

*Miroslawa Krauze-Baranowska, Lukrecja Łużyńska, Katarzyna Kimel

Cimicifuga racemosa L. – skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w menopauzie

Cimicifuga racemosa L. – efficacy and safety of use in menopause

Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny,
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. farm. Miroslawa Krauze-Baranowska

SUMMARY

Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L., *Ranunculaceae*) root and rhizome are recommended in the treatment of vasomotor symptoms related to menopausal period, constituting a plant alternative to hormone replacement therapy (HRT). Although, its mechanism of action has not been fully understood, black cohosh is a rich and complex source of secondary metabolites with varied pharmacological activity aimed at alleviating menopausal symptoms. The efficiency of its use was confirmed in clinical trials. At the same time, *C. racemosa* root and rhizome are characterized by the content of numerous alkaloid compounds of various structural groups, which can be responsible for toxic effects. Despite that fact, there are no regulations indicating the need of standardization of black cohosh root and rhizome extracts, assuming the repeatability of their chemical composition. The large number of dietary supplements containing black cohosh root and rhizome extracts, compared to herbal medicinal products, may pose a health risk due to the lack of standardization and risk of adulteration with other *Cimicifuga* species. The paper presents the *C. racemosa* root and rhizome in terms of its traditional use, pharmacological and pharmacognostic studies, and clinical trials. In addition, herbal products of various categories containing the herbal substance and preparations obtained from it were characterized.

Keywords: *Cimicifuga racemosa*, black cohosh, menopause, herbal products

STRESZCZENIE

Korzeń i kłącze pluskwicy groniastej (*Cimicifuga racemosa* L., *Ranunculaceae*) są surowcami rekomendowanymi w leczeniu objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą, stanowiąc roślinną alternatywę dla hormonalnej terapii zastępczej. Jakkolwiek mechanizm działania surowca nie został w pełni poznany, to pluskwica groniasta jest źródłem bogatego i złożonego kompleksu metabolitów wtórnych o zróżnicowanej aktywności farmakologicznej ukierunkowanej na łagodzenie objawów menopauzy. Skuteczność jego stosowania znajduje potwierdzenie w badaniach klinicznych. Jednocześnie korzeń i kłącze *Cimicifuga racemosa* charakteryzują się zawartością licznych alkaloidów o zróżnicowanych strukturach, które mogą odpowiadać za jej działanie toksyczne. Mimo to, brak jest obecnie wskazań do standaryzacji wyciągów z korzenia i kłącza pluskwicy, zakładając powtarzalność kompozycji chemicznej otrzymywanych wyciągów. Obecność na rynku produktów ziołowych, dużej liczby suplementów diety z korzeniem i kłączem pluskwicy w porównaniu z roślinnymi produktami leczniczymi może stanowić zagrożenie zdrowotne wynikające z braku standaryzacji oraz ryzyka zafalszowania innymi gatunkami pluskwicy. W pracy omówiono korzeń i kłącze *Cimicifuga racemosa* w zakresie historii stosowania, badań farmakologicznych, badań klinicznych i farmakognostycznych. Ponadto scharakteryzowano produkty ziołowe różnych kategorii, zawierające surowiec oraz otrzymywane z niego przetwory.

Słowa kluczowe: *Cimicifuga racemosa*, pluskwica groniasta, menopauza, produkty roślinne

Wprowadzenie

Gatunek *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. – pluskwica groniasta (*Ranunculaceae*) – oficjalnie wprowadziła do praktyki medycznej w 1828 roku Turner Physiomedical School, która zalecała stosowanie korzeni i kłączy pluskwicy groniastej jako środka obniżającego ciśnienie, przeciwwzpalnego i uspokajającego (1). Badania nad surowcem zapoczątkowano

w Niemczech w latach 50. i to niemieccy ginekolodzy poszukując bezpiecznej alternatywy dla hormonalnej terapii zastępczej, wykazali, że stosowanie *C. racemosa* poprawia jakość życia pacjentek w okresie menopauzy (2, 3). Produkty z pluskwicą od 2001 roku są rekomendowane przez American College of Obstetricians and Gynecologists w leczeniu objawów naczynioruchowych wywołanych przez menopauzę.

Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy (NAMS) rekomenduje stosowanie preparatów z pluskwicą groniastą przez kobiety, u których występują łagodne objawy menopauzy. Również Europejska Agencja Leków (EMA) definiuje wskazania do stosowania związane z menopauzą, szczególnie w leczeniu uderzeń gorąca i obfitego pocenia się (4).

