопаузе, наблюдалась сопоставимая выраженность эффектов лечения препаратом Ze 450: в группах низкой и высокой дозы у тех, кто был в ранней постменопаузе, МИК снизился на 11,0 (СО 11,2) и 17,2 (СО 9,7) баллов соответственно, в то время как в группе плацебо увеличился на 3,3 (СО 7,9) баллов. У женщин в поздней менопаузе в группах низкой и высокой

дозы МИК снизился на 10,2 (СО 11,2) и 13,6 (СО 5,8) баллов соответственно, в то время как в группе плацебо увеличился на 1,5 (СО 12,1) баллов. Тем не менее, в отличие от женщин подгруппы ранней постменопаузы, в подгруппе женщин поздней постменопаузы не выявлено никаких различий для высокой и низкой дозы.

Что касается вторичных конечных точек, доля ответа на лечение (снижение общего МИК $\geq 50\%$) увеличилась с 7,4% в группе плацебо до 40,4% в группе низкой дозы ($p < 0,001$) и до 69,1% в группе высокой дозы. В группе высокой дозы показатель был значительно выше, чем в группе плацебо ($p < 0,001$) и группе низкой дозы ($p = 0,002$).

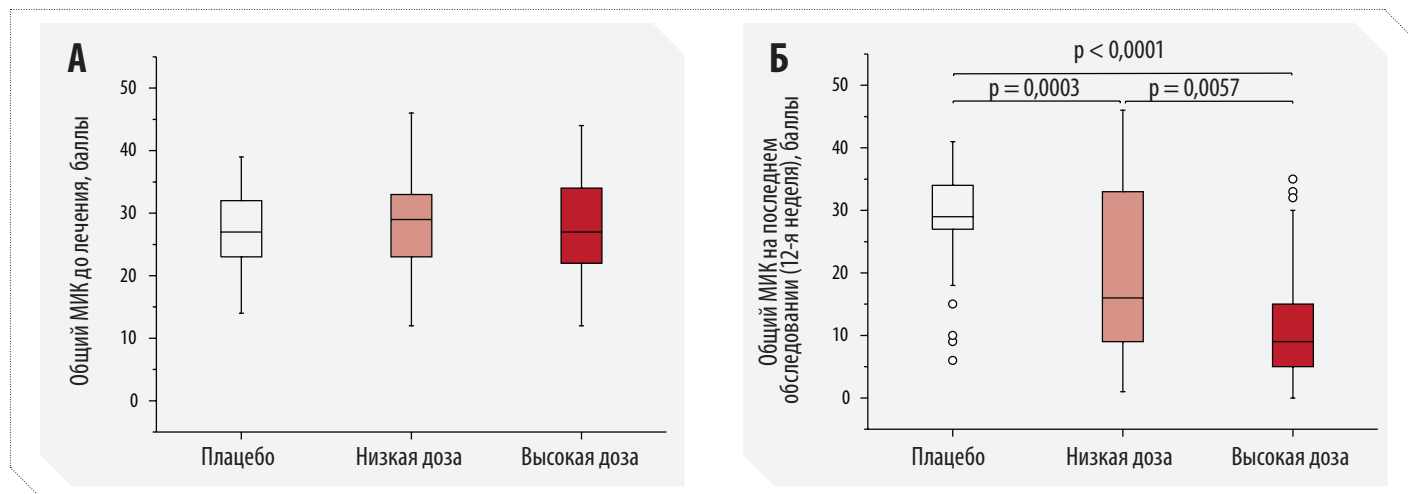


РИСУНОК 2. ОБЩИЙ МИК В НАЧАЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (А) И ПОСЛЕ 12 НЕДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ (Б) (ПОПУЛЯЦИЯ ИТТ, n = 166) В ГРУППАХ ПЛАЦЕБО, НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ ДОЗЫ

Кругами обозначены выбывшие участницы. Двусторонний тест Манна-Уитни стратифицирован по базовым показателям.

ТАБЛИЦА 2. ИТТ АНАЛИЗ: ОБЩИЙ МИК ПОСЛЕ 12 НЕДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ (n = 166)

Лечение	n	Исходно		Конец исследования		Абсолютная разница		Иерархический тест*		
		Среднее (СО)	95% ДИ	Среднее (СО)	95% ДИ	Среднее (СО)	95% ДИ	Шаг 1	Шаг 2	Шаг 3
Плацебо	54	27,30 (6,5)	25,53 – 29,06	28,94 (7,6)	26,87 – 31,02	1,65 (9,0)	-0,80 – 4,10	Ref.	Ref.	
Низкая доза	57	28,12 (6,9)	26,28 – 29,96	19,65 (13,1)	16,17 – 23,13	-8,47 (11,0)	-11,39 до -5,55		p = 0,0003	Ref.
Высокая доза	55	28,44 (8,0)	26,28 – 30,60	11,44 (9,1)	8,98 – 13,90	-17,00 (8,7)	-19,35 до -14,65	p < 0,0001		p = 0,0057

* Двусторонний тест Манна-Уитни стратифицирован к индивидуальным исходным значениям.
Ref. – исходное значение.

