

ВПЛИВ *CIMICIFUGA RACEMOSA* НА МЕТАБОЛІЧНІ ПАРАМЕТРИ ЖІНОК ІЗ СИМПТОМАМИ МЕНОПАУЗИ

РЕТРОСПЕКТИВНЕ ОБСЕРВАЦІЙНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ (CIMBOLIC)*

L. FRIEDERICHSEN

кафедра акушерства та гінекології,
госпіталь Інтерлакена,
м. Інтерлакен, Швейцарія

S. NEBEL

компанія Max Zeller Söhne AG,
м. Романсхорн, Швейцарія

C. ZAHNER

компанія Max Zeller Söhne AG,
м. Романсхорн, Швейцарія

L. BÜTIKOFER

Інститут соціальної та
профілактичної медицини,
Бернський університет,
м. Берн, Швейцарія



P. STUTE

д. мед. н., професор, президент
Товариства акушерів і гінекологів
Швейцарії, член правління
Європейського товариства з
менопаузи й андропаузи, кафедра
акушерства та гінекології,
Університетська лікарня Берна,
Бернський університет,
м. Берн, Швейцарія

Контакти:

Petra Stute

Gynaecologic Endocrinology and
Reproductive Medicine, University
Women's Hospital
Theodor-Kocher-Haus,
Friedbühlstrasse 19,
3010, Bern, Switzerland
email: petra.stute@insel.ch

ВСТУП

Перехід у менопаузу та старіння супроводжуються збільшенням маси тіла приблизно на 0,5 кг щорічно [1–3]. Збільшення ваги, особливо в період менопаузи, суттєво пов'язане з підвищеним ризиком виникнення низки захворювань [2]. Крім того, змінюється склад тіла – збільшуються вісцеральні відкладення жиру та зменшується худорлявість [4], що часто супроводжується несприятливими змінами метаболічних параметрів [5]. Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) зазвичай показана для усунення симптомів менопаузи, але також позитивно впливає на масу тіла, його склад та параметри обміну речовин [6–8].

Циміцифуга (*Cimicifuga racemosa*, CR) є альтернативним методом лікування менопаузальних приливів жару [9, 10]. Точний механізм її дії неоднозначний. Вважається, що CR впливає на модуляцію нейро-медіаторних сигнальних шляхів у мозку і не чинить естрогенних ефектів [11–13]. В дослідженнях *in vitro* показано, що сухий екстракт циміцифуги Ze 450 (розведення 4,5–8,5:1, екстракційний розчинник етанол 60%) дозозалежно активує аденозинмонофосфат (АМФ)-активовану протеїнкіназу (АМФК), є активним регулятором різних ключових ферментів, що беруть участь у синтезі ліпідів (3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензим А редуктази та ацетил-коензим А карбоксилази) і деяких транспортерів глюкози (типу 1/4) [14]. Така активація АМФК більш виражена при застосуванні Ze 450, ніж при лікуванні метформіном. Ці результати були підтверджені в дослідженні на мишах, що показало значне зменшення споживання води та нормалізацію відповіді глюкози й інсуліну на тест із навантаженням глюкозою [14]. Таким чином, Ze 450 може покращити метаболічний контроль за рахунок підвищення чутливості до рецепторів інсуліну.

Метою даного моноцентричного ретроспективного дослідження було порівняння

впливу сухого екстракту циміцифуги Ze 450 (препарат Сімідона, Амаха Pharma) проти МГТ на масу тіла та метаболічні параметри, такі як рівень ліпідів у сироватці крові, глюкози, інсуліну та індекс інсулінорезистентності НОМА у симптоматичних жінок в менопаузі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дизайн дослідження

CIMBOLIC – це моноцентричне ретроспективне спостережне дослідження. У ньому використані кодовані дані медичної документації про здоров'я всіх пацієнток старше 40 років, отримані під час перших консультацій в Центрі менопаузи відділення акушерства та гінекології клініки «Інсеспаліта» (Берн, Швейцарія) з 01.04.2009 до 31.12.2016 р.

Рутинне дослідження включало з'ясування індивідуального і сімейного анамнезу, у т. ч. відомості про репродуктивний вік [15], медикаментозне лікування, фактори життя і шкідливі звички (куріння, алкоголь), анкетну шкалу оцінки менопаузи (Menopause Rating Scale, MRS)-II [16], антропологічні параметри (маса тіла, зріст, індекс маси тіла, рівень артеріального тиску та окружність талії), лабораторні аналізи крові та оцінку ризику деяких неінфекційних захворювань (серцево-судинних захворювань, раку молочної залози, остеопорозу).