Obecnie wyciągi z pluskwicy groniastej należą do grupy 10 najlepiej sprzedających się na świecie i są składnikami produktów ziołowych różnych kategorii – produktów leczniczych roślinnych oraz roślinnych suplementów diety (5). Na rynku produktów ziołowych surowiec jest również dostępny w formie rozdrobnionej do przygotowania naparów, co może stanowić poważne zagrożenie zdrowotne.

Celem pracy było omówienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów ziołowych z korzeniem i kłączeniem pluskwicy groniastej, obecnych na rynku krajowym, w oparciu o zebrane dane literaturowe z różnych obszarów – badań farmakologicznych i badań klinicznych z uwzględnieniem badań farmakognostycznych.

Historia zastosowań leczniczych *Cimicifuga racemosa*

Części podziemne – korzeń i kłącze pluskwicy groniastej – były wykorzystywane w medycynie ludowej Indian północnoamerykańskich w leczeniu przeziębienia, kaszlu, bólu gardła, reumatyzmu oraz w chorobach kobiecych (6-8). Inne źródła wskazują również na zastosowanie surowca jako emmenagogum (pobudzające miesiączkowanie) (2) i lactagogum (pobudzające laktację). Wcześniej, wskazaniem do użycia surowca były zaparcia, choroby nerek (8), niestrawność, choroby wątroby, epilepsja, bolesne miesiączki i bóle porodowe (6, 9). W XVII wieku gatunek jako roślina lecznicza stał się popularny w Europie.

Skład chemiczny

Dominującymi grupami metabolitów wtórnych w kłączach i korzeniach pluskwicy groniastej są triterpenowe glikozydy o charakterze saponin i kwasy fenolowe. Ponadto surowiec zawiera, w stosunkowo wysokich stężeniach, liczne alkaloidy o bardzo zróżnicowanych strukturach i inne związki zawierające azot (tab. 1) (7, 10-15).

Aktywność farmakologiczna i zastosowanie pluskwicy groniastej w menopauzie

Stosowanie wyciągów z korzeni i kłączy pluskwicy ogranicza nasilenie objawów klinicznych

Tab. 1. Najważniejsze związki biologicznie czynne zidentyfikowane w korzeniu i kłączach *Cimicifuga racemosa* (7, 10-15)

Grupa związków/nazwa związku		Źródło
Glikozydy triterpenowe		
Pochodne 9,19-cykloantranu	Cimiracemozydy A, B, C	(10-12)
	Cimicifugozydy	
	Cimiacerozydy	
23-epi-26-deoksyakteina (27-deoksyakteina)		
Akteina		
Kwasy hydroksycynamonowe		
Kwas kawowy		(7, 10)
Kwas ferulowy		
Kwas izoferulowy		
Kwas fukinolowy		
Kwas fukiikowy		
Kwas cimicifugowy A, B, F		
Cimiracematy A, B, C, D		
Cynnamiidy		
Formy wolne	Feruloiolo/izoferuloilohistydyna	(7)
	Feruloiolo/izoferuloiloputrescyna	
	Kawoilo/feruloilo/izoferuloiloarginina	
	Kwas izoferuloiloglutaminowy	
Glikozydy	Heksozydy feruloilodopaminy	(7)
	Heksozydy feruloilotyraminy	
	Heksozydy feruloilometoksytyraminy	
Alkaloidy		
Typu guanidyny	Cimipromidyna	(13)
	Cyklo-cimipromidyna	
Izochinolinowe	Dopargina	
	Salsolinol	
	Retikulina	
	Magnokuraryna	
	Laurolytyna	
	N-metylolaurotetanina	
	Protopina	
	Allokryptopina	
Chinolizydynowe	Cytyzyna	
	Izocytyzyna	
N^o-metyloserotonina		
Formononetyna		(15)

towarzyszących niedoborowi estrogenów u kobiet w okresie przekwitania (premenopauzalnym i menopauzalnym), np. uderzeń gorąca, nadmiernego pocenia się, trudności w zasypianiu, stanów napięcia nerwowego i niepokoju. Ponadto obserwuje się

przywrócenie prawidłowego obrazu cytologicznego nabłonka pochwy (ma wpływ na procesy regeneracyjne i ogranicza zmiany zanikowe w obrębie narządów płciowych), łagodzenie zaburzeń psycho-emocjonalnych (działanie terapeutyczne ukierunkowane jest na uspokojenie, wyciszenie układu nerwowego zarówno w zakresie jego funkcji psychicznych, jak i przywrócenia właściwej równowagi w układzie wegetatywnym), zapobieganie procesom osteoporozy postmenopauzalnej, niwelowanie obrzęków, poprawę mikrocyrkulacji, ograniczanie rozpadu naturalnego kolagenu i kwasu hialuronowego w skórze (opóźnienie procesu starzenia skóry) (6).