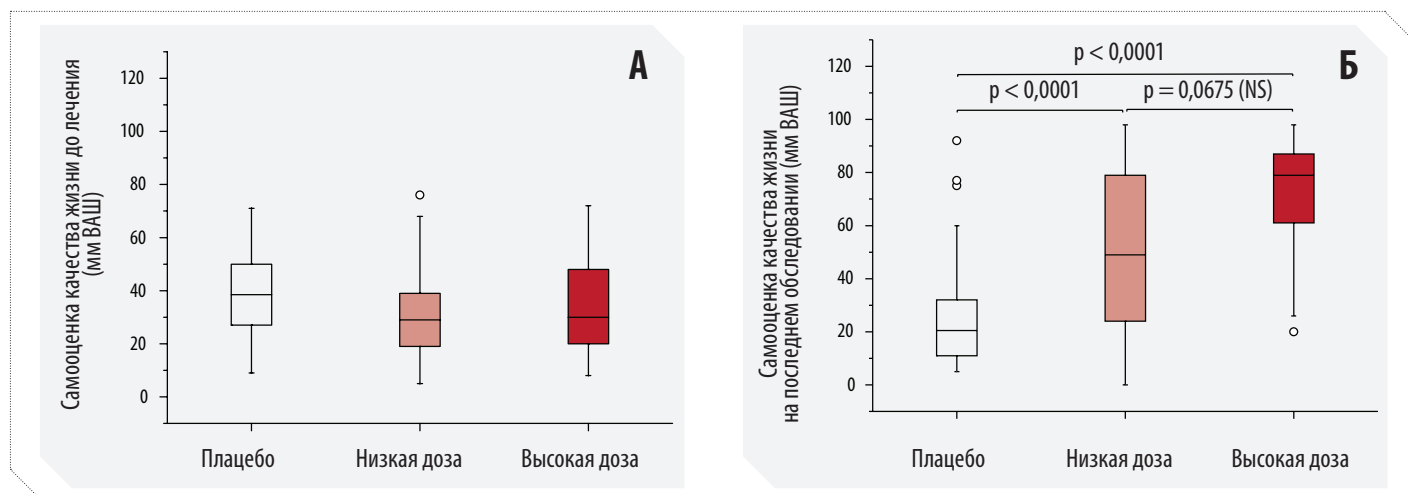


РИСУНОК 3. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ С ПОМОЩЬЮ ВАШ В НАЧАЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (А) И ПОСЛЕ 12 НЕДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ (Б) (ПОПУЛЯЦИЯ ИТТ, n = 166) В ГРУППАХ ПЛАЦЕБО, НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ ДОЗЫ

Кругами обозначены выбывшие участницы. Двусторонний тест Манна-Уитни стратифицирован по базовым показателям.

ТАБЛИЦА 3. ИЗМЕНЕНИЕ ТЯЖЕСТИ СИМПТОМОВ СОГЛАСНО ПОДПУНКТАМ МИК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 12 НЕДЕЛЬ (ITT-ПОПУЛЯЦИЯ)

