

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Pluskwicy groniastej (*Actaea/Cimicifuga racemosa*) w leczeniu objawów naczynioruchowych – przegląd badań klinicznych

Efficacy and safety of Black cohosh (*Actaea/Cimicifuga racemosa*) in the treatment of vasomotor symptoms – review of clinical trials

Kanadys Wiesław Maciej¹, Leszczyńska-Gorzelał Bożena², Oleszczuk Jan²

¹ Poradnia Ginekologiczno-Położnicza Przychodni Specjalistycznej NZOZ Specjalistyk Czechów w Lublinie

² Klinika Położnictwa i Perinatologii Akademii Medycznej im. prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie

Streszczenie

Pojawianie się objawów naczynioruchowych u większości kobiet jest ściśle powiązane z niedoborem estrogenów, występującym w wyniku menopauzy naturalnej lub chirurgicznej. Uderzenia gorąca mogą być również dużym problemem dla kobiet z rakiem piersi, które bezpośrednio wynikają z leczenia nowotworu (wycięcie jajników, niewydolność jajników po chemioterapii, terapia adiuwantowa tamoksyfenem).

Pomimo braku wiarygodnych danych co do skuteczności i bezpieczeństwa, stosowanie ziół wśród kobiet w okresie menopauzy dynamicznie wzrasta w ostatnich latach na całym świecie.

W tej pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego stosowania Pluskwicy groniastej (*Actaea/Cimicifuga racemosa*) w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu objawów wypadowych. Wyciągi z kłącza *Actaea r.* zawierają aktywne biologicznie składniki, takie jak glikozydy triterpenowe (*acteina*, *cimicifugozyd*, *deoksyacteina*), kwas izoferulowy i alkaloidy, *n*-metylocytyzyna.

Mechanizm działania jest niejasny. Niektórzy autorzy sugerują, że *Actaea r.* zawiera substancje o aktywności selektywnego modulatora receptora estrogenowego (*SERM*). Najnowsze dane mówią również o dopaminergicznym i serotoninoergicznym działaniu. Podstawę przeglądu stanowiły 32 prace. Badania otwarte, nieporównawcze, jak i randomizowane badania otwarte, porównawcze z lekiem aktywnym wykazały, że *Actaea r.* znamienne redukuje częstotliwość i intensywność uderzeń gorąca.

Jednak wyniki prób randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo są rozbieżne. Objawy niepożądane są rzadkie (5,4%), łagodne i przemijające. Większość z nich to zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle i zawroty głowy, wysypki i mastalgia. Opisywane są pojedyncze przypadki ostrego uszkodzenia wątroby, lecz bezpośredni związek przyczynowo-skutkowy nie jest przekonywujący.

Słowa kluczowe: **Pluskwica groniasta / *Actaea racemosa* / *Cimicifuga racemosa* / objawy naczynioruchowe / skuteczność terapii / *Cimicifuga* – bezpieczeństwo /**

Adres do korespondencji:

Wiesław M. Kanadys
ul. Leszetyckiego 6/49, 20-861 Lublin
e-mail: wieslaw.kanadys@wp.pl
tel. 081 741 26 52

Otrzymano: 01.12.2007
Zaakceptowano do druku: 25.03.2008

Kanadys W, et al.

Abstract

The occurrence of vasomotor symptoms in women is directly related to deficiency of estrogen, which occurs as a result of natural or surgical menopause. Hot flushes may also be a major problem for patients with a history of breast cancer, as they may result directly from cancer treatment (oophorectomy, chemotherapy-induced ovarian failure or adjuvant tamoxifen citrate therapy).

Despite the lack of reliable data regarding their efficacy and safety, in recent years the usage of herbs among menopausal women has increased dynamically all over the world. The following paper reviews professional literature about Black Cohosh (*Actaea/Cimicifuga racemosa*), either used alone or in combination with other medicinal herbs administered in management of vasomotor symptoms. Extracts of the rootstock of Black cohosh contain such potentially biologically active constituents as triterpene glycosides (actein, cimicifugoside, deoxyacetin), isoferulic acid and alkaloids (n-methylcytisine).

The mechanism of its action remains unclear. Some authors suggest that Black Cohosh contains substances with selective estrogen receptor modulator (SERM) activity. Recent data has demonstrated that Black Cohosh may have an effect on dopaminergic and serotonergic systems. Thirty-two papers formed the basis for this review. Open-label, noncomparative studies, as well as treatment-controlled, randomized, open trials, have proven that Black Cohosh significantly reduced frequency or severity of hot flashes.

The results of randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials were contradictory. Adverse symptoms have been rare (5,4%), mild and reversible. Most of them included gastrointestinal upsets, rashes, headaches, dizziness and mastalgia. Nevertheless, single cases of serious adverse events, including acute hepatocellular damage, have been reported, but without a clear causality relationship.

Key words: **Black cohosh / Actaea racemosa / Cimicifuga racemosa / vasomotor symptoms / efficacy / safety /**

Wstęp

Spadkowi i ustaniu aktywności endokrynnej jajników w okresie klimakterium towarzyszą zaburzenia naczynioruchowe, psychiczne i somatyczne, szczególnie uderzenia gorąca, potliwość, zaburzenia snu, nerwowość, drażliwość, nastroje depresyjne, dolegliwości moczowo-płciowe [1].

6-14% kobiet doświadcza uderzeń gorąca jeszcze w późnym okresie reprodukcyjnym, odsetek ten wzrasta (późny okres przejścia menopauzalnego, 33-63% kobiet) osiągając najwyższą częstość we wczesnym okresie pomenopauzalnym i dotyczy co najmniej 75% kobiet. W ciągu kilku lat obserwuje się ich spadek, jednak u około 25% kobiet dolegliwości te mogą utrzymywać się więcej niż 5 lat [2, 3].

Na występowanie i intensywność objawów menopauzalnych mają wpływ takie czynniki, jak: status społeczny, poziom wykształcenia, przekonania (wiara), stosunek do starzenia, zmiany w rodzinie oraz otoczeniu, stan zdrowia, dieta, masa ciała, aktywność fizyczna, palenie papierosów i inne [3].

Mechanizm powstawania uderzeń gorąca nie jest do końca poznany. Postuluje się, że w wyniku starzenia się jajnika, co skutkuje spadkiem produkcji hormonów płciowych, dochodzi do zaburzeń dystrybucji neurotransmiterów, neuropeptydów i neurosteroidów. Konsekwencją zmian neuroendokrynnych w obrębie podwzgórza jest okresowa niestabilność centralnych ośrodków termoregulacji [4, 5].

Mimo, że korzyści związane ze stosowaniem estrogenów w leczeniu objawów wazomotorycznych są dobrze udokumentowane (występowanie i intensywność napadów gorąca i potów zmniejsza się o 80-90%), obecnie niewiele kobiet decyduje się na rozpoczęcie tej terapii, także kontynuacja jej wśród większości kobiet nie przekracza 2 lat [6, 7].

Wynika to z obawy przed rakiem piersi, nawrotem krwawień miesięcznych, przyrostem masy ciała i innymi działaniami niepożądanymi [8].

Również opublikowanie wyników badań WHI (*Women's Health Initiative*) wykazujących, że terapia estrogenowa, zwłaszcza kiedy stosowana jest przez dłuższy okres, zwiększa ryzyko udaru mózgu i żyłnej choroby zakrzepowozatorowej, a skojarzona z progestagenem (MPA) raka piersi i incydentów sercowo-naczyniowych, spowodowało istotne zmniejszenie odsetka kobiet stosujących terapię hormonalną [9, 10].

