

Эффекты экстракта цимицифуги кистевидной Ze 450 (Симидона) в лечении климактерической симптоматики — наблюдательное исследование

На сегодняшний день изучению терапевтических эффектов цимицифуги кистевидной (*Cimicifugae rhizome*), в частности ее экстракта (Ze 450), посвящено большое количество научных работ. Эффективность экстракта Ze 450 в качестве фармакологически активного компонента терапии климактерических симптомов была подтверждена в монографиях Европейского научного объединения по фитотерапии (ESCOR, 2003) и Комитета по растительным препаратам Европейского агентства лекарственных средств (HMPC of EMA, 2010). Кроме того, клинически значимый терапевтический эффект экстракта цимицифуги у женщин с климактерическим синдромом был отмечен в ряде клинических исследований (Stoll, 1987; Liske et al., 2002; Wuttke et al., 2003; Osmer et al., 2005; Bai et al., 2007).

В ранее опубликованном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (РКИ) Schellenberg и соавт. (2012) было впервые продемонстрировано дозозависимое улучшение симптоматики и качества жизни у пациенток с выраженной климактерической симптоматикой после 12-недельного лечения экстрактом Ze 450 двумя различными дозами (6,5 и 13 мг/сут). При этом для минимизации влияния сопутствующих факторов во избежание потенциальных погрешностей в результатах и повышения внутренней обоснованности (Mitchel and Jolley, 2010) из исследования были исключены пациентки с сопутствующими заболеваниями, несоответствующими демографическими характеристиками, или проходящие курс медикаментозной терапии другими лекарственными средствами. Однако для оценки терапевтического эффекта в повседневной клинической практике при отсутствии возможности постоянного контроля назначенной схемы лечения, верификации сопутствующих заболеваний и учета принимаемых пациентом дополнительных медикаментозных средств следует использовать наблюдательный дизайн. Такой подход позволяет получить реальную картину эффективности назначаемого лечения и, следовательно, более высокую внешнюю обоснованность результатов исследования (Cochrane, 1965).

В связи с этим в данном открытом проспективном наблюдательном исследовании в амбулаторных условиях был изучен терапевтический эффект низких и высоких доз (НД и ВД) экстракта Ze 450 (6,5 и 13 мг/сут соответственно) у 442 женщин в периоде менопаузы. Специальные критерии отбора (состояние здоровья, сопутствующая медикаментозная терапия и пр.) отсутствовали. Пациентки, ранее проходившие курс заместительной гормональной терапии (ЗГТ), также могли участвовать в исследовании.

Целью исследования являлась оценка выраженности климактерических симптомов при ежедневном приеме ВД экстракта Ze 450 в условиях амбулаторной клинической практики на протяжении 12 недель. Поскольку климактерический синдром требует длительного лечения, а большинство работ по изучению экстракта цимицифуги проводились в течение краткосрочного периода (6-12 недель), было принято решение о проведении исследования с увеличенной длительностью. Таким образом, появилась возможность оценить терапевтический эффект ВД (13 мг/день) экстракта

Ze 450 как в течение дополнительных 6 мес, так и при переводе пациенток на НД (6,5 мг/день) в этом периоде.

Материалы и методы

В этом исследовании применяли стандартизированный экстракт Ze 450, изготовленный из высушенных корневищ и корней цимицифуги кистевидной (производство Max Zeller Soehne AG, Romanshorn, Швейцария) и представленный в Украине компанией Амакса Украина (Амаха Pharma) под торговыми названиями Симидона Уно (6,5 мг) и Симидона форте (13 мг).

Врачам, принимавшим участие в исследовании, для лечения пациенток была предоставлена возможность самостоятельно определять назначаемую дозу препаратов, однако схема терапии должна была заключаться в следующем: ВД препарата назначались на протяжении 3 мес (фаза 1) от первого до второго посещения; после чего в течение 6 мес после второго посещения (фаза 2) следовало либо продолжить лечение ВД, либо перевести пациентку на НД.