Подпункты	Группа лечения	n	Исходно			Последнее обследование (12-я неделя)			Абсолютная разница			Иерархический тест*		
			Среднее (CO)	95% ДИ	n	Среднее (CO)	95% ДИ	n	Среднее (CO)	95% ДИ	n	Шаг 1	Шаг 2	Шаг 3
Приливы жара	Плацебо	54	8,37 (3,83)	7,33 – 9,42	54	9,93 (3,27)	9,03 – 10,82	54	1,56 (3,60)	0,57 – 2,54	54	Ref.	Ref.	Ref.
	Низкая доза	57	8,56 (3,25)	7,70 – 9,42	57	6,32 (4,34)	5,16 – 7,47	57	-2,25 (4,47)	-3,43 до -1,06	57	p < 0,0001	p < 0,0001	Ref.
	Высокая доза	55	8,65 (3,83)	7,62 – 9,69	55	3,20 (3,48)	2,26 – 4,14	55	-5,45 (4,17)	-6,58 до -4,33	55	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0001
Потливость	Плацебо	54	3,85 (2,05)	3,29 – 4,41	54	4,70 (1,61)	4,26 – 5,14	54	0,85 (2,08)	0,28 – 1,42	54	Ref.	Ref.	Ref.
	Низкая доза	57	4,14 (1,77)	3,67 – 4,61	57	2,74 (2,26)	2,14 – 3,34	57	-1,40 (2,20)	-1,99 до -0,82	57	p < 0,0001	p < 0,0001	Ref.
	Высокая доза	55	4,18 (1,82)	3,69 – 4,67	55	1,60 (1,70)	1,14 – 2,06	55	-2,58 (2,02)	-3,13 до -2,03	55	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0064
Бессонница	Плацебо	54	4,00 (1,90)	3,48 – 4,52	54	4,19 (1,87)	3,67 – 4,70	54	0,19 (2,31)	-0,44 – 0,81	54	Ref.	Ref.	Ref.
	Низкая доза	57	4,04 (1,98)	3,51 – 4,56	57	2,91 (2,27)	2,31 – 3,51	57	-1,12 (2,11)	-1,68 до -0,56	57	p = 0,0015	p = 0,0015	Ref.
	Высокая доза	55	3,93 (2,07)	3,37 – 4,49	55	1,75 (1,81)	1,26 – 2,23	55	-2,18 (2,32)	-2,81 до -1,56	55	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0044
Нервозность, раздражительность	Плацебо	54	4,11 (1,71)	3,64 – 4,58	54	4,00 (2,02)	3,45 – 4,55	54	-0,11 (2,11)	-0,69 – 0,46	54	Ref.	Ref.	Ref.
	Низкая доза	57	4,14 (1,64)	3,70 – 4,58	57	2,70 (2,12)	2,14 – 3,26	57	-1,44 (1,96)	-1,96 до -0,92	57	p = 0,0005	p = 0,0005	Ref.
	Высокая доза	55	3,67 (2,03)	3,12 – 4,22	55	1,64 (1,54)	1,22 – 2,05	55	-2,04 (2,13)	-2,61 до -1,46	55	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0100
Приступы депрессии, меланхолии	Плацебо	54	1,59 (1,11)	1,29 – 1,89	54	1,54 (0,97)	1,27 – 1,80	54	-0,06 (1,11)	-0,36 – 0,25	54	Ref.	Ref.	Ref.
	Низкая доза	57	1,77 (1,09)	1,48 – 2,06	57	1,26 (1,09)	0,97 – 1,55	57	-0,51 (0,98)	-0,77 до -0,25	57	p = 0,0308	p = 0,0308	Ref.
	Высокая доза	55	1,80 (1,06)	1,51 – 2,09	55	0,71 (0,76)	0,50 – 0,92	55	-1,09 (1,02)	-1,37 до -0,81	55	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0020
Головокружение	Плацебо	54	0,67 (0,89)	0,42 – 0,91	54	0,74 (0,87)	0,50 – 0,98	54	0,07 (1,01)	-0,20 – 0,35	54	Ref.	Ref.	Ref.
	Низкая доза	57	0,65 (0,86)	0,42 – 0,88	57	0,49 (0,83)	0,27 – 0,71	57	-0,16 (0,56)	-0,31 до -0,01	57	p = 0,0390	p = 0,0390	Ref.
	Высокая доза	55	0,84 (0,94)	0,58 – 1,09	55	0,42 (0,63)	0,25 – 0,59	55	-0,42 (0,81)	-0,64 до -0,20	55	p = 0,0103	p = 0,0103	NS
Нарушение концентрации внимания	Плацебо	54	1,31 (0,97)	1,05 – 1,58	54	1,02 (1,00)	0,75 – 1,29	54	-0,30 (1,02)	-0,58 до -0,02	54	Ref.	Ref.	Ref.
	Низкая доза	57	1,42 (1,03)	1,15 – 1,70	57	1,02 (1,09)	0,73 – 1,31	57	-0,40 (0,90)	-0,64 до -0,16	57	NS	NS	Ref.
	Высокая доза	55	1,56 (0,94)	1,31 – 1,82	55	0,76 (0,86)	0,53 – 1,00	55	-0,80 (0,91)	-1,05 до -0,55	55	p = 0,0350	p = 0,0350	NS**
Боли в суставах	Плацебо	54	1,26 (1,17)	0,94 (1,58)	54	1,06 (1,14)	0,74 – 1,37	54	-0,20 (0,94)	-0,46 – 0,05	54	Ref.	Ref.	Ref.
	Низкая доза	57	1,49 (1,20)	1,17 – 1,81	57	1,04 (1,20)	0,72 – 1,35	57	-0,46 (0,95)	-0,71 до -0,21	57	NS	NS	Ref.
	Высокая доза	55	1,53 (1,18)	1,21 – 1,85	55	0,58 (0,81)	0,36 – 0,80	55	-0,95 (0,95)	-1,20 до -0,69	55	p = 0,0006	p = 0,0006	p = 0,0191***
Головная боль	Плацебо	54	0,89 (0,92)	0,64 – 1,14	54	0,93 (0,80)	0,71 – 1,14	54	0,04 (1,05)	-0,25 – 0,32	54	Ref.	Ref.	Ref.
	Низкая доза	57	0,81 (0,91)	0,56 – 1,05	57	0,54 (0,85)	0,32 – 0,77	57	-0,26 (0,61)	-0,43 до -0,10	57	p = 0,0030	p = 0,0030	Ref.
	Высокая доза	55	0,96 (0,96)	0,70 – 1,22	55	0,38 (0,56)	0,23 – 0,53	55	-0,58 (0,85)	-0,81 до -0,35	55	p < 0,0001	p < 0,0001	NS
Сердцебиение	Плацебо	54	1,24 (0,80)	1,02 – 1,46	54	0,85 (0,90)	0,61 – 1,10	54	-0,39 (0,83)	-0,62 до -0,16	54	Ref.	Ref.	Ref.
	Низкая доза	57	1,11 (0,90)	0,87 – 1,34	57	0,63 (0,88)	0,40 – 0,86	57	-0,47 (0,93)	-0,72 до -0,23	57	NS	NS	Ref.
	Высокая доза	55	1,31 (1,10)	1,01 – 1,61	55	0,40 (0,68)	0,22 – 0,58	55	-0,91 (0,99)	-1,18 до -0,64	55	p = 0,0005	p = 0,0005	NS**

* Двусторонний тест Манна-Уитни стратифицирован к индивидуальным исходным значениям.

** Неприменимо из-за иерархического дизайна.

Ref. – исходное значение; NS – р статистически не значимо.