Naczynioruchowe objawy wypadowe stanowią również duży problem u kobiet z rakiem sutka. Przedwczesna menopauza jatrogena na tle niewydolności jajników w wyniku chemio- i/lub radioterapii, prowadzi do nagłego wystąpienia uderzeń gorąca, które są częstsze i cięższe, niż te związane z menopauzą naturalną [11, 12].

Dodatkowo, przyjmowanie tamoksyfenu w terapii adjuwantowej jest związane z uderzeniami gorąca u więcej niż 50% stosujących. Częstość i nasilenie objawów wzrasta w pierwszych 2-3 miesiącach, stabilizuje się i następnie stopniowo obniża się. Kobiety z rakiem piersi rozpoznanym po menopauzie, u których w okresie przejścia menopauzalnego występowały uderzenia gorąca, są bardziej narażone na wystąpienie ciężkich objawów naczynioruchowych związanych z terapią tamoksyfenem [13].

Obawy dotyczące terapii hormonalnej, jak i obecność przeciwwskazań do jej stosowania skłania wiele kobiet do poszukiwania alternatywnych lub uzupełniających metod leczenia dolegliwości neurovegetatywnych [14-16].

Jedną z nich jest stosowanie preparatów ziołowych. Choć bezpieczeństwo i efektywność ziół pozostają w dużej mierze nieudokumentowane, to ich stosowanie staje się coraz bardziej powszechne i modne [17, 18].

W tym artykule dokonano przeglądu i podsumowania opublikowanych wyników prób klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wyciągu z kłącza Pluskwicy groniastej (*Actaea r.*) w monoterapii i w terapii skojarzonej w leczeniu wypadowych objawów naczynio-motorycznych.

Pluskwica groniasta

(*Actaea racemosa L., Cimicifuga racemosa [L.] Nutt.*)

Nazwa zwyczajowa – ang.: *Black cohosh, Black snakeroot, Bugbane, Rattleroot, Rattleweed, Rattletop*; niem.: *Traubensilberkerze, Wanzenkraut*; pol.: Świecznica groniasta.

Gatunek rośliny należy do rodziny Jaskrowatych (*Ranunculaceae*) i występuje w Ameryce Północnej. Głównymi substancjami czynnymi są glikozydy triterpenowe typu cykloartenolu (acteina, deoksyacteina, cimigozyd, cimicifugozyd, 27-deoksyacteina, racemozyd, 2-acetulacteina), kwasy aromatyczne pochodne kwasu cynamonowego (kwas ferulowy, kwas izoferulowy) i alkaloidy (n-metylocytyzyna) [19, 20].

Do mniej ważnych substancji czynnych zawartych w surowcu należą garbniki, kwas salicylowy, kwas masłowy, kwas mrówkowy, kwas oleinowy, kwas palmitynowy, racemozyn, biochanina, fitosteryny. Wyizolowanie z ekstraktu przez Jarry'ego i wsp. [21] fitoestrogenu (izoflawonu formononetyny) nie zostało jednak potwierdzone przez innych badaczy [22-24].

Mechanizmy biologiczne aktywnych składników wyciągu z *Actaea r.* przez które wpływają na częstość i intensywność objawów neurovegetatywnych nie zostały ostatecznie wyjaśnione. Nie potwierdzono bezpośredniego działania estrogenego, chociaż niektórzy autorzy sugerują, że glikozydy triterpenowe mają właściwości roślinnego selektywnego modulatora receptora estrogenowego (fito-SERM) wykazując ago-i/lub antagonistyczny wpływ na receptory estrogenowe α i β [25].

Ostatnio opublikowane prace pokazały, że substancje czynne wpływają modulując na stężenie neurotransmiterów i neuropeptydów w podwzgórzu prowadząc do stabilizacji ośrodków termoregulacji.

Woo i wsp. [26] wykazali, że cimicifugozyd hamuje wydzielanie amin katecholowych poprzez wybiórczą inhibicję nikotynowego receptora acetylocholino (nAChR). Burdette i wsp. [27] zaobserwowali, że glikozydy triterpenowe wykazują mieszane działanie ligandu i częściowo agonisty na receptory serotoninowe (5HT1A i 5HT7), które są związane w podwzgórzu z termoregulacją. Postulowany jest również wpływ na czynność układu dopaminergicznego [28].

Rhyu i wsp. [29] stwierdzili, że aktywne składniki ekstraktu aktywują receptor opiatowy (hMOR), wpływając na czynność układu opiatowego.

Skuteczność stosowania Pluskwicy groniastej

Analizie poddano trzydzieści dwie próby kliniczne z różnymi protokołami badań, opublikowanych w latach 1982-04. 2007, oceniających skuteczność w łagodzeniu objawów menopauzalnych standaryzowanego wyciągu izopropylowego/etylowego z kłącza *Actaea r.* w monoterapii terapii skojarzonej (Tabela I, tabela II).

Osiem badań otwartych, nieporównawczych [30-37] wykazało istotną statystycznie redukcję częstości i intensywności objawów naczynioruchowych (Tabela. I). Jednak brak grup kontrolnych *placebo* ma duży wpływ na wartość uzyskiwanych wyników, biorąc pod uwagę, że od 30% do 40% kobiet, zwłaszcza z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem objawów, przyjmując *placebo* odczuwa istotną poprawę swego stanu [38, 39].

W trzech badaniach otwartych z losowym przydziałem kobiet do grup badawczych porównywano skuteczność *Actaea r.* z terapią estrogenową [40-42]. Obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów wypadowych w przebiegu leczenia. Brak różnic pomiędzy grupą interwencyjną i aktywną może wskazywać na działanie równoważne z estrogenami [42]. Wysoka efektywność *Actaea r.* została potwierdzona przez Liske i wsp. [43], niezależnie od stosowanej dawki (39mg vs 127mg). Briese i wsp. [44] w dużym, wielośrodkowym badaniu stwierdzili istotne złagodzenie objawów naczynioruchowych w porównaniu do wartości początkowych stosując samo *Actaea r.* i w połączeniu z Dziurawcem pospolitym (*Hypericum perforatum*, ang. *St. John's wort*). Jednocześnie wykazali wyraźne zmniejszenie częstości pojawiania się depresji, uczucia podenerwowania podczas terapii łączonej.

Również dane z randomizowanych badań zaślepionych, kontrolowanych za pomocą *placebo* lub komparatora potwierdziły skuteczność *Actaea r.* w leczeniu objawów *klimakterium* (w porównaniu z wartościami wyjściowymi); jednak wyniki porównania z *placebo* są rozbieżne. Osmers i wsp. [45] odnotowali istotne zmniejszenie nasilenia objawów, szczególnie we wczesnym *klimakterium*. Stoll [46] stwierdził istotną poprawę w indeksie Kuppermana i redukcję częstości uderzeń gorąca w grupie interwencyjnej w porównaniu z grupami kontrolnymi (estrogeny skoniugowane i *placebo*). Również Wuttke i wsp. [47, 48] wykazali, że *Actaea r.* łagodzi objawy wypadowe równie skutecznie jak skoniugowane estrogeny; w porównaniu z *placebo* różnice z tendencją do znamienności statystycznej. Frei-Kleiner i wsp. [49] zaobserwowali istotne ustąpienie objawów w grupie interwencyjnej u kobiet z co najmniej umiarkowanym nasileniem (indeks Kuppermana ≥ 20), także w porównaniu z *placebo*. Jakkolwiek te wyniki nie znalazły potwierdzenia w analizie całej badanej populacji. Newton i wsp. [50] po trwającym 12 miesięcy badaniu stwierdzili spadek częstości i intensywności objawów naczynioruchowych w grupie z *Actaea r.* i *placebo*, jednak przy braku istotnych różnic pomiędzy grupami.