Dane literaturowe o aktywności estrogenowej korzeni i kłączy *C. racemosa* są sprzeczne, a mechanizm jej działania nie jest w pełni wyjaśniony.

Liczni autorzy w oparciu o przeprowadzone badania farmakologiczne i kliniczne formułują wstępne hipotezy odnośnie ścieżek aktywności biologicznej surowca oraz udziału w tej aktywności poszczególnych metabolitów wtórnych (6). Kwas fukinolowy wykazuje aktywność estrogenową w warunkach *in vitro*, ale ekstrakt z *Cimicifuga racemosa* nie ujawnił właściwości wiązania się z receptorami estrogenowymi. Ponadto był pozbawiony efektu estrogenowego w komórkach raka sutka w warunkach *in vitro* oraz nie powodował zmian w obrazie histologicznym gruczołu sutkowego i macicy szczurów owariotomizowanych (8). Inne badania wskazują jednak, że wyciąg z pluskwicy groniastej może być selektywnym modulatorem receptorów estrogenowych (SREM). Prawdopodobnie wykazuje agonistyczną aktywność estrogenową w tkance kostnej, tłuszczowej, mięśniowej i mózgu, ale działa antagonistycznie w komórkach macicy i piersiach (16-18). Działanie obniżające proliferacyjną aktywność estrogenu jest związane z aktywnością przeciwnowotworową w hormonozależnym nowotworze piersi (18). Wykazano także, że obecna w ekstrakcie akteina silnie hamuje wzrost komórek raka piersi *in vitro* i w badaniach na liniach nowotworu piersi MDA-MB-231 i MCF-7 ujawniła właściwości antyproliferacyjne, antyangiogeniczne i hamujące metastazę (11). Cimicifugozyd z kolei hamuje wydzielanie amin katecholowych poprzez selektywne hamowanie receptora acetylocholin (19).

Mechanizm działania ekstraktu z pluskwicy groniastej jest wiązany nie tylko z aktywnością hormonalną, ale także oddziaływaniem na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazuje on także aktywność jako agonista i konkurencyjny ligand dla receptora μ -opiodowego, co może wyjaśniać właściwości przeciwbólne obok działania łagodzącego objawy naczynioruchowe i menopauzy (10).

Kamieniem milowym w badaniach nad aktywnością korzeni i kłączy *Cimicifuga racemosa* były wyniki badań wyciągu z surowca otrzymane z użyciem tomografii emisyjnej pozytonów opublikowane w 2008 roku. Ujawniono, że u pacjentek przechodzących menopauzę i leczonych ekstraktem z *C. racemosa* (CR) dochodzi do zmian w obrębie receptora μ -opiodowego w różnych obszarach mózgu. Stwierdzono, że substancje czynne obecne w korzeniach *C. racemosa* wpływają modulująco na stężenie neurotransmiterów i neuropeptydów w podwzgórzu, prowadząc do stabilizacji ośrodków termoregulacji (16).

N-metyloserotonina (NMS) uważana jest za główny składnik o działaniu terapeutycznym w łagodzeniu uderzeń gorąca. Związek jest obecny w kłączach pluskwicy groniastej w mikromolowych stężeniach i udowodniono, że roślina akumuluje go na niskim poziomie. Wykazano, że wykazuje on powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} i 5-HT₇, które są w podwzgórzu związane z termoregulacją (14, 16, 17). Działanie NMS pozwalające na redukcję uderzeń gorąca w okresie menopauzy za pośrednictwem receptorów serotoninowych opiera się na mechanizmie selektywnego hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny (18).

W obecności wodnego ekstraktu oraz pojedynczych związków z grupy pochodnych kwasu ferulowego i izoferulowego w pełnej krwi pobranej od ochotników w wieku 20-50 lat i stymulowanej prozapalnie lipopolisacharydem (LPS) obserwowano spadek poziomu uwalnianych cytokin prozapalnych IL-6, -8 oraz TNF- α , IFN- γ (20). Związkiem o najsilniejszej aktywności przeciwzapalnej był kwas izoferulowy.