ТАБЛИЦА 4. ИЗМЕНЕНИЕ ТЯЖЕСТИ СИМПТОМОВ СОГЛАСНО ОБЩЕМУ МИК В ПОДГРУППАХ ПАЦИЕНТОК

Лечение	n	Исходно среднее (СО)	Конец исследования, среднее (СО)	Абсолютная разница		Иерархический тест*		
				Среднее (СО)	95% ДИ	Шаг 1	Шаг 2	Шаг 3
Исходный МИК ≤ 20								
Плацебо	9	17,7 (2,2)	29,9 (4,3)	12,2 (4,7)	8,58 – 15,86	Ref.	Ref.	
Низкая доза	10	18,4 (2,7)	13,0 (8,5)	-5,4 (8,3)	-11,35 до -0,55		p < 0,001	Ref.
Высокая доза	10	17,3 (3,0)	6,8 (5,0)	-10,5 (4,4)	-13,65 до -7,35	p < 0,001		NS
21 ≤ исходный МИК ≤ 35								
Плацебо	36	27,2 (3,6)	27,8 (8,1)	0,6 (7,8)	-2,01 – 3,23	Ref.	Ref.	
Низкая доза	41	28,7 (4,1)	19,1 (12,6)	-9,6 (11,5)	-13,23 до -5,99		p < 0,001	Ref.
Высокая доза	32	27,5 (4,0)	9,7 (7,6)	-17,8 (8,6)	-20,87 до -14,70	p < 0,001		p = 0,004
Исходный МИК > 35								
Плацебо	9	37,2 (1,1)	32,4 (7,7)	-4,8 (8,5)	-11,27 – 1,72	Ref.	Ref.	
Низкая доза	6	40,5 (3,5)	34,7 (13,0)	-5,8 (12,0)	-18,38 – 6,71		NS	Ref.
Высокая доза	13	39,3 (2,4)	19,2 (10,7)	-20,1 (9,5)	-25,83 до -14,33	p = 0,001		p = 0,022**
Пременопауза								
Плацебо	15	29,5 (6,4)	28,4 (8,9)	-1,1 (7,8)	-5,43 – 3,16	Ref.	Ref.	
Низкая доза	12	25,5 (8,6)	25,3 (12,3)	-0,2 (5,4)	-3,62 – 3,29		NS	Ref.
Высокая доза	11	27,6 (9,5)	6,7 (6,3)	-20,9 (7,6)	-26,00 до -15,82	p < 0,001		p = 0,001**
Ранняя постменопауза								
Плацебо	27	26,4 (6,8)	29,6 (6,7)	3,3 (7,9)	0,13 – 6,39	Ref.	Ref.	
Низкая доза	28	27,5 (6,0)	16,6 (12,7)	-11,0 (11,2)	-15,31 до -6,62		p < 0,001	Ref.
Высокая доза	30	28,4 (7,2)	11,2 (9,0)	-17,2 (9,7)	-20,81 до -13,53	p < 0,001		p = 0,039
Поздняя постменопауза								
Плацебо	12	26,6 (5,6)	28,1 (8,3)	1,5 (12,1)	-6,21 – 9,21	Ref.	Ref.	
Низкая доза	17	30,9 (6,5)	20,7 (13,6)	-10,2 (11,2)	-15,99 до -4,48		p = 0,006	Ref.
Высокая доза	14	29,2 (8,9)	15,6 (9,8)	-13,6 (5,8)	-16,91 до -10,24	p = 0,001		NS

* Двусторонний тест Манна-Уитни стратифицирован к индивидуальным исходным значениям.

** Неприменимо из-за иерархического дизайна.

Ref. – исходное значение; NS – р статистически не значимо.

Относительно безопасности лечения: был выявлен 21 незначительный побочный эффект у 20 пациенток, 9 из которых, возможно, связаны с лечением (5 в группе плацебо, 2 в группе низкой дозы и 2 в группе высокой дозы), 5 – вряд ли или совсем не связаны с приемом исследуемого препарата, а для 7 побочных эффектов связь с лечением была оценена как неизвестная. Пять из девяти возможно связанных с лечением побочных эффектов касались желудочно-кишечного тракта, что характерно для побочного действия Ze 450. Частота побочных эффектов была выше в группе плацебо. Лабораторные анализы не выявили никаких клинически значимых изменений, за исключением трех пациенток (по одной из каждой группы), у которых был значительно повышен уровень ферментов печени. У двух из них это, вероятно, было обусловлено чрезмерным потреблением алкоголя, в то время как у третьей причина не была определена.

Мониторинг жизненно важных признаков, физическое обследование и лабораторные анализы, проводимые в течение всего исследования, не выявили проблем, связанных с безопасностью лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Наше исследование показало, что экстракт CR, используемый в течение 12 недель, значительно и дозозависимо уменьшал тяжесть климактерических симптомов, исходя из общего МИК. Это выразилось в снижении проявлений отдельных симптомов менопаузы, особенно вазомоторных, а также некоторых психологических симптомов. Кроме того, применение экстракта CR в течение 12 недель улучшало общее качество жизни женщин и было безопасным.

Сильные стороны данного клинического исследования заключаются в следующем:

1. Проанализирован один из оставшихся без ответа вопросов о негормональном лечении климактерических жалоб экстрактами CR – зависимость от дозы. Это было сделано соответствующим методологическим образом с высокой внутренней валидностью тройного рандомизированного клинического исследования. В исследовании применялось двойное ослепление с двойной моделью, чтобы избежать каких-либо систематических ошибок.