Ostatnio opublikowano wyniki badań porównujących skuteczność *Actaea r.* z lekami aktywnymi [51, 52].

Oktem i wsp. [51] wykazali statystycznie istotne obniżenie średniej liczby uderzeń gorąca na miesiąc podczas leczenia *Actaea r.*, jak i w porównaniu z fluoksetyną. Podobną poprawę obserwowano w ocenie indeksem Kuppermana.

Bai i wsp. [52] potwierdzili skuteczność *Actaea r.* w leczeniu objawów neurovegetatywnych, porównywalną ze skutecznością Tivolonu.

Efektywność preparatów z *Actaea r.* u kobiet z rakiem sutka w łagodzeniu bardzo nasilonych objawów wazomotorycznych związanych z menopauzą, jak i pooperacyjną chemioterapią i uzupełniającą terapią tamoksyfenem nie jest ewidentna.

Kanadyś W, et al.

Tabela I. Wpływ Pluskwicy groniastej (*Actaea/Cimicifuga racemosa*) na wypadowe objawy naczynioruchowe (układ badań chronologiczny).

Badanie: Piśmiennictwo	Uczestniczki	Okres badania	Protokół badania: preparat (dawka/d)	Wyniki	Działania niepożądane
Badania otwarte, nieporównawcze					
Stolze (1982) [30]	629 kobiet, średnia wieku - 51 lat	6-8 tyg.	<i>Actaea r.</i> (80mg)	Poprawa jakości życia i zmniejszenie nasilenia objawów neurovegetatywnych, psychologicznych i somatycznych u ponad 80% badanych.	Nieswoiste (przejściowe) objawy u 7% pacjentek (brak szczegółów).
Daiber (1983) [31]	36 kobiet, wiek 45-62 lata	12 tyg.	<i>Actaea r.</i> (80mg)	Istotne obniżenie KI (p<0,001); istotna redukcja uderzeń gorąca, nerwowości i depresji (p<0,001). Poprawa parametrów CGI.	Brak danych.
Vorberg (1984) [32]	50 kobiet	12 tyg.	<i>Actaea r.</i> (80mg)	Istotne obniżenie KI (p<0,001), poprawa nastroju w ocenie POMS (p<0,001) i jakości życia w CGI (p<0,001).	Poważniejsze problemy żołądkowo-jelitowe w 4 przypadkach.
Pethö (1987) [33]	50 kobiet po hormonoterapii (Gynodian Depot®)	6 mies.	<i>Actaea r.</i> (80mg)	Obniżenie KI (p<0,001); 68% pacjentek oceniło fitoterapię jako b. dobrą i dobrą; w okresie badania 28 kobiet nie wymagało dalszych wstrzyknięć, 21 wymagało jednego i 1 dwóch wstrzyknięć.	Żadnych objawów ubocznych.
Pockaj i wsp. (2004) [50]	21 kobiet, w tym 13 z rakiem sutka, wiek 38-80 lat	4 tyg.	<i>Actaea r.</i> (40mg)	Redukcja średniej liczby uderzeń gorąca na dobę o 50%, oraz obniżenie liczby uderzeń gorąca na tydzień o 56%.	Przypadek bólu stawów ręki z rumieniem, przemijający
Schmidt i wsp. (2005) [34]	502 kobiety, wiek 40-84 lat	3 mies.	<i>Actaea r.</i> (40mg)	Obniżenie KI o 43% (p<0,05); istotne obniżenie intensywności uderzeń gorąca (p<0,0001); spadek liczby kobiet z ciężkimi i umiarkowanymi napadami z 51,9% do 16,3%; istotna poprawa nadmiernej potliwości, zaburzeń snu, depresji (p<0,0001).	Nie zaobserwowano.
Vermes i wsp. (2005) [35]	2016 kobiet, wiek 40-65 lat	12 tyg.	<i>Actaea r.</i> (40mg)	Istotne obniżenie KI o 17,6 pkt. (p<0,001), w tym: uderzeń gorąca o 6,3 pkt., nadmiernej potliwości o 2,8 pkt. (p<0,001 dla każdego z parametrów).	Brak danych.
Rauš i wsp. (2006) [36]	375 kobiet, wiek 50-75 lat	12 mies.	<i>Actaea r.</i> (40mg)	Redukcja intensywności objawów wypadowych w MRS o około 50%. Istotne statystyczne obniżenie uderzeń gorąca na tydzień o 80,7% w porównaniu z wartościami wyjściowymi.	1% działań miało związek prawdopodobny i 42% możliwy: wzrost lipidów, rozstrój żołądka i jelit, mastalgia.
Radowicki i wsp. (2006) [37]	20 kobiet, wiek 45-65 lat	6 mies.	<i>Actaea r.</i> (40mg)	Statystycznie znamienne (p<0,05) obniżenie średniej wartości KI (z 30,2 pkt. do 2,6 pkt.).	Bolesność prawego podżebrza, mastodynia, ból głowy.
Badania otwarte, randomizowane, porównawcze					
Warnecke (1985) [40]	60 kobiet, wiek 45-60 lat	12 tyg.	<i>Actaea r.</i> (80mg) vs CEE (0,6mg) vs diazepam (2mg)	Istotna redukcja objawów menopauzalnych w badanych grupach w ocenie wszystkich skal: KI, HARS, SDS (brak danych statystycznych).	Nie zaobserwowano.
Lechamann-Willenbrock i Riedel (1998) [41]	60 kobiet po histerektomii, wiek >40 lat	24 tyg.	<i>Actaea r.</i> (80mg) vs E ₃ (1mg) vs CEE (1,25mg) vs E ₂ + NETA (Trisequens®)	Istotne statystycznie obniżenie KI w grupach w porównaniu z wartościami wyjściowymi, odpowiednio: 43%, 47%, 55%, 62% (p<0,01). Różnice między grupami n.s.	Nie zaobserwowano.
Liske i wsp. (2002) [43]	152 kobiety, wiek 43-60 lat	24 tyg.	<i>Actaea r.</i> (39mg) vs <i>Actaea r.</i> (127mg)	Istotne obniżenie KI przy dawce 39mg/d o 70% i przy 127mg/d o 72%; istotne obniżenie nasilenia objawów depresji w ocenie SDS: z 44,5 do 37 pkt. przy dawce standardowej, z 44 do 36 pkt. przy dawce wyższej. Różnice między grupami n.s.	19 osób z objawami (7 w gr. z dawką standardową i 12 z dawką wysoką) o łagodnym/umiarkowanym nasileniu.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Pluskwicy groniastej...

Tabela I. (c.d.) Wpływ Pluskwicy groniastej (*Actaea/Cimicifuga racemosa*) na wypadowe objawy naczynioruchowe (układ badań chronologiczny).