Triterpeny mogą być uważane za strukturalne odpowiedniki sterydów, posiadając bardzo złożoną budowę chemiczną. Badania przeprowadzone w Japonii nad dwoma azjatyckimi gatunkami *C. heracleifolia* i *C. foetida* udowodniły pozytywny wpływ na poziom wapnia i fosforanów w surowicy krwi u szczurów oraz zwiększenie gęstości kości. Japońscy naukowcy doszli do wniosku, że „[...] korzenie *Cimicifugae* mają potencjał w leczeniu osteoporozy, szczególnie u kobiet z menopauzą” (21). Szczegółowy mechanizm działania nie jest jeszcze w pełni rozpoznany, jakkolwiek podejrzewa się, że za te właściwości odpowiedzialne są glikozydy triterpenowe – akteina i deoksyakteina (18, 21). Aktywność wyciągu z pluskwicy groniastej w osteoporozie może wiązać się z opisanym wcześniej działaniem jako selektywnego modulatora receptorów estrogenowych – wybiórczej aktywności estrogenowej w tkance kostnej, a w szczególności osteoblastach. Innymi sugerowanymi mechanizmami są hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty,

ochrona osteoblastów przed stresem oksydacyjnym i pobudzanie wzrostu i mineralizacji komórek tkanki kostnej (18).

Ze względu na estrogenopodobne działanie i wiązanie do receptorów estrogenowych w Europie surowiec jest ponadto zalecany w różnych symptomach związanych z syndromem premenstrualnym (PMS – zespół napięcia przedmiesiączkowego) oraz w bólach miesiączkowych (2).

Bezpieczeństwo stosowania

Ze względu na rosnący popyt na produkty ziołowe zawierające w swoim składzie korzeń pluskwicy, obserwuje się systematyczne niszczenie jej naturalnych zasobów. Utrudniony dostęp do surowca zwiększa ryzyko zanieczyszczeń i zafałszowań pluskwicy groniastej innymi gatunkami z rodzaju *Cimicifuga*. Są to przede wszystkim gatunki z rodzaju *Cimicifuga* występujące w Azji, mianowicie: *C. foetida* L., *C. dahurica* Maxim. i *C. heracleifolia* oraz inne gatunki z rodzaju *Cimicifuga* występujące w Ameryce, m.in. *Cimicifuga americana* Michx. (22). W badaniach chromatograficznych gatunki azjatyckie od pluskwicy groniastej odróżniają obecność cymifuginy i brak cimiracemozydu C, występującego w *C. racemosa*. Jednocześnie w niektórych gatunkach stwierdza się obecność toksycznych saponin – kaulosaponiny i kaulofylosaponiny oraz metylocysteiny (23).

W 2008 roku Borrelli i Ernst (24) włączyli do przeglądu systematycznego 13 badań klinicznych, 3 badania postmarketingowe, 8 opisów przypadków i 4 serie przypadków (obejmujące 11 zdarzeń). W przeglądzie wskazano na względne bezpieczeństwo stosowania korzenia *C. racemosa* – działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i obserwowane po wprowadzeniu produktów do obrotu były przeważnie uznane za niewielkie (głównie bóle stawów lub dolegliwości żołądkowo-jelitowe), a częstość ich występowania nie odbiegała znacząco od placebo (24). W innym przeglądzie 16 badań obserwowane działania niepożądane nie różniły się od placebo czy terapii hormonalnej. Obejmowały one m.in. rozległe bóle w klatce piersiowej, infekcje, krwawienie i plamienie z pochwy, bóle mięśni oraz niestrawność (25). Metaanaliza badań klinicznych z 2011 roku nie wskazała na hepatotoksyczność wyciągów z *C. racemosa* (26), jakkolwiek w innych doniesieniach odnotowano 42 przypadki hepatotoksyczności, z jednym wymagającym przeszczepu wątroby. Te fakty wiąże się z użyciem produktów głównie pochodzenia azjatyckiego, prawdopodobnie ze względów ekonomicznych zawierających inne gatunki z rodzaju *Cimicifuga* (8, 24, 27).

W trakcie szeroko zakrojonych badań fitochemicznych nie wykazano obecności w surowcu toksycznych metabolitów. Jednak stosowanie produktów z *C. racemosa* nie może być dłuższe niż 6 miesięcy (8). Wskazuje się na konieczność konsultacji lekarskiej w grupie pacjentek z przewlekłymi chorobami, takimi jak: nadciśnienie, choroby nerek i wątroby (6). Duże dawki przetworów z pluskwicy mogą być przyczyną zawrotów głowy, zaburzać widzenie oraz powodować nudności.

Pomimo że stosowanie produktów z *C. racemosa* budzi obawy związane z potencjalnymi interakcjami z lekami syntetycznymi, żadne nie były zweryfikowane w badaniach na zwierzętach i ludziach, z wyjątkiem wykazania nasilenia antyproliferacyjnego działania tamoksyfenu. Badania w warunkach *in vitro* wskazują na możliwość interakcji wyciągów z *C. racemosa* w terapii łączonej z docetakselem lub cisplatyną. W pojedynczym raporcie sygnalizowano odrzucenie przeszczepu nerki u pacjentki stosującej obok cyklosporyny suplement diety zawierający wyciąg z korzenia i kłączy pluskwicy oraz z nasion lucerny. Dlatego nie rekomenduje się włączania produktów z *C. racemosa* u pacjentów będących w trakcie terapii przeciwnowotworowej, terapii lekami immunosupresyjnymi, a także lekami hormonalnymi (4, 28).