При скрининге и включении в исследование (первое посещение) были зафиксированы демографические данные и данные анамнеза пациенток. Тяжесть симптомов менопаузы оценивалась при помощи модифицированного общего индекса Куппермана — МИК (Kupperman et al., 1959) во время первого посещения, затем через 3 мес (второе посещение) и 6 мес (третье посещение). Пациентки заполняли анкету с 10 вопросами по отдельным симптомам с баллами от 0 до 3 (0 — симптомы отсутствуют, 1 — легкие симптомы, 2 — умеренные, 3 — тяжелые). Эти баллы умножались на коэффициент, соответствующий каждому из выявленных симптомов: приливы (×4), потливость (×2), бессонница (×2), нервозность (×2), меланхолия (×1), головокружения (×1), астения/слабость (×1), суставная и мышечная боль (×1), головная боль (×1) и учащенное сердцебиение (×1). Общий МИК равен сумме всех баллов, умноженных на соответствующий коэффициент (максимальное значение — 48). Степень тяжести симптомов по классификации Куппермана: легкая (≤19 баллов), средняя (20-34 балла) и тяжелая (≥35 баллов).

Демографические параметры, параметры безопасности и начальный МИК были оценены у каждой пациентки, включенной в исследование. Эффективность лечения определялась только у пациенток, которые принимали ВД экстракта Ze 450 в течение фазы 1, после чего продолжили прием ВД в течение фазы 2 либо были переведены

на НД. Другие режимы дозировки экстракта Ze 450 были проанализированы только описательно. Пациентки, прекратившие прием экстракта Ze 450 или проходившие курс ЗГТ во время / вместо лечения НД или ВД, были исключены из исследования.

Результаты

Данное исследование проводилось с 17 февраля 2008 г. до 23 декабря 2009 г. с привлечением 51 гинеколога (221 пациентка), 42 врачей общей практики (208 пациенток), 1 хирурга (5 пациенток), 1 онколога (2 пациентки) и 2 врачей других специальностей (6 пациенток) в Швейцарии. В целом в исследование было включено 442 пациентки. Средний возраст составил 52,3 (38-79) года, рост — 164,7 (148-182) см и вес — 67,6 (47-110) кг. До включения в исследование 158 пациенток получали 175 различных видов терапии климактерической симптоматики: 92 (53,8%) — ЗГТ, 6 (3,5%) — фитоэстрогены, 35 (20,5%) — препараты цимицифуги, 28 (16,4%) — ВД или НД Ze 450, 14 (8,2%) — тиболон и 22 (12,9%) — другие препараты. Одна пациентка (0,6%) принимала антидепрессант (венлафаксин), одна (0,6%) — растительное снотворное (экстракт хмеля) и одна (0,6%) — витамины.

Только у 4 пациенток (0,9%) были зарегистрированы сопутствующие заболевания печени, у 20 (4,5%) — рак груди и у 9 (2%) — другая форма рака. Многие пациентки получали сопутствующее медикаментозное лечение: 51 (34,9%) — антигипертензивные средства; 18 (12,3%) — антидепрессанты (из которых 12 использовали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, 3 — трициклические антидепрессанты, 2 — венлафаксин, 1 — неопределенный антидепрессант); 14 (9,6%) — L-тироксин, 13 (8,9%) — минералы, 13 (8,9%) — противодиабетические средства; 13 (8,9%) — антидислипидемические препараты; 13 (8,9%) — седативные препараты; 11 (6,4%) — противораковые препараты; 10 (5,8%) — нестероидные противовоспалительные средства и 9 (5,3%) женщин — витамины. Первоначальная оценка тяжести симптомов (n=442) показала в целом среднюю степень (МИК 24,4±7,9). По классификации Куппермана 117 (26,6%) пациенток имели легкую, 287 (65,2%) — среднюю и 35 (8,2%) — тяжелую степень выраженности климактерической симптоматики. У 154 женщин, не получавших лечение, наблюдалась тенденция к увеличению общего МИК, однако это не является статистически значимым (p=0,196, двусторонний критерий Манна — Уитни).

Фаза лечения 1

Большинство пациенток, принявших участие в исследовании (n=442), изначально принимали ВД (n=372; 87,9%), 27 (6,4%) — НД, а 23 (5,4%) — двойную ВД. Продолжительность лечения в группе ВД составила 3,11 мес, в группе НД — 3,28 и в группе двойной ВД — 3,09 мес.

После лечения ВД (n=372) тяжесть симптомов, по оценке общего МИК, значительно снизилась (p<0,0001): с 24,67 при включении до 13,94 при втором посещении. Кроме того, значительно снизился каждый балл симптомов МИК (p<0,0001). Врачи были удовлетворены эффективностью лечения и оценили его как «очень хорошо» или «хорошо» у 309 (83,1%) пациенток, в то время как эффективность лечения самими пациентками в 303 (81,5%) случаях была оценена как «очень хорошо» или «хорошо». У 357 (96%) пациенток переносимость лечения была оценена врачами как «очень хорошая» или «хорошая».