Вибір способу лікування (CR або МГТ) ґрунтувався на вищеописаній рутинній діагностиці, оцінці користі та ризику і бажаннях пацієнтки під час консультації. До остаточного аналізу увійшли всі пацієнтки, які отримували Ze 450 (препарати Cimifemin® forte (торгівельна назва в Україні – Сімідона форте, Амаха Pharma) = 13 мг сухого екстракту, Cimifemin® uno (торгівельна назва в Україні – Сімідона уно, Амаха Pharma) = 6,5 мг сухого екстракту, або Climavita® forte = 13 мг сухого екстракту), або будь-який препарат МГТ (але не обидва методи лікування одночасно), які протягом періоду спостереження та принаймні під час одного візиту до лікаря виконали належні аналізи крові.

Дослідження було затверджено Кantonальним комітетом з етики (Kantonale Ethik-kommis Bern, Швейцарія, № 2016-01179).

* Переклад статті, опублікованої в Archives of Gynecology and Obstetrics 301 (2020): 517–23, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05366-8>

Статистичні методи

Пацієнток групували відповідно до виду терапії (Ze 450 або МГТ) протягом періоду спостереження. Безперервні та категоріальні змінні представлені погрупово, з використанням медіани з нижньою та верхньою чвертю (Iq, uq) та кількістю і відсотками пацієнток відповідно. Вихідні характеристики між групами порівнювали, використовуючи тести Вілкоксона за ранговою сумою і точні тести Фішера для безперервних і категоричних змінних відповідно. Лінійні моделі регресії зі змішаними ефектами використовувались для аналізу змін у часі в межах групи і між групами. Значення кінцевих точок на початку та на момент спостереження використовували як залежну змінну і групу лікування (тобто МГТ або Ze 450), час, взаємодію часу та групи – як фіксовані змінні.

Обчислювалися максимальна вірогідність, ступінь свободи з використанням наближення Satterthwaite та 95% довірчих інтервалів (ДІ) на основі t-розподілу. Граничні ефекти для кожної групи були розраховані за допомогою програми Stata та виражені як середня зміна на рік з 95% ДІ та значенням p . Різниця між групами (тобто період взаємодії групи і часу) виражалася як середня різниця на рік (Ze 450 мінус МГТ) з 95% ДІ та значенням p .

В основний аналіз увійшли всі пацієнтки, незалежно від того, чи були доступні вихідні показники та подальша оцінка конкретної кінцевої точки. Для аналізу чутливості були відібрані лише пацієнтки з вихідними значеннями і принаймні з одним подальшим вимірюванням показників (повний аналіз випадку). Ми використовували багатозмінну лінійну регресію зі змішаними ефектами, щоб врегулювати втручання (конфаундер¹). Всі вихідні змінні зі значенням $p < 0,2$ при вихідному порівнянні та відсутність менше 30% в обох групах були включені як коваріати. Загальний контроль рівня помилок I типу не проводився через дослідницьку природу випробування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Учасниці

З 769 обстежених пацієнток в остаточний аналіз увійшли 174. З них 32 приймали Ze 450 і 142 – МГТ. Сучасні схеми МГТ включали переважно комбінації естроген-гестагенів ($n = 89$; 63%), а решта жінок отримували лише естрогени, лише гестагени, комбінацію естроген-андроген або тиболон. Тільки деякі пацієнтки групи Ze 450 ($n = 3$; 9%), але більшість у групі МГТ ($n = 103$; 73%) раніше застосовували МГТ. Однак мало пацієнток раніше застосовували Ze 450: $n = 8$ (25%) у групі Ze 450 і $n = 49$ (35%) у групі МГТ. Усі користувачки циміцифуги приймали Ze 450. З них більшість застосовували Ze 450 у добовій дозі 13 мг сухого екстракту ($n = 25$; 78%; рекомендована доза – 1 таблетка щодня).

Початкові характеристики учасниць

У таблиці 1 представлені вихідні антропологічні, репродуктивні параметри і спосіб життя учасниць. Не було

суттєвої міжгрупової різниці, окрім репродуктивної стадії² ($p = 0,038$). Більшість жінок, які отримували Ze 450, знаходились на етапі постменопаузи ($n = 24$; 83%), тоді як лише одна з двох жінок, які отримували МГТ, належала до цієї категорії ($n = 66$; 55%). Близько третини жінок групи МГТ були або в пременопаузі ($n = 21$; 17%), або в ранньому переході в менопаузу ($n = 23$; 19%).

В обох групах середня тривалість спостереження становила 12 місяців (Ze 450 Iq, uq 12,0, 24,0; МГТ Iq, uq 12,0, 36,0; $p = 0,91$). Мала місце значна різниця у кількості наступних візитів ($p = 0,011$). 88% (група Ze 450) та 61% (група МГТ) учасниць здійснили лише один наступний візит. Кілька жінок групи Ze 450 здійснили два ($n = 2$; 6%), три ($n = 1$; 3%) або чотири ($n = 1$; 3%) подальші візити, в групі МГТ цей показник відповідно склав 41 (29%), 12 (8%) та 3 (2%).