Produkty roślinne z *Cimicifuga racemosa* dostępne na rynku farmaceutycznym i produktów ziołowych

Produkty zawierające przetwory z kłączy pluskwicy groniastej uznane są przez EMA za produkty roślinne o ugruntowanym zastosowaniu w stałych postaciach do podawania doustnego. Są to ekstrakty suche z kłączy pluskwicy groniastej otrzymane z użyciem jako rozpuszczalnika:

- a) etanolu 58% (V/V) w stosunku DER 5-10:1,
 - b) etanolu 60% (V/V) w stosunku DER 4.5-8.5:1 lub
 - c) propan-2-olu 40% (V/V) w stosunku DER 6-11:1
- stosowane w dawkach, w zależności od rodzaju ekstraktu, odpowiednio:
- pojedyncza dawka 2,8 mg, 2 razy dziennie, dzienna dawka 5,6 mg,
 - pojedyncza dawka 6,5 mg 1 raz dziennie, dzienna dawka 6,5 mg,
 - pojedyncza dawka 2,5 lub 5,0 mg, 1 lub 2 razy dziennie, dzienna dawka 5,0 mg.

Nie jest dopuszczalne stosowanie w celach terapeutycznych bezpośrednio jako substancji czynnej roślinnej surowca wysuszonego i rozdrobnionego (4).

Najbardziej znanym produktem leczniczym roślinnym z korzeni i kłączy *C. racemosa* jest Remifemin.

Tab. 2. Błędy w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego Borreliego i Ernsta (1)

Autor, rok	Punkty wg systemu Jadad	Badanie	Liczba pacjentów	Dawka ekstraktu	Kontrola (dawka)	Czas leczenia (miesiące)	Pomiary	Główne wyniki	Uwagi
Warnecke, 1985 (30)	2	Randomizowane otwarte (3 grupy)	60 kobiet z dolegliwościami menopauzy	40 kropli 2 razy dziennie (80 mg)	CE (0,625 mg/dzień), diazepam (2 mg/dzień)	3	Indeks menopauzalny Kuppermana; samooceńca skali depresji; skala leku Hamiltona; stan nablönka pochwy	W grupie z <i>C. racemosa</i> obserwowano poprawę wszystkich parametrów i wzrost nablönka pochwy podobnie jak dla CE	Badanie otwarte, brak grupy kontrolnej z placebo
Stoll, 1987 (31)	3	Randomizowane z podwójnie ślepą próbą (2 grupy)	80 kobiet z dolegliwościami menopauzy	2 tabletki 2 razy dziennie (80 mg)	Placebo, estrogen (0,625 mg/dzień)	3	Indeks menopauzalny Kuppermana; skala leku Hamiltona; stan nablönka pochwy	W grupie z <i>C. racemosa</i> poprawa wszystkich parametrów w porównaniu z grupą kontrolną z placebo	Brak opisu efektów w grupie leczonej estrogenem
Lehmann-Willenbrock i Riedel, 1998 (32)	2	Randomizowane otwarte (4 grupy)	60 kobiet po histerektomii z przynajmniej jednym nienaruszonym jajnikiem	2 tabletki 2 razy dziennie (80 mg)	Estriol (1 mg/dzień), CE (1,25 mg/dzień), EG	6	Indeks menopauzalny Kuppermana; poziom hormonów i LH	We wszystkich grupach indeks Kuppermana obniżył się. Różnice pomiędzy grupami nie były znaczące. Tylko CE i EG zredukowały poziom FSH i LH	Badanie otwarte, brak grupy kontrolnej z placebo
Jacobson i wsp., 2001 (33)	5	Randomizowane z podwójnie ślepą próbą (2 grupy)	26 kobiet, po usunięciu raka piersi	1 tabletki 2 razy dziennie (40 mg)	Placebo	2	Indeks objawów menopauzy; poziom FSH i LH	W obu grupach objawy menopauzy zmniejszyły się. Brak efektów w poziomach FSH i LH. Brak różnic między grupami	Zbyt krótki okres leczenia

CE (ang. *conjugated estrogens*) – skoniugowane estrogeny; EG – estrogen + gestagen; FSH (ang. *follicle-stimulating hormone*) – folikulotropina; LH (ang. *lutetising hormone*) – lutropina

Produkt na przestrzeni lat zmieniał skład i obecnie zawiera wyciąg otrzymany z surowca z użyciem 40% alkoholu izopropanolowego (ZE450), jakkolwiek wcześniej zawierał wyciąg otrzymany z użyciem 60% alkoholu etylowego (CR BNO1055) (2). Pojedyncza tabletkę zawiera 20 mg ekstraktu z korzeni i kłącza jako równowartość 1 mg glikozydów triterpenowych (w przeliczeniu na 27-deoksyakteinę) (29).