2. Анализ подгрупп показал, что как группа низкой, так и группа высокой дозы продемонстрировала дозозависимый эффект, значительно более выраженный по сравнению с плацебо у пациенток с легкой и средней степенью тяжести менопаузальных симптомов. Для пациенток с тяжелыми симптомами были эффективны только высокие дозы (13,0 мг) Ze 450. По сравнению с плацебо и группой низкой дозы только высокая доза значительно уменьшала выраженность симптомов у пациенток на всех этапах менопаузы; эффект в группе низкой дозы превосходил плацебо только для женщин в ранней и поздней постменопаузе.

Тем не менее, существуют некоторые ограничения исследования:

1. Хотя продолжительность исследования составляла 3 месяца, более длительный срок (6–12 месяцев) лучше соответствует необходимому долгосрочному лечению большинства женщин. Это будет предметом будущего исследования.

2. Продолжается дискуссия относительно того, какую шкалу оценки менопаузы следует использовать. Хотя сравнение Менопаузальной рейтинговой шкалы (Menopause Rating Scale, MRS) с МИК показывает высокую корреляцию уровня баллов, первая шкала, особенно ее вторая версия (MRS-II) сегодня более предпочтительна [35, 36]. Это может быть связано с ее лучшей пригодностью для факторного анализа кластеров симптомов и измерения качества жизни. Тем не менее известно, что экстракты CR более эффективны в отношении вазомоторных симптомов, поэтому целесообразно использовать МИК [28, 31]. Кроме того, мы попытались преодолеть этот недостаток, применив анализ одиночных симптомов в сравнении с общим уровнем МИК, выполнив анализ подгрупп и оценив общее качество жизни с помощью ВАШ.

В данном исследовании ответ группы плацебо может быть низким. Однако и в других клинических исследованиях у постменопаузальных женщин, при небольшом количестве визитов к врачу, не наблюдалось снижения МИК в группе плацебо [36, 37], как и в данном исследовании. С другой стороны, более высокие эффекты в группе плацебо наблюдались в исследованиях с большим количеством посещений пациенток [34]. Это говорит о том, что дизайн исследования может повлиять на плацебо-ответ.

Результаты нашей работы частично подтверждают предыдущие исследования, использовавшие другие экстракты CR [20, 23–26]. Возраст и распределение пациенток в

зависимости от ИМТ сопоставимы с несколькими ранее проведенными клиническими исследованиями с экстрактами CR. Но исследуемая популяция женщин все еще мала, и дать прогнозы можно в лучшем случае для женщин из стран Средней Европы без тяжелого ожирения.

Тем не менее E. Liske и др. [25] показали, что две дозы (высокая и низкая) изопропанолового водного экстракта CR, применяемого в течение 24 недель, значительно и в одинаковой мере уменьшают выраженность симптомов по показателю МИК. В обеих группах лечения общий МИК сократился примерно на 50% по сравнению с исходным значением, составившим 30,5 (низкая доза) и 31 (высокая доза) баллов, к уровню ниже 15 баллов у 70% и 72% пациенток соответственно. Выраженность ответа была сопоставимой с нашим исследованием, где количество пациенток со снижением общего МИК как минимум на 50% составило 69,1% в группе высокой дозы. В отличие от исследования E. Liske и др., мы впервые смогли четко продемонстрировать дозозависимый эффект экстракта CR.

Эффективность других экстрактов CR показана R. Osmer и соавторами [23], которые использовали фиксированную дозу изопропанолового экстракта и плацебо в течение 12-недельного периода. В другом исследовании того же экстракта, принимаемого в течение 52 недель, было подтверждено его влияние на количество и интенсивность приливов [38] и, кроме того, была показана его общая переносимость и безопасность для эндометрия. С другой стороны, краткосрочное 4-недельное применение у больных раком молочной железы подобного экстракта CR не показало преимуществ в лечении по сравнению с плацебо [39]. Тем не менее экстракт CR, используемый в последнем исследовании, не был достаточно охарактеризован, и продолжительность терапии была короче, чем в предыдущих исследованиях [20, 23–26], которые продемонстрировали значительное снижение количества и интенсивности приливов. Помимо этого, не был исследован дозозависимый эффект. Это подчеркивает различие при сравнении результатов клинических исследований, использовавших различные экстракты CR с потенциально разным составом фармакологически активных компонентов.

В заключение отметим, что экстракт CR Ze 450 является эффективным и хорошо переносимым, представляя собой негормональную альтернативу ЗГТ для облегчения симптомов у женщин в менопаузе.