У таблиці 2 представлено вихідний тип та інтенсивність симптомів менопаузи, оцінені за анкетой MRS-II. В обох групах середня інтенсивність загальних менопаузальних симптомів (загальний бал MRS-II) на початку дослідження була від середньої (9–16 балів) до важкої (≥ 17 балів) ($p = 0,46$). Учасниці обох груп страждали на помірні вегетативні симптоми (5–8 балів) ($p = 0,10$) та помірні (2–3 бали) і тяжкі (≥ 4 балів) урогенітальні симптоми ($p = 0,89$) відповідно. Вихідні психологічні симптоми менопаузи були помірними (4–6 балів) в обох групах. Жінки, котрі вибрали як лікування МГТ, пізніше мали незначні, але достовірні психологічні симптоми, порівняно з пацієнтками, які вибрали Ze 450 ($p = 0,011$).

Зміна менопаузальних симптомів, маси тіла та метаболічних параметрів з часом

Ми не знайшли жодних доказів зміни маси тіла, вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну та індексу НОМА) і рівня ліпідів у сироватці крові (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди) ані в жінок групи Ze 450, ані в групі МГТ (табл. 3).

У групі МГТ ми виявили суттєве покращення з часом загального показника MRS-II ($-0,99$; 95% ДІ 1,42–0,55 на рік; $p < 0,0001$), вегетативного показника MRS-II ($-0,24$; 95% ДІ від $-0,45$ до $-0,03$ на рік; $p = 0,023$), психологічного показника MRS-II ($-0,48$; 95% ДІ від $-0,71$ до $-0,25$; $p < 0,0001$) та урогенітального показника MRS-II ($-0,28$; 95% ДІ від $-0,45$ до $-0,11$; $p = 0,001$).

Аналогічним чином лікування Ze 450 значно покращило вегетативні показники MRS-II ($-0,81$; 95% ДІ від $-1,57$ до $-0,04$; $p = 0,039$) та урогенітальні показники ($-0,64$; 95% ДІ від $-1,26$ до $-0,01$; $p = 0,045$) (табл. 3). Загальна оцінка MRS-II мала ту саму тенденцію ($-1,43$; 95% ДІ від $-3,16$ до $0,30$; $p = 0,11$). Порівняння між групами не виявило суттєвих відмінностей для будь-якої кінцевої точки.

Щоб відкоригувати потенційні фактори втручання, ми включили вихідні змінні зі значенням $p < 0,2$ у порівнянні з вихідним показником та відсутністю менше 30%

¹ Фактор втручання (син. конфаундер) – змінна, яка може спричинити чи запобігти досліджуваному результату, але не є проміжною в причинному ланцюгу і пов'язана з досліджуваним впливом. Якщо поправку на конфаундер внести неможливо, то його вплив не можна відрізнити від впливу досліджуваного фактору (прим. ред.).

² Відповідно до класифікації стадій репродуктивного старіння STRAW+10 (прим. ред.).

Таблиця 1. Початкові показники учасниць дослідження

Показники	Ze 450 (препарат Сімідона, Амаха Pharma) (N = 32)		МГТ (N = 142)		p
	n	Медіана [Iq; uq] або n	n	Медіана [Iq; uq] або n	
Вік, роки	32	53,0 [48,5; 55,0]	142	52,0 [47,0; 55,0]	0,93
Індекс маси тіла, кг/м ²	31	24,5 [22,7; 27,4]	136	24,1 [21,2; 28,6]	0,68
Окружність талії, см	26	85,0 [79,0; 102,0]	122	88,0 [79,0; 96,0]	0,79
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	31	120 [112; 135]	138	120 [112; 130]	0,50
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	31	80,0 [75,0; 88,0]	138	80,0 [70,0; 84,0]	0,13
Вік настання менархе, роки	31	14,0 [13,0; 15,0]	134	13,0 [12,0; 15,0]	0,16
Тривалість менструального циклу, дні	9	28,0 [28,0; 29,0]	24	28,0 [26,5; 28,0]	0,36
Вік настання менопаузи, роки	18	49,5 [45,0; 53,0]	67	48,0 [42,0; 51,0]	0,14
Час з моменту останньої менструації, роки	29	2,40 [0,47; 10,54]	124	2,42 [0,28; 8,44]	0,75
Репродуктивна стадія (за класифікацією STRAW+10 [15])	29		121		0,038
Пременопауза		1 (3%)		21 (17%)	
Ранній перехід в менопаузу		2 (7%)		23 (19%)	
Пізній перехід в менопаузу		2 (7%)		11 (9%)	
Постменопауза		24 (83%)		66 (55%)	
Куріння	32		142		0,09
Ніколи		18 (56%)		102 (72%)	
На момент дослідження		8 (25%)		30 (21%)	
В минулому		6 (19%)		10 (7%)	
Алкоголь	32		142		0,67
Ніколи		16 (50%)		59 (42%)	
Регулярно		6 (19%)		27 (19%)	
Час від часу		10 (31%)		56 (39%)	
AGLA® 10-річний ризик фатальної і нефатальної ішемічної хвороби серця, %	21	0,70 [0,50; 1,20]	89	0,40 [0,20; 1,20]	0,12
FRAX® 10-річний ризик остеопоротичних переломів, %	29	5,70 [4,40; 7,00]	127	5,60 [4,10; 7,10]	0,68
GAIL® 5-річний ризик раку молочної залози, %	31	1,30 [1,20; 1,50]	137	1,40 [1,10; 1,90]	0,22