В результате лечения НД (n=27) общий МИК значительно снизился (p<0,0001): со в среднем 20,93 при первом посещении до 11,56 при втором. Статистически значимо снизились все баллы симптомов, за исключением мышечно-суставной боли и сердцебиения. Лечение по схеме двойной ВД (n=23) также значительно снизило общий МИК со в среднем 22,87 при первом посещении до 14,87 при втором. Кроме того, во всех случаях было отмечено снижение баллов каждого из симптомов (p<0,0001).

Фаза лечения 2

Продолжение лечения ВД значительно снизило общий МИК и балл каждого из симптомов (p<0,0001).

Переключение на НД в фазе расширения также значительно снизило общий МИК (p<0,0001). Однако, в отличие от продолжения лечения ВД, статистически значимое улучшение наблюдалось только для психологических/вегетативных симптомов (бессонница, нервозность, меланхолия и астения). Соответственно доля пациенток, у которых улучшился общий МИК во время продления лечения, была значительно выше (p=0,011) в группе ВД (89%), чем в группе НД (78,4%).

В подгруппе, получавшей только ВД во всех фазах лечения, уменьшение общего МИК в течение всего периода лечения (9 мес) обратно коррелировало с показателями, полученными в начале исследования (p<0,001), то есть чем больше был исходный МИК, тем на большую величину он снизился за период лечения.

Терапия экстрактом Ze 450 хорошо переносилась в обеих фазах лечения. Из всех 442 пациенток у 18 женщин (16 из которых получали терапию ВД и 2 — НД) были отмечены 24 случая нежелательных явлений, большинство из них — со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея (2), метеоризм (2),

боль в животі (1), напруження в шлудку (1), біль в шлудку (1), дискомфорт в шлудку (1), запор (2), тошнота (2). Среди других нежелательных явлений были отмечены усталость (3), увеличение массы тела (4), головокружение (1), сонливость (1), расстройства сна (1), кошмары (1), усугубление акне (1).

Обсуждение

В данном проспективном наблюдательном исследовании был оценен клинический терапевтический эффект экстракта Ze 450 при приеме в течение 12 недель в условиях рутинной практики. Единственным критерием исключения пациенток из анализа эффективности являлся прием ЗГТ. Данное исследование подтвердило результаты предыдущего РКИ (R. Schellenberg et al., 2012), где спустя 12 недель лечения ВД общий МИК значительно снизился с исходных 28,44 до 11,44 балла (с 24,67 до 13,94 балла в текущем). Кроме того, в обоих исследованиях было продемонстрировано значительное улучшение каждого симптома по оценке МИК. В настоящем исследовании продление лечения ВД в фазе 2 на дополнительные 6 мес значительно улучшило общий МИК и каждый его подпункт. При переключении на НД во время фазы 2 наблюдался более слабый эффект. Это согласуется с дозозависимой фармакологической эффективностью, которая наблюдалась в предыдущем исследовании, и расширяет результаты данного исследования в том смысле, что лечение продолжительностью свыше 9 мес более эффективно и очень хорошо переносится пациентками.

Стоит отметить, что, отступая от начальных рекомендаций, врачи назначили 23 пациенткам в фазе 1 и 12 пациенткам в фазе 2 увеличенную в два раза ВД. Однако назначение по системе off-label (использование лекарственных средств по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению. – *Ред.*) не улучшило эффект лечения (по сравнению с ВД). Тем не менее ни у одной из этих пациенток не наблюдались нежелательные явления. Это означает, что увеличение дозы экстракта Ze 450 >13 мг/день не усиливает терапевтический эффект и, следовательно, не рекомендуется.

Из 440 пациенток в общей выборке 10 женщин либо получали ЗГТ, либо были переведены на нее с ВД или НД экстракта Ze 450. Эффективность лечения этих пациенток нельзя было оценить точно, так как на нее мог повлиять сочетанный эффект ЗГТ и терапии экстрактом Ze 450. Исходный общий МИК у этих пациенток был незначительно выше. Но поскольку исключение данных пациенток не вызвало значительного смещения в результатах исследования, они были исключены из анализа эффективности, но не из анализа безопасности.

Как уже отмечалось, в качестве инструмента оценки тяжести симптомов в данном исследовании использовался МИК. Одним из недостатков этого индекса является то, что он не учитывает частоту урогенитальных симптомов, которая оценивается по Шкале оценки менопаузы – MRS. С другой стороны, МИК дает более точную оценку вазомоторных и нейровегетативных симптомов.