Выполненное исследование показало, что экстракт CR, применяемый в течение 12 недель, значительно и дозозависимо уменьшал тяжесть климактерических симптомов, (зарегистрирован в Украине как препарат Симидона уно (6,5 мг) и Симидона форте (13,0 мг))

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dennerstein, L., Guthrie, J., Birkhäuser, M., et al. "Symptoms of the menopause." In International Position Paper on Women's Health and Menopause: A Comprehensive Approach, ed. by N.K. Wenger, C.J.M. Lenfant, R. Paoletti, and V.W. Pinn. NIH Publication 02-3284. National Heart, Lung, and Blood Institute. Office of Research in Woman's Health (2002).
2. Green, R., Santoro, N. "Menopausal symptoms and ethnicity: the Study of Women's Health Across the Nation." *Women's Health* 5.2 (2009): 127-33.
3. Thurston, R.C., Joffe, H. "Vasomotor symptoms and menopause: findings from the study of women's health across the nation." *Obstet Gynecol Clinics of North America* 38.3 (2011): 489-501.
4. Kronenberg, F. "Hot flashes: epidemiology and physiology." *Annals of the New York Academy of Sciences* 592 (1990): 52-86.
5. Nakano, K., Pinnow, E., Flaws, J.A., et al. "Reproductive history and hot flashes in perimenopausal women." *Journal of Women's Health* 21.4 (2012): 433-9.
6. Hunter, M.S., Gentry-Maharaj, A., Ryan, A., et al. "Prevalence, frequency and problem rating of hot flashes persist in older postmenopausal women: Impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10 418 British women aged 54-65." *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 119.1 (2012): 40-50.
7. Joffe, H., Soares, C.N., Cohen, L.S. "Assessment and treatment of hot flashes and menopausal mood disturbance." *Psychiatric Clinics of North America* 26.3 (2003): 563-80.
8. Ohayon, M.M. "Severe hot flashes are associated with chronic insomnia." *Archives of Internal Medicine* 166.12 (2006): 1262-8.
9. MacLennan, A., Lester, S., Moore, V. "Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes." *Cochrane Database Sys Rev* 1 (2001): CD002978.
10. MacLennan, A.H., Broadbent, J.L., Lester, S., Moore, V. "Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes." *Cochrane Database Sys Rev* 4 (2004): CD002978.
11. Sturdee, D.W. "The menopausal hot flush - anything new?" *Maturitas* 60.1 (2008): 42-9.
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. "Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer." *Lancet* 350.9084 (1997): 1047-59.
13. Beral, V. "Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study." *Lancet* 362.9382 (2003): 419-27.
14. Chlebowski, R.T., Hendrix, S.L., Langer, R.D., et al. "Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial." *Journal of the American Medical Association* 289.24 (2003): 3243-53.
15. Stefanick, M.L., Anderson, G.L., Margolis, K.L., et al. "Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy." *Journal of the American Medical Association* 295.14 (2006): 1647-57.
16. ESCOP, *Cimicifugae Rhizoma*. Black Cohosh, ESCOP Monographs, Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Georg Thieme-Verlag. Stuttgart. Germany. 2nd edition (2003).
17. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). "Community herbal monograph on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma., European Medicines Agency." Vol. EMA/HMPC/600717/2007 (2010).
18. Reed, S.D., Newton, K.M., LaCroix, A.Z., et al. "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* 15.1 (2008): 51-8.
19. Wuttke, W., Gorkow, C., Seidlova-Wuttke, D. "Effects of black cohosh (Cimicifuga racemosa) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study." *Menopause* 13.2 (2006): 185-96.
20. Wuttke, W., Seidlova-Wuttke, D., Gorkow, C. "The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers." *Maturitas* 44 (2003): 67-77.
21. Oktem, M., Eroglu, D., Karahan, H.B., et al. "Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized trial." *Advances in Therapy* 24.2 (2007): 448-61.
22. Ruhlen, R.L., Sun, G.Y., Sauter, E.R. "Black cohosh: insights into its mechanism(s) of action." *Integrative Medicine Insights* 3 (2008): 21-32.
23. Osmers, R., Friede, M., Liske, E., et al. "Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms." *Obstet Gynecol* 105.5.1 (2005): 1074-83.
24. Stoll, W. "Phytotherapeutic influences atrophic vaginal epithelium." *Therapeutikon* 1.23 (1987): 23-31.
25. Liske, E., Hänggi, W., Henneicke-von Zepelin, H.-H., et al. "Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (Cimicifugae racemosae rhizoma): A 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect." *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine* 11.2 (2002): 163-74.
26. Bai, W., Henneicke-von Zepelin, H.-H., 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* 58.1 (2007): 31-41.
27. Aidselburger, P., Schauer, S., Grabein, K., et al. "Alternative methods for the treatment of post-menopausal troubles." *GMS Health Technology Assessment* 8 (2012): Doc03.
28. Borrelli, F., Ernst, E. "Alternative and complementary therapies for the menopause." *Maturitas* 66.4 (2010): 333-43.
29. Wong, V.C.K., Lim, C.E.D., Luo, X., Wong, W.S.F. "Current alternative and complementary therapies used in menopause." *Gynecological Endocrinology* 25.3 (2009): 166-74.
30. Palacio, C., Masri, G., Mooradian, A.D. "Black cohosh for the management of menopausal symptoms: a systematic review of clinical trials." *Drugs and Aging* 26.1 (2009): 23-36.
31. Shams, T., Setia, M.S., Hemmings, R., et al. "Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis." *Alternative Therapies in Health and Medicine* 16.1 (2010): 36-44.
32. Kupperman, S., Wetchler, B.B., Blatt, M.H. "Contemporary therapy of the menopausal syndrome." *Journal of the American Medical Association* 171.12 (1959): 1627-37.
33. Halmesmaki, K., Hurskainen, R., Tiitinen, A., et al. "A randomized controlled trial hysterectomy of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of menorrhagia - effect of FSH levels and menopausal symptoms." *Human Reproduction* 19.2 (2004): 378-82.
34. Geller, S.E., Shulman, L.P., van Breemen, R.B., et al. "Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial." *Menopause* 16.6 (2009): 1156-66.
35. Schneider, H.P.G., Heinemann, L.A.J., Rosemeier, H.P., et al. "The menopause rating scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36." *Climacteric* 3.1 (2000): 50-8.
36. Todorova, M., Kamenov, Z., Baleva, M., Christov, V., Nicolov, K. "Anticardiolipin antibodies during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women." *Maturitas* 48.4 (2004): 393-7.
37. Zaborowska, E., Brynhildsen, J., Damberg, S., et al. "Effects of acupuncture, applied relaxation, estrogens and placebo on hot flashes in postmenopausal women: an analysis of two prospective, parallel, randomized studies." *Climacteric* 10.1 (2007): 38-45.
38. Rauš, K., Brucker, C., Gorkow, C., Wuttke, W. "First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (Actaea or Cimicifuga racemosa extract) CR BNO 1055." *Menopause* 13.4 (2006): 678-91.
39. Pockaj, B.A., Gallagher, J.G., Loprinzi, C.L., et al. "Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCTG trial N01CC." *Journal of Clinical Oncology* 24.18 (2006): 2836-41.