N – загальна кількість спостережень, n – кількість учасниць, які не пропустили обстежень

Таблиця 2. Вихідна частота симптомів менопаузи в учасниць дослідження, оцінена за шкалою MRS-II

Показники	Ze 450 (препарат Сімідона, Амаха Pharma) (N = 32)		МГТ (N = 142)		p
	n	Медіана [Iq; uq]	n	Медіана [Iq; uq]	
Загальник показник (Q1–Q11)	25	16,0 [9,0; 20,0]	129	17,0 [11,0; 21,0]	0,46
Вегетативний показник (Q1, Q2, Q3, Q11)	26	8,00 [5,00; 10,00]	129	6,00 [4,00; 9,00]	0,10
Психологічний показник (Q4–Q7)	26	4,00 [2,00; 5,00]	129	5,00 [3,00; 9,00]	0,011
Урогенітальний показник (Q8–Q10)	26	3,50 [2,00; 6,00]	129	4,00 [2,00; 6,00]	0,89

N – загальна кількість спостережень, n – кількість учасниць, які не пропустили обстежень

(діастолічний артеріальний тиск, вік настання менархе, репродуктивна стадія, куріння, вегетативний і психологічний показники шкали MRS-II) у багатозмінних моделях (табл. 4). Результати були такими ж, як і в незмінних моделях. Для групи МГТ ми виявили докази зміни загального значення MRS-II (-0,87; 95% ДІ від -1,26 до -0,48 на рік; $p < 0,0001$), психологічного показника (-0,42; 95% ДІ від -0,60 до -0,24 на рік; $p < 0,0001$) та урогенітального показника (-0,24; 95% ДІ від -0,42 до -0,07 на рік; $p = 0,005$). У групі Ze 450 ми виявили докази зміни загального значення MRS-II (-1,82; 95% ДІ від -3,65 до 0,02; $p = 0,05$) та урогенітального показника (-0,79; 95% ДІ від -1,60 до 0,02; $p = 0,05$). Ми не знайшли жодних доказів різниці між групами. Крім того, ми не виявили змін у групі або між групами маси тіла та

метаболічних показників сироватки крові (загальний холестерин, холестерин ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди, глюкоза натще, інсулін та індекс НОМА) (табл. 4).

ОБГОВОРЕННЯ

Дане моноцентричне ретроспективне спостережне дослідження показало, що:

1) як сухий екстракт цимицифуги Ze 450, так і МГТ помітно зменшували симптоми менопаузи з часом, не маючи значних міжгрупових відмінностей;

2) МГТ чинить істотний сприятливий вплив на зменшення психологічних та сечостатевих симптомів менопаузи;

3) на відміну від наших очікувань збільшення ваги під час менопаузи [1, 2], ми не виявили жодних доказів зміни маси

Таблиця 3. Зміна симптомів менопаузи, маси тіла та метаболічних параметрів учасниць дослідження з часом