Wśród produktów ziołowych zawierających surowiec lub przetwory z korzeni *C. racemosa* dominują suplementy diety. Ponadto jest on dostępny również jako herbata ziołowa. Stanowi to zagrożenie zdrowotne dla konsumenta, który nie posiada podstawowej wiedzy o warunkach wprowadzania na rynek tej kategorii środków spożywczych. Ze względu na złożony skład chemiczny oraz problem licznych przypadków zafałszowania innymi gatunkami z rodzaju *Cimifuga* oraz odnotowanych przypadków hepatotoksyczności, powinny być rekomendowane jedynie produkty o charakterze produktu leczniczego roślinnego z wystandaryzowaną zawartością w korzeniu związków czynnych.

Badania kliniczne

Ocena skuteczności stosowania wyciągów z korzenia i kłącza pluskwicy groniastej była przedmiotem licznych badań klinicznych (1, 2, 32-35). Jednak, w przeglądzie systematycznym z 2002 roku Borrelli i Ernst (1) zwracali uwagę na liczne błędy popełnione na etapie projektowania oraz wykonania przeprowadzonych badań klinicznych w latach 1985- 2002 (tab. 2). Kanadys i wsp. w 2008 roku (16) dokonując szerokiego przeglądu badań klinicznych (lata 1982-2007), przedstawili ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przetworów z *Actea* jako pojedynczych oraz w terapii łączonej z przetworami innych leczniczych surowców roślinnych, np. zielem dziurawca, nasionami lnu itd., również wskazując na rozbieżności pomiędzy publikowanymi w tym okresie wynikami. Szczególnie ważne było wskazanie na możliwość bezpiecznego stosowania wyciągów z pluskwicy groniastej w połączeniu z zielem dziurawca, które znane jest z licznych interakcji z leczniczymi produktami syntetycznymi. Terapia skojarzona z wykorzystaniem obydwu surowców może być korzystna w leczeniu objawów psychicznych związanych z okresem menopauzy, takich jak obniżony nastrój i stany depresyjne (16). Najnowsza metaanaliza z 2021 roku (35) wskazuje na zasadność stosowania wyciągów izopropanolowych z korzenia i kłącza pluskwicy (iCR) zarówno jako pojedynczych, jak i w połączeniu z wyciągami z ziela dziurawca. Autorzy we wnioskach końcowych potwierdzają, że doniesienia o skuteczności wyciągu znajdują oparcie w dowodach naukowych i odpowiadają zasadom

evidence-based medicine. Jednocześnie wyciąg iCR wykazuje wysoki profil bezpieczeństwa zarówno jeśli chodzi o ogólne działania niepożądane, jak i wpływ na narządy wrażliwe na estrogeny. Stanowi więc skuteczną i bezpieczną formę terapii niehormonalnej dla pacjentek zmagających się z objawami naczynioruchowymi menopauzy, także przy towarzyszących im zaburzeniach hormonalnych.

Wiele badań klinicznych produktu leczniczego Remifemin wykazało, że zmniejsza on objawy naczynioruchowe i wahania nastroju występujące w okresie menopauzy (1, 2, 32-34). Monitoring po wprowadzeniu produktu do obrotu dostarczył pozytywnych danych o ograniczeniu występowania uderzeń gorąca i nadmiernej potliwości. Kobiety były leczone z użyciem dawki 40 kropli Remifemin 2 razy dziennie (równoważność 40 mg wysuszonego korzenia pluskwicy) przez 6-8 tygodni. U ponad 80% badanych zaobserwowano poprawę jakości życia i zmniejszenie nasilenia objawów neurovegetatywnych. Preparat był także dobrze tolerowany – zaledwie 7% z badanych kobiet zgłosiło łagodne i przejściowe działania niepożądane, często dotyczące dolegliwości żołądkowo-jelitowych (34).

Leczenie objawów menopauzy z zastosowaniem estrogenów jest przeciwwskazane u kobiet z nowotworem piersi ze względu na zwiększone ryzyko nawrotu choroby. W dwumiesięcznym badaniu z użyciem wyciągu z korzenia i kłącza pluskwicy groniastej u pacjentek po przebyciu raku piersi nie zaobserwowano zmian w poziomie hormonów FSH i LH. W wyniku tego badania nie odnotowano szkodliwości zastosowanej terapii, co sugeruje, że Remifemin może być alternatywą dla leczenia uderzeń gorąca w tej grupie pacjentek (33). Jednocześnie wykazano, że stosowanie wyciągów z surowca może niwelować uderzenia gorąca i potliwość związane ze stosowaniem leku tamoksyfenu (34).