Hernández Muñoz i Pluchino (2003) [53]	136 kobiet z rakiem sutka, wiek 35-52 lata	12 mies.	<i>Actaea r.</i> (20mg) + TMX (20mg) vs TMX (20mg)	Zmniejszenie liczby i natężenia uderzeń gorąca w porównaniu z wartościami wyjściowymi (w gr. badanej u 46,1% kobiet ustąpiły objawy); pod koniec badania 24,4% przypadków z ciężkimi uderzeniami gorąca w gr. badanej w porównaniu z 73,9% w gr. kontrolnej ($p < 0,01$).	11 kobiet z objawami łagodnymi: 7 w gr. TMX i 4 w gr. interwencyjnej; żadnych poważnych objawów ubocznych.
Nappi i wsp. (2005) [42]	64 kobiety, wiek 45-55 lat	3 mies.	<i>Actaea r.</i> (40mg) vs tE_2 (25 μ g/7dni) + DDG (10mg/d) przez ostatnie 12 dni badania	W obu badanych grupach istotna redukcja uderzeń gorąca ($p < 0,001$), objawów wazomotorycznych ($p < 0,001$), nastroju depresyjnego i lęku ($p < 0,001$). Różnice pomiędzy grupami n.s.	Brak danych
Briese i wsp. (2007) [44]	6141 kobiet, średni wiek 53 lata	6 mies.	<i>Actaea r.</i> (40mg) vs <i>Actaea r.</i> (40mg) + Dziurawiec pospolity	Istotne obniżenie MRS w monoterapii (-0,14 pkt) i w terapii łączonej (-0,18 pkt.), podskali "psyche" - odpowiednio: -0,15 pkt. i -0,23 pkt., i podskali "uderzenia gorąca" - odpowiednio: -0,27 pkt. i -0,31 pkt. Istotna poprawa parametrów CGI.	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, dolegliwości skórne, alergiczne zapalenie spojówek.
Badania randomizowane zaslepione, kontrolowane za pomocą placebo lub komparatora					
Stoll (1987) [46]	80 kobiet, wiek 46-58 lat	12 tyg.	<i>Actaea r.</i> (80 mg) vs CEE (0,625mg) vs placebo	Redukcja średniej liczby uderzeń gorąca w ciągu dnia w gr. badanej z 4,9 do 0,7, w gr. CEE z 5,2 do 3,2 i w placebo z 5,1 do 3,1; istotna poprawa parametrów somatycznych i psychologicznych w gr. interwencyjnej ($p < 0,001$) w porównaniu z grupami kontrolnymi (placebo i CEE).	Wzrost masy ciała, bóle głowy, "ciężkość" nóg, mastodynia we wszystkich grupach.
Jacobson i wsp. (2001) [52]	85 kobiet z rakiem sutka (59 stosuje TMX), wiek > 18 lat	2 mies.	<i>Actaea r.</i> (40mg) vs placebo	Redukcja uderzeń gorąca o ~27% w badanych grupach (n.s.); brak istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości i ciężkości uderzeń ($p = 0,86$); istotne zmniejszenie nadmiernej potliwości w gr. badanej w porównaniu z gr. placebo ($p = 0,04$). Brak zmian w CGI.	3 objawy poważne: 2 w gr. TMX/placebo, 1 w gr. TMX/interwencja; 10 łagodnych: 6 - gr. TMX/interwencja, 2 - gr. interwencja, 2 - gr. TMX/placebo.
Wuttke i wsp. (2003) [47]	252 kobiety, wiek 45-60 lat	12 tyg.	<i>Actaea r.</i> (40mg) vs CE (0,6mg) vs placebo	Istotne obniżenie MRS w grupach; obniżenie MRS w gr. CE ($p = 0,0513$) i w gr. badanej ($p = 0,0508$) w porównaniu z placebo. Istotna redukcja "uderzeń gorąca" w grupach; redukcja "uderzeń gorąca" w gr. CE ($p = 0,046$) i w gr. badanej (n.s.) w porównaniu z placebo.	Mniej poważne objawy o łagodnym /umiarkowanym natężeniu, porównywalne we wszystkich grupach.
Osmers i wsp. (2005) [45]	304 kobiety, wiek > 45 lat	12 tyg.	<i>Actaea r.</i> (40mg) vs placebo	Istotne złagodzenie objawów menopauzalnych w gr. aktywnej w porównaniu z placebo ($p < 0,001$), szczególnie we wczesnym klimakterium; istotna poprawa w gr. interwencyjnej w porównaniu z placebo w analizowanych podskalach MRS: "uderzenie gorąca" ($p = 0,007$), "psyche" ($p = 0,019$).	Objawy u 32,7% kobiet w gr. badanej i 31,1% w placebo. Najczęstsze to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, dolegliwości mięśni i sutków.
Frei-Kleiner i wsp. (2005) [49]	122 kobiety, wiek 45-60 lat	12 tyg.	<i>Atcaea r.</i> (42mg) vs placebo	Badane: obniżenie liczby uderzeń gorąca/tydzień o 37% w gr. aktywnej i 30% w placebo; redukcja KI, odpowiednio o 26% i 17%; różnice między grupami n.s. Podgrupa kobiet z KI ≥ 20 pkt: istotna różnica między grupami w obniżeniu tygodniowej liczby uderzeń ($p = 0,052$), odpowiednio 53% i 25%; wartości KI ($p = 0,018$), odpowiednio 47% i 21%; wartości MRS ($p = 0,009$), odpowiednio 48% i 14%.	Występowanie (20% w gr. badanej i 23% w placebo) i intensywność objawów porównywalna pomiędzy grupami.
Wuttke i wsp. (2006) [48]	62 kobiety, wiek 40-60 lat	12 tyg.	<i>Actaea r.</i> (40mg) vs CE (0,6mg) vs placebo	Średnia liczba epizodów pocenia się/d obniżyła się o ~80% w gr. badanej, istotnie większe ($p < 0,05$) niż w gr. placebo (~41%); ~55% redukcja w gr. CE, n.s. w porównaniu z placebo. W ocenie MRS podobna tendencja redukcji objawów.	Mniej poważne objawy o łagodnym /umiarkowanym natężeniu, porównywalne we wszystkich grupach.

Tabela I. (c.d.) Wpływ Pluskwicy groniastej (*Actaea/Cimicifuga racemosa*) na wypadowe objawy naczynioruchowe (układ badań chronologiczny).

Pockaj i wsp. (2006) [51]	132 kobiety z rakiem piersi, wiek 32-76 lat	9 tyg.	<i>Actaea r.</i> (40mg) vs placebo	Częstość uderzeń gorąca obniżona o 17% w gr. aktywnej i o 26% w placebo (p=0,36). Redukcja GCI o 20% w gr. aktywnej i o 27% w placebo (p=0,53). 32% pacjentek preferowało leczenie aktywne, 37% placebo, a 31% nie preferowało żadnego z nich.	Nudności, pocenie się, bóle mięśni lub stawów, bóle głowy, nerwowość, kurcze żołądka, dreszcze, zawroty głowy, "ciężkość" nóg, wahania nastroju.
Newton i wsp. (2006) [50]	351 kobiet, wiek 45-55 lat	12 mies.	<i>Actaea r.</i> (50mg) vs mieszanka ziół + dieta sojowa vs CEE (0,625mg) ± MPA (2,5mg) vs placebo	Obniżenie częstości i intensywności objawów naczynioruchowych w gr. <i>Actaea r.</i> i placebo; nieistotna różnica między grupami (p=0,25) [istotna różnica pomiędzy terapią hormonalną i placebo (p<0,001)].	Rozstrój żołądkowy, bóle głowy, mięśni lub stawów, zmęczenie, astenia; zły nastrój (n.s. różnice między grupami. W porównaniu z placebo w grupie z CEE częstszy ból piersi (p<0,01).
Oktem i wsp. (2007) [51]	120 kobiet, średnia wieku 53 lata	6 mies.	<i>Actaea r.</i> (40mg) vs Fluoksetyna (20mg)	Spadek liczby uderzeń gorąca/ m-c o 99,2% w gr. badanej (p<0,001) i o 75,2% w gr. kontrolnej (p<0,001); istotna różnica między grupami. Redukcja objawów w ocenie KI, odpowiednio: -12,1 pkt. (p<0,001) i -6,7 pkt. (p<0,001); istotna różnica między grupami (p=0,002).	Problemy dyspeptyczne, zaparcia, zmęczenie, skórne reakcje alergiczne, drażliwość.
Bai i wsp. (2007) [52]	244 kobiet, wiek 40-60 lat	3 mies.	<i>Actaea r.</i> (40mg) vs Tibolon (2,5mg)	Znamienna redukcja objawów w ocenie KI o 66,8% w gr. <i>Actaea r.</i> i o 69,6% w gr. Tibolon; różnice między grupami n.s. Istotna poprawa parametrów CGI, braku różnic między grupami.	Mastalgia, bóle brzucha, obfite upływy białe, obrzęki, krwawienia i plamienia z pochwy.