Показники	N спостережень/пацієнток	Ze 450 (препарат Сімідона, Атаха Pharma)		МГТ		Різниця (Ze 450/МГТ)	
		Зміна на рік (95% ДІ)	p	Зміна на рік (95% ДІ)	p	На рік (95% ДІ)	p
Маса тіла, кг	239/171	-0,17 (-1,15; 0,82)	0,74	0,46 (-0,02; 0,94)	0,06	-0,63 (-1,72; 0,47)	0,26
Глюкоза натще, ммоль/л	208/145	0,06 (-0,11; 0,23)	0,47	0,00 (-0,08; 0,08)	0,94	0,06 (-0,13; 0,25)	0,53
Інсулін натще, мОд/л	140/114	0,51 (-0,99; 2,00)	0,51	-0,26 (-0,95; 0,44)	0,47	0,76 (-0,89; 2,41)	0,37
Індекс НОМА	133/110	0,17 (-0,23; 0,57)	0,41	-0,09 (-0,27; 0,10)	0,36	0,26 (-0,19; 0,70)	0,26
Загальний холестерин, ммоль/л	232/157	0,07 (-0,06; 0,19)	0,29	0,02 (-0,05; 0,08)	0,65	0,05 (-0,09; 0,19)	0,47
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	232/157	0,01 (-0,06; 0,07)	0,84	0,01 (-0,03; 0,04)	0,74	0,00 (-0,08; 0,08)	0,98
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	231/158	0,04 (-0,08; 0,15)	0,55	-0,01 (-0,08; 0,05)	0,65	0,05 (-0,08; 0,18)	0,46
Тригліцериди, ммоль/л	233/157	-0,04 (-0,17; 0,09)	0,58	0,00 (-0,07; 0,07)	0,94	-0,04 (-0,19; 0,11)	0,59
MRS-II загальний показник	282/158	-1,43 (-3,16; 0,30)	0,11	-0,99 (-1,42; -0,55)	< 0,0001	-0,44 (-2,23; 1,34)	0,63
MRS-II вегетативний показник	283/158	-0,81 (-1,57; -0,04)	0,039	-0,24 (-0,45; -0,03)	0,023	-0,57 (-1,36; 0,23)	0,16
MRS-II психологічний показник	283/158	0,28 (-0,56; 1,13)	0,51	-0,48 (-0,71; -0,25)	< 0,0001	0,76 (-0,11; 1,63)	0,09
MRS-II урогенітальний показник	283/158	-0,64 (-1,26; -0,01)	0,045	-0,28 (-0,45; -0,11)	0,001	-0,36 (-1,00; 0,29)	0,28

Таблиця 4. Зміна маси тіла, метаболічних параметрів та симптомів менопаузи з часом після коригування базових коваріатів*

Показники	N спостережень/пацієнток	Ze 450 (препарат Сімідона, Атаха Pharma)		МГТ		Різниця (Ze 450/МГТ)	
		Зміна на рік (95% ДІ)	p	Зміна на рік (95% ДІ)	Зміна на рік (95% ДІ)	p	Зміна на рік (95% ДІ)
Маса тіла, кг	180/126	-0,21 (-1,23; 0,81)	0,69	0,35 (-0,10; 0,79)	0,13	-0,55 (-1,67; 0,56)	0,33
Глюкоза натще, ммоль/л	153/106	0,04 (-0,18; 0,26)	0,72	-0,00 (-0,09; 0,09)	0,97	0,04 (-0,19; 0,28)	0,73
Інсулін натще, мОд/л	105/85	1,12 (-0,95; 3,20)	0,29	-0,53 (-1,37; 0,31)	0,21	1,66 (-0,58; 3,89)	0,15
Індекс НОМА	99/82	0,33 (-0,24; 0,89)	0,26	-0,13 (-0,36; 0,10)	0,26	0,46 (-0,15; 1,07)	0,14
Загальний холестерин, ммоль/л	169/112	0,09 (-0,04; 0,22)	0,17	0,00 (-0,06; 0,07)	0,89	0,09 (-0,06; 0,24)	0,25
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	169/112	-0,01 (-0,08; 0,07)	0,84	-0,00 (-0,04; 0,04)	0,89	-0,00 (-0,09; 0,08)	0,91
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	168/113	0,06 (-0,07; 0,20)	0,34	-0,01 (-0,08; 0,05)	0,70	0,08 (-0,07; 0,22)	0,30
Тригліцериди, ммоль/л	169/112	0,01 (-0,11; 0,13)	0,87	0,00 (-0,06; 0,07)	0,94	0,01 (-0,13; 0,15)	0,91
MRS-II загальний показник	231/126	-1,82 (-3,65; 0,02)	0,05	-0,87 (-1,26; -0,48)	< 0,0001	-0,94 (-2,82; 0,93)	0,32
MRS-II вегетативний показник	231/126	-0,69 (-1,50; 0,12)	0,10	-0,16 (-0,33; 0,01)	0,07	-0,53 (-1,36; 0,29)	0,21
MRS-II психологічний показник	231/126	-0,14 (-1,00; 0,72)	0,75	-0,42 (-0,60; -0,24)	< 0,0001	0,28 (-0,59; 1,16)	0,52
MRS-II урогенітальний показник	231/126	-0,79 (-1,60; 0,02)	0,05	-0,24 (-0,42; -0,07)	0,005	-0,55 (-1,37; 0,28)	0,19

* діастолічний артеріальний тиск, вік настання менархе, репродуктивна стадія, куріння, вегетативний і психологічний показники шкали MRS-II

тіла і метаболічних параметрів (ліпідів сироватки крові, вуглеводного обміну) з часом. Однак невизначеність оцінюваних ефектів була значною;

4) потенційні фактори втручання не змінили результатів.