Oceny bezpieczeństwa stosowania i efektywności terapeutycznej różnych kategorii produktów z korzeniami *C. racemosa* i ich przetworami podjęli się Beer i Neff (36). Uznali oni, że skuteczność i bezpieczeństwo zostały wyraźnie wykazane dla izopropanolowego ekstraktu z korzenia i kłącza *Cimicifuga racemosa* (iCR) i ekstraktu etanolowego (BNO 1055) w leczeniu naturalnych dolegliwości klimakteryjnych. Stwierdzili, że w wielu badaniach klinicznych z udziałem ponad 11 000 pacjentów ekstrakt iCR charakteryzuje się nie tylko dobrym profilem bezpieczeństwa, ale również spójnymi dowodami potwierdzającymi skuteczność. Podobnie ekstrakt BNO 1055 w kilku badaniach klinicznych z udziałem ponad 500 pacjentów ujawnił dobry profil bezpieczeństwa i spójne dowody badań

klinicznych. Oba wyciągi są zgodne z monografią EMA.

Wnioski

Pomimo wielu opublikowanych zróżnicowanych metodologicznie prac eksperymentalnych i badań w modelach *in vivo* i *in vitro* oraz badań klinicznych mechanizm działania wyciągów z *Cimicifuga racemosa* w leczeniu menopauzy pozostaje nie w pełni wyjaśniony. Można przypuszczać, że obserwowane działanie lecznicze jest rezultatem oddziaływań synergistycznych całego bardzo bogatego i złożonego kompleksu metabolitów wtórnych o określonych strukturach chemicznych i bardzo zróżnicowanej aktywności farmakologicznej.

Pomimo licznych badań wskazujących na korzystne efekty stosowania wyciągu z *C. racemosa* w łagodzeniu objawów menopauzy opublikowane wyniki często są sprzeczne i brak jest jednoznacznego potwierdzenia jego skuteczności terapeutycznej. Przyczyną mogą być często źle zaplanowane i przeprowadzone badania kliniczne. Niezmiernie ważnym staje się fakt, że wynik ostatniej metaanalizy przemawia za stosowaniem

w łagodzeniu objawów związanych z menopauzą i okresem premenopauzalnym korzenia pluskwicy groniastej zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi surowcami roślinnymi – w tym zielem dziurawca.

Przyjęcie założenia, że wyciąg izopropanolowy lub etanolowy otrzymywany z korzeni i kłączy pluskwicy groniastej będzie powtarzalny w zakresie kompozycji związków czynnych i nie wymaga kontroli zawartości związków podstawowych poprzez standaryzację, jest błędne. W tym kontekście wydaje się, że korzystniejsze może być stosowanie suplementów diety o standaryzowanej zawartości glikozydów triterpenowych niż produktów leczniczych opartych na założeniu, że ekstrakt odpowiadający określonej ilości surowca użytego do ekstrakcji będzie powtarzalnie terapeutycznie efektywny.

Obecność na rynku produktów ziołowych, dużej liczby suplementów diety z korzeniem i kłączem pluskwicy w porównaniu z roślinnymi produktami leczniczymi może stanowić zagrożenie zdrowotne, szczególnie jeżeli surowiec pochodzi z krajów azjatyckich i może być zafałszowany innymi gatunkami pluskwicy.