Одной из целей данного исследования было сравнение терапевтического эффекта Ze 450 при приеме в условиях

рутинной клинической практики и РКИ. Так как в более раннем исследовании для лучшего сравнения был использован МИК, было принято решение об аналогичном подходе в этом проспективном наблюдательном исследовании.

В исследовании R. Schellenberg и соавт. (2012) в определенной субпопуляции женщин с климаксом было показано дозозависимое снижение тяжести симптомов и повышение качества жизни. Несмотря на существенные различия между обоими типами исследований, они показывают схожие результаты в отношении качества терапевтического эффекта и переносимости экстракта Ze 450. Кроме того, другие авторы продемонстрировали,

что РКИ и наблюдательные исследования могут привести к согласующимся результатам. Существует 4 метаанализа, сравнивающих РКИ и наблюдательные исследования эффективности применения экстракта Ze 450, в которых не отмечаются большие различия.

Хотя РКИ и наблюдательные исследования могут отличаться по результатам терапевтического эффекта экстракта Ze 450, последние способны предоставить дополнительные данные, особенно в отношении безопасности лечения в условиях ежедневной практики.

Таким образом, результаты данного исследования показывают, что лечение обеими дозировками Ze 450 (НД 6,5 и ВД 13 мг) хорошо переносится

пациентками и имеет дополнительный положительный эффект при продлении терапии на 9 мес с дальнейшим снижением общего МИК. Однако только продление лечения ВД значительно улучшило каждый из подпунктов МИК, в то время как продление лечения НД не позволило дополнительно снизить тяжесть некоторых симптомов (приливы, потливость, головокружение, суставная и мышечная боль, головная боль и сердцебиение).

Drewea J., Zimmermann C., Zahner C.
The effect of a Cimicifuga racemosa extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. *Phytomedicine* 2013; 20: 659-666.

Перевел с англ. **Антон Вовчек**



Префемін
екстракт прутняка звичайного Ze 440
20 мг

- ✓ Мастопатія, масталгія, головний біль, психологічна лабільність та ін.¹⁻⁴
- ✓ Поліменорея, олігоменорея, аменорея та інші порушення менструального циклу⁵
- ✓ Дисменорея, гіперменорея та дисфункціональні кровотечі⁵
- ✓ Оптимальне дозування, рекомендоване ЕМА^{6,7}
- ✓ Добре переноситься при довготривалому використанні¹⁻⁴

При порушеннях циклу та ПМС
1 таблетка на добу

КОМПЛЕКСНА НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ



Сімідона
екстракт цимицифуги Ze 450
6,5 мг/13 мг

- ✓ Ефективна та безпечна альтернатива ЗГТ^{9,11,12}
- ✓ Вазомоторні, психоемоційні та вегетативні порушення при клімаксі^{9,10}
- ✓ Унікально високі дозування екстракту^{8,9}
- ✓ Індивідуальне дозування в залежності від важкості симптомів^{9,10}
- ✓ Рекомендований для довготривалого використання та добре переноситься^{9,10}

При клімаксі
1 таблетка на добу



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, мастодія (притупленість молочних залоз), яка часто супроводжується болем (масталгія), спазми та біль у животі та інше). Порушення менструального циклу. Протипоказання: Підвищена чутливість до плодів прутняка звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. Особливості застосування: Плоди прутняка 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 зникають 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 пременопаузальній та клімактеричній 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 пременопаузи, менопаузи і постменопаузи, такі як приливи, підвищена пітливість, порушення сну, нервозність, депресивний емоційний стан (клімактеричний синдром). Протипоказання: Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Естрогензалежні пухлини. Не слід застосовувати Сімідона уно/форте при вагітності та у період годування груддю. Спосіб застосування та дози: Якщо лікар не призначив інакше, 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, не пропускати наступний 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 (2011) 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* 3(2). 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 Elbogen 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/HMP/144006/2009. European Medicines Agency – Європейська Медична Агенція. ⁷ Drewe J et al. (2013) The effect of a Cimicifuga racemosa extract Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. *Phytomedicine* [Epub ahead of print]. ⁸ 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. ⁹ Lopatka et al. (2007) Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopausaler Beschwerden – Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimifemin®. *Medizin für die Frau. Journal for Menopause* 02/2007. ¹⁰ Viereck V et al. (2005) Black cohosh just another phytoestrogen? *Trends in endocrinology and metabolism*. 16(5):214-221. ¹¹ Garita-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. ¹² 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, симпозиумах з медичної тематики.