Зрозуміло, що це дослідження має деякі обмеження. Воно було дослідницьким, і ми перевірили багато гіпотез, не контролюючи загальний рівень помилок типу I – відтак, всі результати повинні бути відповідно інтерпретовані. Оскільки це було ретроспективне спостережне дослід-

ження, неоднорідними були показання до лікування, дозування та тривалість терапії. Розмір вибірки для групи був невеликим, кількість відсутніх даних була досить значною, і в нас не було контрольної групи, яка б не отримувала лікування. Можливість виявляти відмінності між групами була невеликою, і відсутність жодної не дає свідчень про рівнозначність методів лікування. Аналіз потужності показав, що для виявлення реалістичних розмірів ефекту в 0,25 з потужністю 80% необхідно 150 та 850 пацієнток, які

б отримували Ze 450 та МГТ відповідно. Відсутність контрольної групи унеможливило виключення ефекту плацебо, оскільки ми виявили лише вплив лікування на суб'єктивні кінцеві точки (показники шкали MRS). Ми припустили лінійний вплив часу на всі результати. Це припущення навряд чи є правдивим, але здається доцільним протягом досить короткого часу спостереження. Невеликий розмір вибірки не дозволив нам детальніше вивчити вплив часу. З іншого боку, сильною стороною дослідження був його характер у реальному житті, коли початок лікування залежить від декількох факторів і не виключає нікого, як це має місце у рандомізованих контрольованих випробуваннях. Отже, отримані результати можуть бути перенесені в повсякденну клінічну практику лікарів-гінекологів.

Цікаво, що рівень вітаміну D₃ у сироватці крові був значно нижчим у групі Ze 450, ніж у жінок, які отримували МГТ. Відповідно до національних керівництв, середній рівень вітаміну D₃ у сироватці крові був нижче рекомендованого рівня у групі Ze 450, але в межах рекомендованого діапазону в жінок групи МГТ (> 50 ммоль/л) [17]. Однак не виявлено, що добавки з вітаміном D впливають на глікемію або інсуліно-резистентність [18]. Оцінка рівня вітаміну D була неповною (у 63% та 75% жінок на початковому етапі дослідження у групі Ze 450 та МГТ відповідно), і ми не включали її до багатовимірної моделі.

Сприятливий вплив сухого екстракту цимицифуги Ze 450 на симптоми менопаузи показаний у рандомізованому контрольованому дослідженні [19] і підтверджує попередній систематичний огляд, що виявив зменшення вазомоторних симптомів в результаті застосування препаратів цимицифуги, офіційно затверджених до застосування (на відміну від засобів цимицифуги, які належать до харчових добавок) [10]. На початковому етапі симптоми менопаузи були помірними та вираженими в обох групах і зменшувалися з часом, оскільки екстракт цимицифуги Ze 450 (препарат Сімідона, Амаха Pharma) та МГТ були співставно ефективними. Цікаво, що жінки, які мали психологічні симптоми менопаузи, здебільшого вибирали МГТ. Це може бути пов'язано зі значно підвищеним ризиком депресії під час перименопаузи [20] та відомим позитивним впливом МГТ на настрої [8, 21]. Однак через малий розмір вибірки ми не змогли розмежувати різний склад, дози препаратів для МГТ та показання до їх застосування. Оскільки значна більшість жінок групи Ze 450, на відміну від групи МГТ, знаходилась у постменопаузі, ми можемо тільки здогадуватися, за якими ще показаннями (окрім терапії вазомоторних симптомів) їм призначалася МГТ (наприклад, для регулювання менструального циклу).

Як відомо, перехід в менопаузу та старіння супроводжуються збільшенням маси тіла і несприятливими змінами складу тіла та метаболічних параметрів [1, 2, 4, 5]. За даними дослідження [22], жінки з метаболічним синдромом мають вищий загальний бал шкали MRS та вищий показник шкали MRS для соматичних симптомів, таких як приливи та пітливість. Для більшості симптоматичних жінок будь-яке лікування, що може сповільнити або навіть зупинити цей прогрес і має незначні побічні ефекти, є доцільним. МГТ чинить корисний вплив на масу тіла, його склад та метаболічні