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКТА *CIMICIFUGA RACEMOSA* ZE 450 (ПРЕПАРАТ СИМИДОНА) В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ ЖАЛОБ

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ruediger Schellenberg, Институт здравоохранения и науки, Хюттенберг, Германия
Reinhard Saller, Институт комплементарной медицины, Университетская клиника Цюриха, Швейцария
Lorenzo Hess, компания программного обеспечения Brunner & Hess, Цюрих, Швейцария
Jorg Melzer, Институт комплементарной медицины, Клиника психиатрии и психотерапии Университетской клиники Цюриха, Швейцария
Christian Zimmermann, фармацевтическая компания Max Zeller Söhne AG, Романшорн, Швейцария
Juergen Drewe, фармацевтическая компания Max Zeller Söhne AG, Романшорн, Швейцария
Catherine Zahner, фармацевтическая компания Max Zeller Söhne AG, Романшорн, Швейцария

С тех пор как крупные эпидемиологические исследования с долгосрочным использованием заместительной гормональной терапии показали небольшой, но достоверно повышенный риск развития инвазивного рака молочной железы, растет интерес к негормональной терапии пациенток с климактерическими симптомами.

Cimicifuga racemosa (CR, синоним *Actaea racemosa*, клопогон кистевидный) является многолетним лекарственным растением, произрастающим в Северной Америке, где оно применяется в течение многих столетий в местной медицине для лечения различных недугов. Экстракты *Cimicifuga racemosa* показали свою эффективность в исследованиях у женщин с симптомами менопаузы, однако необходимая доза была неясной. Поэтому было выполнено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое тринаправленное исследование с участием 180 амбулаторных пациенток с климактерическими жалобами, которые в течение 12 недель принимали 6,5 мг или 13,0 мг экстракта CR Ze 450 или плацебо. Исследование проводилось в четырех амбулаторных медицинских учреждениях.

Первичным исходом было различие в симптомах менопаузы (вазомоторные, психологические и соматические), оцениваемых исходно и через 12 недель по менопаузальному индексу Куппермана. Вторичными исходами были: самооценка пациентками общего качества их жизни, степень ответа на лечение и безопасность терапии. По сравнению с плацебо, у пациенток, получавших Ze 450, выявлено значительное дозозависимое уменьшение выраженности симптомов менопаузы, от исходного уровня до конечной точки (для 13,0 мг средняя абсолютная разница составила 17,0 (95% доверительный интервал 14,65–19,35) баллов, $p < 0,0001$, для 6,5 мг средняя абсолютная разница 8,47 (95% доверительный интервал 5,55–11,39) баллов, $p = 0,0003$). Качество жизни и степень ответа на лечение соответствовали основной конечной точке. Изменения менопаузальных симптомов и качества жизни обратно коррелировали. Не было побочных эффектов, и клинико-лабораторные исследования не выявили проблем с безопасностью препарата. Экстракт CR Ze 450 является эффективной и хорошо переносимой негормональной альтернативой гормональной терапии для облегчения симптомов менопаузы.

Ключевые слова: *Cimicifuga racemosa*, менопауза, вазомоторные симптомы, негормональная терапия, рандомизированное исследование.

ДОЗОЗАЛЕЖНИЙ ЕФЕКТ ЕКСТРАКТУ *CIMICIFUGA RACEMOSA* ZE 450 (ПРЕПАРАТ СИМІДОНА) В ЛІКУВАННІ КЛІМАКТЕРИЧНИХ СКАРГ

РАНДОМІЗОВАНЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ruediger Schellenberg, Інститут охорони здоров'я і науки, Хюттенберг, Німеччина
Reinhard Saller, Інститут комплементарної медицини, Університетська клініка Цюриха, Швейцарія
Lorenzo Hess, компанія програмного забезпечення Brunner & Hess, Цюрих, Швейцарія
Jorg Melzer, Інститут комплементарної медицини, Клініка психіатрії і психотерапії Університетської клініки Цюриха, Швейцарія
Christian Zimmermann, фармацевтична компанія Max Zeller Söhne AG, Романшорн, Швейцарія
Juergen Drewe, фармацевтична компанія Max Zeller Söhne AG, Романшорн, Швейцарія
Catherine Zahner, фармацевтична компанія Max Zeller Söhne AG, Романшорн, Швейцарія

Відтоді як великі епідеміологічні дослідження з довгостроковим застосуванням замісної гормональної терапії показали невеликий, але вірогідно підвищений ризик розвитку інвазивного раку молочної залози, зростає інтерес до негормональної терапії пацієнток із клімактеричними симптомами.