CE - estrogeny zestyfikowane (Oestrofeminal®), **CEE** - estrogeny skoniugowane końskie, **DDG** - dydrogesteron; **E3** - estriol, **E2** - 17β-estradiol, **MPA** - octan medroksyprogesteronu, **NETA** - octan noretisteronu, **n.s.** - statystycznie nieistotna różnica, **IE2** - 17β-estradiol przezskórny, **TMX** – tamoksyfen

Skale ocen: **CGI** - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego, **HARS** - Skala Lęku Hamiltona, **GCI** - Indeks Klimakteryczny Greene'a, **KI** - Indeks Kupperman'a, **MRS** - Skala Oceny Menopauzy, **POMS** - Profil Stanu Nastroju, **SDS** - Skala Samooceny Depresji Zunga

Pockaj i wsp. [53] w badaniu pilotażowym zaobserwowali znamiennej redukcję liczby uderzeń gorąca. Ta sama grupa badawcza w randomizowanej próbie zaślepionej, kontrolowanej placebo ze skrzyżowaniem grup, z fazą badawczą 4-tygodniową nie stwierdziła istotnych różnic pomiędzy grupą interwencyjną i placebo [54]. Również Jacobson i wsp. [55] nie wykazali istotnej różnicy pomiędzy grupami, chociaż stwierdzili redukcję nasilenia uderzeń gorąca w grupie leczniczej i placebo (o ~27%). Równocześnie Hernández Munoz i Pluchino [56] w badaniu otwartym, randomizowanym zanotowali istotne obniżenie liczby i ciężkości uderzeń gorąca w grupie interwencyjnej (tamoksyfen + *Actaea r.*) w porównaniu z wartościami wyjściowymi i grupą porównawczą (monoterapia tamoksyfenem).

Wyniki badań klinicznych dotyczących stosowania *Actaea r.* w skojarzonym leczeniu objawów naczynioruchowych nie są jednoznaczne, jakkolwiek trudne do porównania ze względu na różny skład badanych preparatów. (Tabela II).

Uebelhack z wsp. [57] i Chung z wsp. [58], w oparciu o randomizowane badania kontrolowane, wykazali, że połączenie *Actaea r.* z Dziurawcem pospolitym znamiennej redukuje intensywność objawów neurovegetatywnych w porównaniu z placebo.

Sammartino i wsp. [59] wykazali, w porównaniu ze stanem wyjściowym i z placebo, istotne obniżenie nasilenia objawów klimakterycznych po zastosowaniu *Actaea r.* w połączeniu z soją. W przeciwieństwie do powyższego, wyniki badania Verhoeven'a i wsp. [60] nie potwierdziły znamienych różnic pomiędzy grupą interwencyjną i placebo.

Sprzeczne wyniki obserwowano również w badaniach nad wpływem mieszanek ziołowych zawierających *Actaea r.* (skład patrz legenda do tabeli II) na częstość występowania uderzeń gorąca. Newton i wsp. [50] stwierdziła obniżenie częstości i intensywności objawów naczyniomotorycznych w badanych grupach, jednak żadnych znamienych różnic z placebo. Równocześnie Cancellieri i wsp. [61] oraz Rotem i Kaplan [62] wykazali istotną statystycznie redukcję objawów w grupie aktywnej w porównaniu z placebo.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Pluskwicy groniastej...

Tabela II. Wpływ Pluskwicy groniastej (*Actaea/Cimicifuga racemosa*) w terapii skojarzonej na wypadkowe objawy neurovegetatywne – badania randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo.

Źródło	Uczestniczki	Okres badania	Protokół badania: preparat (dawka/d)	Wyniki	Działania niepożądane
Verhoeven i wsp. (2005) [57]	124 kobiety, wiek 45-65 lat	12 tyg.	<i>Actaea racemosa</i> + Soja zwyczajna* vs placebo	Istotna poprawa KI i GCI w obu grupach w porównaniu z oceną wyjściową; różnica między gr. interwencyjną i gr. placebo nieistotna.	Liczba różnych objawów w tym żołądkowych była podobna w obu grupach.
Uebelhack i wsp. (2006) [54]	293 kobiety, wiek 45-60 lat	16 tyg.	<i>Actaea racemosa</i> + Dziurawiec pospolity† vs placebo	Obniżenie MRS o 50% w gr. badanej i o 19,6% w gr. placebo. Odpowiednio, redukcja objawów psychologicznych o 41,8% i 12,7% w ocenie HDRS. Istotna różnica (p<0,001) między grupami w obu ocenach.	Brak różnic pomiędzy grupami w występowaniu i intensywności (badana, 23,2% i placebo, 21,3%).
Sammartino i wsp. (2006) [56]	80 kobiet, średnia wieku 50,9 lat	12 tyg.	<i>Actaea racemosa</i> + Soja zwyczajna + Len zwyczajny‡ vs placebo	Statystycznie istotna (p<0,05) redukcja objawów w gr. interwencyjnej w porównaniu ze stanem wyjściowym i z placebo.	Brak danych.
Newton i wsp. (2006) [49]	351 kobiet, wiek 45–55 lat	12 mies.	<i>Actaea r.</i> (50 mg) vs mieszanka ziół** vs mieszanka ziół** + dieta sojowa vs CEE (0,625 mg) ±MPA (2,5 mg) vs placebo	Obniżenie częstości objawów naczynioruchowych w grupach interwencyjnych (mieszanka ziół i mieszanka ziół wzbogacona dietą sojową); różnice nieistotne pomiędzy grupami interwencyjnymi i placebo (odpowiednio, p=0,88 i p=0,84). Podobna nieistotna redukcja intensywności objawów.	Rozstrój żołądkowy, bóle głowy, mięśni lub stawów, zmęczenie, astenia, zły nastrój (n.s. różnice między grupami). W porównaniu z placebo w grupie z CEE częstszy ból piersi (p<0,01).
Cancellieri i wsp. (2007) [58]	125 kobiet, wiek 45-65 lat	6 mies.	Mieszanka ziół (<i>Actaea racemosa</i>)†† vs placebo	W grupie interwencyjnej i placebo statystycznie istotna (p<0,001) redukcja KI w porównaniu ze stanem wyjściowym (odpowiednio, –11,2 pkt, –7,4 pkt); znamienne (p=0,0265) wyższa w gr. badanej w porównaniu z placebo.	Łagodne, przejściowe wzdęcia z oddawaniem wiatrów, nudności, zaparcia.
Chung i wsp. (2007) [55]	89 kobiet, średnia wieku 51,1 lat	12 tyg.	<i>Actaea racemosa</i> + Dziurawiec pospolity‡‡ vs placebo	Istotna redukcja KI w grupie placebo (–8,24 pkt) i leczniczej (–20,09 pkt) w porównaniu ze stanem wyjściowym; znamienne obniżenie (p<0,001) w gr. badanej w porównaniu z placebo.	Dolegliwości żołądkowo-jelitowe (odpowiednio, 12,8 i 9,5%), łagodne wzdęcia, uogólnione bóle, dyskomfort w klatce piersiowej.
Rotem i Kaplan (2007) [59]	50 kobiet, wiek 44-65 lat	12 tyg.	Mieszanka ziół (<i>Actaea racemosa</i>)*** vs placebo	Istotne obniżenie występowania uderzeń gorąca o 73% w gr. badanej i o 38% w gr. placebo; istotne większe w gr. interwencyjnej (p=0,026). Istotna redukcja intensywności, odpowiednio: 81% i 35%; istotna różnica między grupami (p=0,002).	Brak danych.