параметри [6, 7, 8]. Однак багато жінок в менопаузі неохоче використовують МГТ через можливі ризики, особливо ризик раку молочної залози [23]. Тому останніми роками лікарські засоби рослинного походження, такі як цимицифуга або фітоестрогенні добавки, привертають до себе велику увагу. Зовсім недавно систематичний огляд та мета-аналіз засвідчив зменшення маси тіла в результаті використання добавки фітоестрогенів у здорових жінок в постменопаузі, але збільшення маси тіла в жінок у постменопаузі, які вже мали порушення обміну речовин [24]. У нашому дослідженні ми не спостерігали негативного впливу Ze 450 на приріст маси тіла та метаболічні параметри в жодній групі. Проте жінки в нашій когорті були цілком здоровими. Таким чином, якби сухий екстракт цимицифуги Ze 450 мав стабілізуючий вплив на масу тіла та метаболічні показники в жінок у менопаузі, чиста користь від його застосування перевищила б рідкісні потенційні переважно короточасні шлунково-кишкові побічні ефекти. Наше дослідження підтримує попередні результати, що виявили сприятливий вплив Ze 450 на активність АМФК *in vitro* та на метаболічні параметри у щурів [14]. Однак ми можемо лише здогадуватись про точний механізм дії Ze 450 у нашому дослідженні, оскільки не вивчали активність АМФК.

Це перше дослідження в людини з вивчення дії Ze 450 на масу тіла і параметри обміну речовин. Безумовно, ці перші результати потребують підтвердження у великих проспективних випробуваннях.

ВИСНОВОК

Як МГТ, так і цимицифуга зменшують симптоми менопаузи. В жінок, які отримували лікування МГТ та цимицифугою (препаратом Сімідона, Амаха Pharma), маса тіла та метаболічні показники сироватки крові не змінювались.

Конфлікт інтересів

Дослідження підтримала компанія Max Zeller Söhne AG (м. Романсхорн, Швейцарія). Автори статті Кетрін Захнер та Сабін Небель є співробітниками цієї компанії. Автори були автономними в аналізі даних та у звіті про дослідження і не повідомляють про конфлікт інтересів.

Список літератури можна знайти за адресою:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-019-05366-8>

ВПЛИВ *CIMICIFUGA RACEMOSA* НА МЕТАБОЛІЧНІ ПАРАМЕТРИ ЖІНОК ІЗ СИМПТОМАМИ МЕНОПАУЗИ

Ретроспективне обсерваційне дослідження (CIMBOLIC)

L. Friederichsen, кафедра акушерства та гінекології, госпіталь Інтерлакена, м. Інтерлакен, Швейцарія

S. Nebel, компанія Max Zeller Söhne AG, м. Романсхорн, Швейцарія

C. Zahner, компанія Max Zeller Söhne AG, м. Романсхорн, Швейцарія

L. Bütikofer, Інститут соціальної та профілактичної медицини, Бернський університет, м. Берн, Швейцарія

P. Stute, д. мед. н., професор, президент Товариства акушерів і гінекологів Швейцарії, член правління Європейського товариства з менопаузи й андропаузи, кафедра акушерства та гінекології, Університетська лікарня Берна, Бернський університет, м. Берн, Швейцарія

Мета дослідження: порівняти вплив екстракту *Cimicifuga racemosa* (CR, Ze 450, препарат Сімідона) і менопаузальної гормональної терапії (МГТ) на метаболічні параметри і масу тіла жінок із симптомами менопаузи.

Матеріали і методи. У цьому моноцентричному ретроспективному когортному дослідженні були обстежені жінки старше 40 років, які звернулись на першу консультацію до лікаря між 2009 і 2016 роками. В остаточний аналіз були включені жінки, які отримували МГТ або CR і отримали щонайменше одну наступну консультацію. Основними досліджуваними показниками були метаболічні параметри сироватки крові (рівень ліпідів, глюкози, інсуліну та індекс інсулінорезистентності HOMA), маса тіла і симптоми менопаузи (оцінювались за шкалою оцінки менопаузи (MRS)-II). Статистичний аналіз проведений з використанням одно- та багатопараметричних регресійних моделей змішаних ефектів, які передбачають лінійний вплив часу.

Результати. 174 жінки були включені в остаточний аналіз (група CR: n = 32, група МГТ: n = 142). Не було відмінностей між групами щодо вихідних характеристик (вік, індекс маси тіла, метаболічні показники крові, рівень гормонів і артеріальний тиск) і загальним балом MRS-II, тоді як репродуктивна стадія значно відрізнялася – більшість жінок, які отримували CR (83%), знаходились в постменопаузі, тоді як у групі МГТ таких було 55% (p = 0,038). Середня тривалість спостереження склала 12 місяців. В обох групах протягом періоду спостереження метаболічні показники і маса тіла не змінювалися, в той час як загальні показники і значення шкали MRS-II покращилися.

Висновок. Симптоми менопаузи значно зменшилися в обох групах (МГТ і CR), в той час як метаболічні показники сироватки крові та маса тіла в жінок, які отримували МГТ і CR, не змінилися.

Ключові слова: цимицифуга, *Cimicifuga racemosa*, маса тіла, індекс HOMA, менопаузальна гормональна терапія, менопауза, Сімідона.