Piśmiennictwo

- Borrelli F, Ernst E. *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:235-41.
- Foster S, Varro E. A sensible guide to the use of herbs and related remedies. The Haworth Herbal Press 1998; 51-2.
- Henneicke von Zepelin HH. 60 years of *Cimicifuga racemosa* medicinal products: clinical research milestones, current study findings and current development. *Wien Med Wochenschr* 2017; 167(7-8):147-59.
- European Medicine Agency (EMA): European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizome. EMA/HMPC/48745/2017.
- Kluszczyk W. Leki pochodzenia roślinnego w świetle współczesnej farmakoterapii okresu menopauzy. *Prz Farmaceut* 2007; 3:2-7.
- Gryszczyńska A, Gryszczyńska B, Opala B i wsp. Zastosowanie roślin leczniczych w menopauzie. *Cz. I. Post Fitoter* 2012; (2):79-92.
- Nikolic D, Godecke T, Chen SN i wsp. Nitrogen-Containing Constituents of Black Cohosh: Chemistry, Structure Elucidation, and Biological Activities. *Recent Adv Phytochem* 2015; 45:31-75.
- Edwards S, Costa Rocha I, Williamson EM i wsp. *Phyto-pharmacy an evidence-based guide to medicinal products*. Wiley, Londyn 2015; 57-62.
- Mills S, Bone K. *The essential guide to herbal safety*. Elsevier, Livingstone 2005.
- Johnson TL, Fahey JW. Black cohosh: coming full circle. *J Ethnopharmacol* 2012; 141(3):2739-45.
- Wu L, Chen ZL, Su Y i wsp. Cycloartenol triterpenoid saponins from *Cimicifuga simplex* (Ranunculaceae) and their biological effects. *Chin J Nat Med* 2015; 13(2):81-9.
- Jian-Xi L, Zhi-Young Y. *Cimicifugae rhizoma*: from origins, bioactive constituents to clinical outcomes. *Curr Med Chem* 2006; 13(24):2927-51.
- Fabricant DS, Nikolic D, Lankin DC i wsp. Cimipronidine, a cyclic guanidine alkaloid from *cimicifuga racemosa*. *J Nat Prod* 2005; 68(8):1266-70.
- Burdette JE, Liu J, Chen SN i wsp. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem* 2003; 51:5661-70.
- Bruneton J. *Phytochemistry Medicinal Plants*. Pharmacognosy 2. Lavoisier, Nowy Jork 1999; 280.
- Kanadys WM, Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Pluskwicy groniastej (*Actaea/Cimicifuga racemosa*) w leczeniu objawów naczynioruchowych – przegląd badań klinicznych. *Ginek Pol* 2008; 79:287-96.
- Seidlová-Wuttke D, Hesse O, Jarry H i wsp. Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract: comparison with estradiol-17 beta. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:351-62.
- Mohapatra S, Iqbal A, Ansari MJ i wsp. Benefits of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for women health: An Up-Close and In-Depth Review. *Pharmaceuticals* 2022; 15:278.
- Woo K, Park Y, Jun D i wsp. Phytoestrogen cimicifugoside-mediated inhibition of catecholamine secretion by blocking nicotinic acetylcholine receptor in bovine adrenal chromaffin cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309:641-9.
- Schmid D, Woehs F, Svoboda M i wsp. Aqueous extracts of *Cimicifuga racemosa* and phenolcarboxylic constituents inhibit production of proinflammatory cytokines in LPS-stimulated human whole blood. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87(11):963-72.

21. Li JX, Kadota S, Li HY i wsp. Effects of *Cimicifugae rhizoma* on serum calcium and phosphate levels in low calcium dietary rats and on bone mineral density in ovariectomized rats. *Phytomed* 1997; 3(4):379-85.
22. Farmakopea Polska XI, 2017.
23. Kimberlie AG. Toxic plants indigestion. [In:] Auerbac's Wilderness Medicine. Elsevier 2017; 1434-63.
24. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5):455-66.
25. Leach MJ, Moor MV. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9.
26. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ i wsp. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause* 2011; 18(4):366-75.
27. Teschke R, Bahre R, Genther A i wsp. Suspected black cohosh hepatotoxicity – challenges and pitfalls of causality assessment. *Maturitas* 2009; 63(4):302-14.
28. Williamson EM, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. 2nd Ed. Pharmaceutical Press, Londyn 2013.
29. Chen SN, Li WK, Fabricant DS i wsp. Isolation, structure elucidation, and absolute configuration of 26-deoxyactein from *Cimicifuga racemosa* and clarification of nomenclature associated with 27-deoxyactein. *J Nat Prod* 2002; 65(4):601-5.
30. Warnecke G. Influencing menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. *Die Medizinische* 1985; 36:871-4.
31. Stoll W. Phytotherapy influences atrophic vaginal epithelium. *Therapeuticon* 1987; 23-31.
32. Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH. Clinical and endocrinologic examinations concerning therapy of climacteric symptoms following hysterectomy with remaining ovaries. *Zentralbl Gynakol* 1998; 110:611-8.
33. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J i wsp. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(10):2739-45.
34. Stolze H. An alternative to treat menopausal complaints. *Gyne* 1982; 3:14-6.
35. Castelo-Branco C, Gamabacciani M, Cano A i wsp. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms – an update on the evidence. *Climacteric* 2021; 24(2):109-19.
36. Beer AM, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 07.04.2022

zaakceptowano/accepted: 21.04.2022

Adres/address:

*prof. dr hab. n. farm. Mirosława Krauze-Baranowska
Katedra i Zakład Farmakognozji
z Ogrodem Roślin Leczniczych
Wydział Farmaceutyczny
Gdański Uniwersytet Medyczny
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk
tel.: (58) 349-19-60
e-mail: mkrauze-baranowska@gumed.edu.pl