* – {Pluskwica groniasta (*Actaea racemosa*) - 100mg wyciągu (deoksyacteina, 8mg); Soja zwyczajna (*Glycine max.*) - 125mg wyciągu (izoflawony, 50mg); Wiesiołek dwuletni (*Oenothera biennis*) - 1500mg wyciągu (kwas gamma-linolenowy, 150mg); Wapń - 200mg; wit. D - 1,25µg; wit. E - 10IU},

† – {Pluskwica groniasta (*Actaea racemosa*), 22,5-41,5mg wyciągu (glikozydy triterpenowe, 1mg); Dziurawiec pospolity (*Hypericum perforatum*, ang. St. John's wort) - 70mg wyciągu (hyperycyna, 0,25mg)},

‡ – {Pluskwica groniasta (*Actaea racemosa*) - 50mg wyciągu (glikozydy triterpenowe, 1,25mg); Soja zwyczajna (*Glycine max*) - 150mg wyciągu (izoflawony, 60mg); Len zwyczajny (*Linum usitatissimum*) - 100mg wyciągu (lignany, 20mg)},

** – {Pluskwica groniasta (*Actaea racemosa*) - 200mg; Lucerna sierpowata (*Medicago sativa*) - 400mg; Niepokalanek pospolity (*Vitex agnus-castus*) - 200mg; Dzięgiel chiński (*Angelica sinensis*) - 400mg; Ciemiężca żółta (*Chamaelirium luteum*) - 200mg; Lukrecja gładka (*Glycyrrhiza glabra*) - 200mg; Owies pospolity (*Avena sativa*) - 400mg; Granatowiec właściwy (*Punica granatum*) - 400mg; Zeńszeń syberyjski (*Eleutherococcus senticosus*) - 400mg; Bor - 4mg},

†† – {Pluskwica groniasta (*Actaea racemosa*) - 40mg wyciągu; Soja zwyczajna (*Glycine max*) - (izoflawony, 60mg); Koniczyna czerwona (*Trifolium pratense*) - (izoflawony, 12mg); Niepokalanek pospolity (*Vitex agnus-castus*) - 30mg wyciągu; Kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*) - 250mg wyciągu; wit. E - 12mg},

‡‡ – {Pluskwica groniasta (*Actaea racemosa*) - 0,0364mL wyciągu (glikozydy triterpenowe, 1mg); Dziurawiec pospolity (*Hypericum perforatum*, ang. St. John's wort) - 85mg wyciągu (hyperycyna, 0,25mg)},

*** – {Pluskwica groniasta (*Actaea racemosa*) - 100mg wyciągu (glikozydy triterpenowe, 2,5mg); Dzięgiel chiński (*Angelica sinensis*) - 75mg wyciągu (ligustilides, 7,5mg); Ostropest plamisty (*Silybum marianum*) - 75mg wyciągu (silimaryna, 60mg); Koniczyna czerwona (*Trifolium pratense*) - 50mg wyciągu (izoflawony, 4mg); Zeńszeń amerykański (*Panax quiquefolium*) - 50mg wyciągu (ginsenozyd, 12, mg); Niepokalanek pospolity (*Vitex agnus-castus*) - 50mg wyciągu (witeksyna, 2,5mg)}.

Skale ocen: GCI - Skala Klimakteryczna Greene'a, HDRS - Skala Oceny Depresji Hamiltona, KI - Indeks Kuppermana, MRS - Skala Oceny Menopauzy.

Bezpieczeństwo terapii Pluskwicą groniastą

Przegląd prac poświęconych bezpieczeństwu stosowania *Actaea r.* w leczeniu objawów menopauzalnych wskazuje na niski odsetek (5,4%) występowania działań niepożądanych.

Wśród zaobserwowanych 97% pojawiają się rzadko, są łagodne, przemijające i nie stanowią przyczyny przerwania terapii [63]. Do najczęstszych objawów ubocznych należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty, uczucie napięcia piersi, wysypka, zawroty głowy, napadowe bóle głowy, drżenie kończyn [64].

W literaturze przedstawiane są pojedyncze przypadki kaźnystyczne poważniejszych działań ubocznych. Opisano przypadek narastającego osłabienia siły mięśni z podwyższonym poziomem CPK i LDH podczas kuracji; miopatia ta ustąpiła po odstawieniu leku [65]. Meyer i wsp. [66] opisali przypadek wystąpienia bezobjawowych plak rumieniowatych na ramionach i nogach, które także ustąpiły po zaprzestaniu leczenia (histologicznie rozpoznano skórny pseudochłoniak). Ingraffea i wsp. [67] przedstawili dwa przypadki guzkowego zapalenia naczyń stóp w okresie przyjmowania preparatu z *Actaea r.*, które wymagały dłuższego leczenia.

Ostatnio pojawiają się doniesienia o przypadkach uszkodzeń wątroby u pacjentek, które stosowały *Actaea r.* [68-72], jednak wg Thomsen'a i Schmidt'a [73] bezpośredni związek przyczynowo-skutkowy nie jest przekonywujący.

W listopadzie 2004 r. uczestnicy warsztatów *National Institutes of Health* poświęconych bezpieczeństwu *Actaea r.* w próbach klinicznych stwierdzili, że do tego czasu nie są znane mechanizmy, przez które *Actaea r.* wykazuje działanie hepatotoksyczne. Ustalili, że pomimo niejednoznaczności dowodów z pewnością są podstawy do monitorowania funkcji wątroby w przebiegu kuracji tymi preparatami, jak również przeprowadzenia badań przed wdrożeniem tej kuracji, w celu wykluczenia osób z zaburzoną czynnością wątroby [74].

9 lutego 2006 australijska Administracja ds. Produktów Terapeutycznych (*Therapeutic Goods Administration, TGA*), w oparciu o 47 przypadków uszkodzeń wątroby, w tym 9 z Australii, z których cztery było hospitalizowanych, a dwa wymagały transplantacji wątroby, zdecydowała, że preparaty z *Actaea r.* powinno być oznakowane ostrzeżeniem, że *Cimicifuga racemosa* może uszkadzać wątrobę u niektórych osób i należy je stosować pod nadzorem lekarza [75].

18 lipca 2006 r. kolejna agencja, brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*) stwierdziła, że wprowadzić uszkodzenia wątroby pod wpływem *Actaea r.* są rzadkie, to jednak mogą być na tyle poważne, że zaleca by na opakowaniach znalazły się aktualne informacje o jej ewentualnych negatywnych skutkach dla zdrowia [76].

Równocześnie, 18 lipca 2006 r. Europejska Agencja ds. Leków (*European Medicines Agency, EMEA*) wydała oświadczenie publiczne w sprawie ziołowych środków zawierających wyciąg z kłącza *Actaea r.* i ich negatywnego wpływu na wątrobę Wraz z Komitetem ds. Ziołowych Produktów Lecznicych (*Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC*) stwierdzono, iż występuje potencjalny związek pomiędzy stosowaniem w/w środków ziołowych a uszkodzeniem wątroby.