ВЛИЯНИЕ *CIMICIFUGA RACEMOSA* НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЖЕНЩИН С СИМПТОМАМИ МЕНОПАУЗЫ

Ретроспективное обсервационное исследование (CIMBOLIC)

L. Friederichsen, кафедра акушерства и гинекологии, госпиталь Интерлакена, г. Интерлакен, Швейцария

S. Nebel, компания Max Zeller Söhne AG, г. Романсхорн, Швейцария

C. Zahner, компания Max Zeller Söhne AG, г. Романсхорн, Швейцария

L. Bütikofer, Институт социальной и профилактической медицины, Бернский университет, г. Берн, Швейцария

P. Stute, д. мед. н., профессор, президент Общества акушеров и гинекологов Швейцарии, член правления Европейского общества по менопаузе и андропаузе, кафедра акушерства и гинекологии, Университетская больница Берна, Бернский университет, г. Берн, Швейцария

Цель исследования: сравнить влияние экстракта *Cimicifuga racemosa* (CR, Ze 450, препарат Симидона) и менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на метаболические параметры и массу тела женщин с симптомами менопаузы.

Материалы и методы. В этом моноцентровом ретроспективном когортном исследовании были обследованы женщины старше 40 лет, которые обратились за первой врачебной консультацией между 2009 и 2016 годами. В окончательный анализ были включены женщины, которые получали МГТ или CR и посетили как минимум одну следующую консультацию. Основными исследуемыми показателями были метаболические параметры сыворотки крови (уровень липидов, глюкозы, инсулина и индекс инсулинорезистентности HOMA), масса тела и симптомы менопаузы (оценивались по шкале оценки менопаузы (MRS)-II). Статистический анализ проведен с использованием одно- и многопараметрических регрессионных моделей смешанных эффектов, которые предусматривают линейное влияние времени.

Результаты. 174 женщины были включены в окончательный анализ (группа CR: n = 32, группа МГТ: n = 142). Не было различий между группами по исходным характеристикам (возраст, индекс массы тела, метаболические показатели крови, уровень гормонов и артериального давления) и общему баллу MRS-II, в то время как репродуктивная стадия значительно отличалась – большинство женщин, получавших CR (83%), находились в постменопаузе, в то время как в группе МГТ таких было 55% (p = 0,038). Средняя продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. В обеих группах в течение периода наблюдения метаболические показатели и масса тела не менялись, тогда как общие показатели и значения шкалы MRS-II улучшились.

Вывод. Симптомы менопаузы значительно уменьшились в обеих группах (МГТ и CR), в то время как метаболические показатели сыворотки крови и масса тела у женщин, получавших МГТ и CR, не изменились.

Ключевые слова: цимицифуга, *Cimicifuga racemosa*, масса тела, индекс HOMA, менопаузальная гормональная терапия, менопауза, Симидона.

EFFECT OF *CIMICIFUGA RACEMOSA* ON METABOLIC PARAMETERS IN WOMEN WITH MENOPAUSAL SYMPTOMS

A retrospective observational study (CIMBOLIC)

L. Friederichsen, Department of Obstetrics and Gynecology, Spital Interlaken, Interlaken, Switzerland

S. Nebel, Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Switzerland

C. Zahner, Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Switzerland

L. Bütikofer, CTU Bern, Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland

P. Stute, MD, professor, President of Swiss Society of Obstetrics & Gynecology, Board Member of EMAS, Department of Obstetrics and Gynecology, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

Purpose. To compare the influence of *Cimicifuga racemosa* extract (CR, Ze 450) and menopausal hormone therapy (MHT) on metabolic parameters and body weight in symptomatic menopausal women.

Methods. In this monocentric retrospective cohort study, women over 40 years old with a first consultation between 2009 and 2016 were screened. Included in the final analysis were women treated with either MHT or CR and having at least one follow-up consultation. Metabolic serum parameters (lipids, glucose, insulin, and HOMA-IR), body weight, and menopausal symptoms (Menopause Rating Scale (MRS)-II) were the main outcome measures. Statistical analysis by uni- and multi-variable linear mixed-effects regression models assuming a linear effect of time.

Results. 174 women were included in the final analysis (CR n = 32, MHT n = 142). There was no difference between the groups regarding baseline characteristics (age, BMI, serum metabolic parameters, hormones, and blood pressure) and total MRS-II score, while reproductive stage differed significantly with more postmenopausal women treated with CR (83%) than MHT (55%) (p = 0.038). Median follow-up time was 12 months. In both groups, metabolic serum parameters and body weight did not change over the follow-up period, while total and MRS-II subscores improved.

Conclusion. Menopausal symptoms improved significantly in both groups (MHT and CR), while serum metabolic parameters and body weight did not change in MHT- or CR-treated women.

Keywords: black cohosh, *Cimicifuga racemosa*, body weight, HOMA index, menopausal hormone therapy, menopause.