Cimicifuga racemosa (CR, синонім *Actaea racemosa*, клопогін тронovidний) є багаторічною лікарською рослиною, яка росте в Північній Америці, де застосовується протягом багатьох століть у місцевій медицині для лікування різних недуг. Екстракти *Cimicifuga racemosa* показали свою ефективність у дослідженнях у жінок із симптомами менопаузи, однак необхідна доза залишалася нез'ясованою. Тому було виконано рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване тринаправлене дослідження за участю 180 амбулаторних пацієнток із клімактеричним скаргами, які протягом 12 тижнів приймали 6,5 мг або 13,0 мг екстракту CR Ze 450 або плацебо. Дослідження проводилося в чотирьох амбулаторних медичних установах.

Первинним результатом була відмінність у симптомах менопаузи (вазомоторні, психологічні та соматичні), які оцінювалися початково і через 12 тижнів за допомогою менопаузального індексу Куппермана. Вторинними результатами були: самооцінка пацієнтками загальної якості життя, ступінь відповіді на лікування і безпека терапії. У порівнянні з плацебо в пацієнток, які отримували Ze 450, було виявлено значне зменшення вираженості симптомів менопаузи в залежності від дози порівняно з вихідним рівнем до кінцевої точки (для 13,0 мг середня абсолютна різниця складала 17,0 (95% довірчий інтервал 14,65–19,35) балів, $p < 0,0001$, для 6,5 мг середня абсолютна різниця 8,47 (95% довірчий інтервал 5,55–11,39) балів, $p = 0,0003$). Якість життя і ступінь відповіді на лікування відповідали основній кінцевій точці. Зміни менопаузальних симптомів та якості життя зворотно корелювали. Побічні ефекти були відсутні, а клініко-лабораторні дослідження не виявили проблем із безпекою препарату. Екстракт CR Ze 450 є ефективним і добре переноситься, будучи негормональною альтернативою гормональній терапії для полегшення симптомів менопаузи.

Ключові слова: *Cimicifuga racemosa*, менопауза, вазомоторні симптоми, негормональна терапія, рандомізоване дослідження.

DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF THE *CIMICIFUGA RACEMOSA* EXTRACT ZE 450 (DRUG SIMIDONA) IN THE TREATMENT OF CLIMACTERIC COMPLAINTS

A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED STUDY

Ruediger Schellenberg, Institute for Health Care and Science, Huttenberg, Germany
Reinhard Saller, Institute of Complementary Medicine, University Hospital Zurich, Switzerland
Lorenzo Hess, Brunner & Hess, Zurich, Switzerland
Jorg Melzer, Institute of Complementary Medicine, Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Zurich, Switzerland
Christian Zimmermann, Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Switzerland
Juergen Drewe, Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Switzerland
Catherine Zahner, Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Switzerland

Since large epidemiological studies with long-term hormonal replacement therapy have shown a small but significantly increased risk for the development of invasive breast cancer, there is an increasing interest in nonhormonal treatment modalities for patients with climacteric symptoms.

Cimicifuga racemosa is a perennial medicinal plant native to North America where it has been used for centuries in indigenous medicine for the treatment of various conditions. Extracts from *Cimicifuga racemosa* (CR, synonym *Actaea racemosa*) have shown efficacy in trials in women with menopausal symptoms. Yet, dose dependency remains unclear. Therefore, 180 female outpatients with climacteric complaints were treated for 12 weeks in a randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-armed trial (CR extract Ze 450 in 6.5 mg or 13.0 mg, or placebo). The study took place in four outpatient clinics.

Primary outcome was the difference in menopausal symptoms (vasomotor, psychological, and somatic), assessed by the Kupperman Menopausal Index between baseline and week 12. Secondary efficacy variables were patients' self-assessments of general quality of life, responder rates, and safety.

Compared to placebo, patients receiving Ze 450 showed a significant reduction in the severity of menopausal symptoms in a dose-dependent manner from baseline to endpoint (mean absolute differences 17.0 (95% CI 14.65–19.35) score points, $p < 0.0001$ for 13.0 mg; mean absolute differences 8.47 (95% CI 5.55–11.39) score points, $p = 0.0003$ for 6.5 mg). Quality of life and responder rates corresponded with the main endpoint. Changes in menopausal symptoms and quality of life were inversely correlated. Reported adverse events and clinical laboratory testing did not raise safety concerns. The CR extract Ze 450 is an effective and well-tolerated nonhormonal alternative to hormone treatment for symptom relief in menopausal women.

Keywords: *Cimicifuga racemosa*, menopause, vasomotor symptoms, non-hormonal therapy, randomized study.