Odnotowano w sumie 42 przypadki uszkodzenia wątroby,

w tym 34 przypadki na terenie Unii Europejskiej i 8 przypadków w literaturze fachowej. Ostatecznej ocenie przyczynowo-skutkowej poddano 16 przypadków uznając je za wystarczająco udokumentowane. Wśród nich w 5 przypadkach wykluczono związek przyczynowo-skutkowy, a w 7 przypadkach związek ten określono jako mało prawdopodobny. W pozostałych 4 przypadkach stwierdzono 2 przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby, 1 przypadek uszkodzenia komórek wątroby (*hepatocellular liver injury*) i 1 przypadek piorunującej niewydolności wątroby (*fulminant hepatic failure*). W tych przypadkach potwierdzono także związek czasowy pomiędzy rozpoczęciem przyjmowania *Cimicifuga r.* a wystąpieniem reakcji ze strony wątroby.

W związku z powyższym EMEA doradza, aby: (1) pacjenci, gdy zauważą u siebie objawy sugerujące uszkodzenie wątroby (uczucie nadmiernego zmęczenia, utrata apetytu, zażółcenie skóry, błon śluzowych, ciężkie bóle w górnej części brzucha z nudnościami i wymiotami lub ciemną barwą moczu), zaprzestali przyjmowania produktów leczniczych zawierających *Cimicifugae racemosae rhizoma* i natychmiast skontaktowali się z lekarzem, zaś (2) fachowi pracownicy ochrony zdrowia szczegółowo monitorowali pacjentów stosujących te preparaty. HMPC będzie kontynuował analizę informacji na temat bezpieczeństwa powyższych produktów i jeśli to będzie niezbędne wyda następne oświadczenie [77].

Stanowisko EMEA opublikował w Polsce Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [78].

Należy jeszcze raz podkreślić, że do czasu opublikowania stanowiska EMEA, ryzyko hepatotoksyczności *Actaea r.* jest bardzo małe. Pomimo, że każdego roku na całym świecie stosuje się miliony preparatów z *Actaea r.* dotychczas nie opisano w pełni wyczerpująco udokumentowanego przypadku uszkodzenia wątroby w związku przyczynowo-skutkowym [79]. Przeciwnie, bezpieczeństwo *Actaea r.* może być postrzegane przez fakt, że próby kliniczne obejmujące więcej niż 13 000 uczestniczek nie wykazały żadnego działania hepatotoksycznego. W niektórych badaniach sprawdzano czynność wątroby w celu oceny przypuszczalnego działania niepożądanego *Actaea r.* nie zanotowano statystycznie istotnych zmian w stężeniu GGTP, AspAT i AlAT [36, 37, 42, 45, 52, 62].

Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia, należy przed zastosowaniem terapii przeprowadzić dokładny wywiad w kierunku przebytych lub aktualnych schorzeń wątroby a w trakcie wskazana jest ocena jej czynności.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że aktualnie dostępne wyniki badań klinicznych objętych tym przeglądem nie potwierdzają jednoznacznie, ani też nie zaprzeczają roli preparatów zawierających wyciąg z kłącza Pluskwicy groniastej (*Actaeal Cimicifuga racemosa*) w leczeniu wypadowych objawów naczynioruchowych. Należy podkreślić, że pewna grupa kobiet odnosi korzyści z przyjmowania tych preparatów, zwłaszcza w przypadkach o umiarkowanym i łagodnym nasileniu objawów. Dla ostatecznej oceny korzyści zdrowotnych jest potrzeba przeprowadzenia dużych, długoterminowych, randomizowanych badań interwencyjnych. Korzyści ze stosowania tych preparatów u pacjentek z rakiem piersi również nie są jednoznaczne, wydają się być bezpieczne, jakkolwiek potrzebne są dalsze badania w tej populacji [80].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Pluskwicy groniastej...

Piśmiennictwo

- Rapkin A. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 196, 97-106.
- Woods N, Mitchell E. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med.* 2005, 118, suppl. 12B, 14-24.
- Freeman E, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric.* 2007, 10, 197-214.
- Shanafelt T, Barton D, Adjei A, [et al.]. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc.* 2002, 77, 1207-1218.
- Freedman R. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril.* 1998, 70, 332-337.
- Nelson H. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA.* 2004, 291, 1610-1620.
- Shmueli Y, Berlin J, Knauss J, [et al.]. Compliance with oral HRT in postmenopausal women in clinical trials – meta analysis. *Maturitas.* 2003, 46, 33-44.
- Hill D, Weiss N, LaCroix A. Adherence to postmenopausal hormone therapy during the year after the initial prescription: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 182, 270-276.
- Rossouw J, Anderson G, Prentice R, [et al.], for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002, 288, 321-333.
- Anderson G, Limacher M, Assaf A, [et al.], for Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004, 291, 1701-1712.
- Hoda D, Perez D, Loprinzi C. Hot flashes in breast cancer survivors. *Breast J.* 2003, 9, 431-438.
- Gupta P, Sturdee D, Palin S, [et al.]. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric.* 2006, 9, 49-58.
- Ganz P. Impact of tamoxifen adjuvant therapy on symptoms, functioning and quality of life. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001, 30, 130-134.
- Nelson H, Vesco K, Haney E, [et al.]. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006, 295, 2057-2071.
- Kanady W. Wpływ produktów i preparatów z soi na problemy zdrowotne kobiet w okresie menopauzy w świetle randomizowanych badań klinicznych (część 1.). *Prz Menopauz.* 2005, 3, 15-24.
- Haimov-Kochman R, Hochner-Celnikier D. Hot flashes revisited: Pharmacological and herbal options for hot flashes management. What does the evidence tell us? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005, 84, 972-979.
- Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med.* 2005, 118, suppl. 12B, 98-108.
- Geller S, Studee L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. *J Womens Health (Larchmt).* 2005, 14, 634-649.
- Shao Y, Harris A, Wang M, [et al.]. Triterpene glycosides from *Cimicifuga racemosa*. *J Nat Prod.* 2000, 63, 905-910.
- Lai G, Wang Y, Fan L, [et al.]. Triterpenoid glycoside from *Cimicifuga racemosa*. *J Asian Nat Prod Res.* 2005, 7, 695-699.
- Jarry H, Harnischfeger G, Duker E. Studies on endocrine effects of the contents of *Cimicifuga racemosa*. 2. In vitro binding of compounds to estrogen receptors. *Planta Med.* 1985, 51, 316-319.
- Liu J, Burdette J, Xu H, [et al.]. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem.* 2001, 49, 2472-2479.
- Kennelly E, Baggett S, Nunantakorn P, [et al.]. Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin. *Phytotherapy.* 2002, 9, 461-467.
- Jiang B, Kronenberg F, Balick M, [et al.]. Analysis of formononetin from black cohosh (*Actaea racemosa*). *Phytotherapy.* 2006, 13, 477-486.
- Seidlová-Wuttke D, Hesse O, Jarry H, [et al.]. Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract: comparison with estradiol-17 beta. *Eur J Endocrinol.* 2003, 149, 351-362.
- Woo K, Park Y, Jun D, [et al.]. Phytoestrogen cimicifugoside-mediated inhibition of catecholamine secretion by blocking nicotinic acetylcholine receptor in bovine adrenal chromaffin cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004, 309, 641-649.
- Burdette J, Liu J, Chen S, [et al.]. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem.* 2003, 51, 5661-5670.
- Jarry H, Metten M, Spengler B, [et al.]. In vitro effects of the *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055. *Maturitas.* 2003, 44, suppl. 1, 531-538.
- Rhyu M, Lu J, Webster D, [et al.]. Black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) behaves as a mixed competitive ligand and partial agonist at the human mu opiate receptor. *J Agric Food Chem.* 2006, 54, 9852-9857.
- Stolze H. Der andere Weg, klimakterische Beschwerden zu behandeln. *Gyne.* 1982, 1, 14-16.
- Daiber W. Klimakterische Beschwerden: ohne Hormone zum Erfolg! *Arztl Praxis.* 1983, 35, 1946-1947.
- Vorberg G. Therapie klimakterischer Beschwerden. Erfolgreiche hormonfreier Therapie mit Remifemin. *Z Allgemeinmed.* 1984, 60, 626-629.
- Pethö A. Klimakterische Beschwerden, Umstellung einer Hormonbehandlung auf ein pflanzliches Gynäkologikum möglich? *Arztl Praxis.* 1987, 39, 1551-1553.
- Schmidt M, Käufeler R, Polasek W. Wirksamkeit und Sicherheit von Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*, Cimifemin®) bei Menopausebeschwerden: Therapiebeobachtung unter Praxisbedingungen. *J Menopause.* 2005, 12, 27-32.
- Vermes G, Banhid F, Acs N. The effects of remifemin on subjective symptoms of menopause. *Adv Ther.* 2005, 22, 148-154.
- Raus K, Brucker C, Gorkow C, [et al.]. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause.* 2006, 13, 678-691.
- Radowicki S, Skórzewska K, Rudnicka E, [i wsp.]. W. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania suchego wyciągu z kłącza *Cimicifuga racemosa* w leczeniu objawów zespołu menopauzalnego. *Ginekol Pol.* 2006, 77, 678-683.
- Sloan J, Loprinzi C, Novotny P, [et al.]. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol.* 2001, 19, 4280-4290.
- Miller H, Li R. Measuring hot flashes: summary of a National Institutes of Health workshop. *Mayo Clin Proc.* 2004, 79, 777-781.
- Warnecke G. Beeinflussung klimakterischer Beschwerden durch ein Phytotherapeutikum. Erfolgreiche Therapie mit *Cimicifuga-Monoextrakt*. *Med Welt.* 1985, 36, 871-874.
- Lechamann W, Riedel H. Klinische und endokrinologische Untersuchungen zur Therapie ovarieller Ausfallserscheinungen nach Hysterektomie unter Belassung der Adnexe. *Zentralbl Gynäkol.* 1988, 110, 611-618.
- Nappi R, Malavasi B, Brundu B, [et al.]. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol.* 2005, 20, 30-35.
- Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin H, [et al.]. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J Womens Health Gen Based Med.* 2002, 11, 163-174.
- Briese V, Stammwitz U, Friede M, [et al.]. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment - results of a large-scale, controlled, observational study. *Maturitas.* 2007, 57, 405-414.
- Osmers R, Friede M, Liske E, [et al.]. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol.* 2005, 105, 1074-1083.
- Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalepithel: Doppelblindversuch *Cimicifuga* vs Östrogenpräparat. *Therapeutikon.* 1987, 1, 23-31.
- Wuttke W, Seidlová-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.* 2003, 44 suppl. 1, S67-S77.
- Wuttke W, Raus K, Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas.* 2006, 55, suppl. 1, S583-S591.
- Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs V, [et al.]. *Cimicifuga racemosa* ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas.* 2005, 51, 397-404.
- Newton K, Reed S, LaCroix A, [et al.]. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or: a randomized trial placebo. *Ann Intern Med.* 2006, 145, 869-879.
- Oktem M, Eroglu D, Karahan H, [et al.]. Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: A prospective, randomized trial. *Adv Ther.* 2007, 24, 448-461.
- Bai W, Henneicke-von Zepelin 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.* 2007, 58, 31-41.
- Pockaj B, Loprinzi C, Sloan J, [et al.]. Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women. *Cancer Invest.* 2004, 22, 515-521.
- Pockaj B, Gallagher J, Loprinzi C, [et al.]. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol.* 2006, 24, 2836-2841.
- Jacobson J, Troxel A, Evans J, [et al.]. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001, 19, 2739-2745.
- Hernández Munoz G, Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas.* 2003, 44 suppl. 1, S59-S65.
- Uebelhack R, Blohmer J, Graubaus H, [et al.]. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints. A randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2006, 107, 247-255.
- Chung D, Kim H, Park K, [et al.]. Black cohosh and St. John's wort (GYNO-Plus®) for climacteric symptoms. *Yonsei Med J.* 2007, 48, 289-294.
- Sammartino A, Tommaselli G, Gargano V, [et al.]. Short-term effects of a combination of isoflavones, lignans and *Cimicifuga racemosa* on climacteric-related symptoms in postmenopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2006, 22, 646-650.

Kanadys W, et al.

60. Verhoeven M, van der Mooren M, van de Weijer P, [et al.]. Effect of a combination of isoflavones and *Actaea racemosa* Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause*. 2005, 12, 412-420.
61. Cancellieri F, De Leo V, Genazzani A, [et al.]. Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts. *Maturitas*. 2007, 56, 249-256.
62. Rotem C, Kaplan B. Phyto-Female Complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2007, 23, 117-122.
63. Low Dog T, Powell K, Weisman S. Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief. *Menopause*. 2003, 10, 299-313.
64. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause*. 2003, 10, 58-64.
65. Minciullo P, Saija A, Patafi M, [et al.]. Muscle damage induced by black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). *Phytomedicine*. 2006, 13, 115-118.
66. Meyer S, Vogt T, Obermann E, [et al.]. Cutaneous pseudolymphoma induced by *Cimicifuga racemosa*. *Dermatology*. 2007, 214, 94-96.
67. Ingraffea A, Donohue K, Wilkel C, [et al.]. Cutaneous vasculitis in two patients taking an herbal supplement containing black cohosh. *J Am Acad Dermatol*. 2007, 56 suppl. 5, S124-S126.
68. Whiting P, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust*. 2002, 177, 440-443.
69. Lontos S, Jones R, Angus P, [et al.]. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. *Med J Aust*. 2003, 179, 390-391.
70. Cohen S, O'Connor A, Hart J, [et al.]. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. *Menopause*. 2004, 11, 575-577.
71. Levitsky J, Alli T, Wisecarver J, [et al.]. Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh. *Dig Dis Sci*. 2005, 50, 538-539.
72. Lynch C, Folkers M, Hutson W. Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: a case report. *Liver Transpl*. 2006, 12, 989-992.
73. Thomsen M, Schmidt M. Hepatotoxicity from *Cimicifuga racemosa*? Recent Australian case report not sufficiently substantiated. *J Altern Complement Med*. 2003, 9, 337-340.
74. Workshop on the Safety of Black Cohosh in Clinical Studies. National Center for Complementary and Alternative Medicine and Office of Dietary Supplements, *National Institutes of Health*. November 22, 2004. Dostępne w Internecie: http://nccam.nih.gov/news/pastmeetings/blackcohosh_mtngsumm.pdf.
75. *Therapeutic Goods Administration*. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). New labeling and consumer information for medicines containing Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). February 9, 2006. Dostępne w Internecie: <http://www.tga.gov.au/cm/blkcohosh.htm>.
76. *MHRA action on safety concerns over Black Cohosh and liver injury*. 18th July 2006. Dostępne w Internecie: http://www.ahpa.org/portals/0/pdfs/06_0718_PR_MHRA.pdf.
77. *EMA Public Statement on herbal medicinal products containing Cimicifugae racemosae rhizoma (black cohosh. Root) – serious hepatic reactions –*. Dostępne w Internecie: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/hmpc/26925906en.pdf>.
78. *Informacja Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych dotycząca możliwego związku między stosowaniem preparatów zawierających wyciąg z korzenia pluskwicy groniastej (Cimicifuga racemosa rhizoma) i występowaniem ciężkich uszkodzeń wątroby*. Dostępne w Internecie: <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty/pluskwica.pdf>.
79. Gori L, Firenzuoli F. Is black cohosh a hepatotoxic medicinal herb? *Forsch Komplement Med*. 2007, 14, 109-110.
80. Walji R, Boon H, Guns E, [et al.]. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007, 15, 913-921.