

ZDRAVILNE RASTLINE PRI MENOPAVZI: KLINIČNA UČINKOVITOST IN VARNOST

MEDICINAL PLANTS IN MENOPAUSE: CLINICAL EFFICACY AND SAFETY

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.

*Sodobna fitoterapija – farmacevtsko raziskovanje,
razvoj in svetovanje, Samo Kreft, s. p.,
Dolnje Ležeče 2A, 6215 Divača*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: samo.kreft@gmail.com



1 UVOD

Menopavza je zadnja menstruacija v življenju ženske in običajno nastopi okoli 50. leta starosti, kar je posledica

POVZETEK

V obdobju pred menopavzo lahko nastopijo simptomi, kot so vročinski oblivi, nočno potenje, razdražljivost in težave s koncentracijo. Čeprav je hormonsko zdravljenje učinkovito, za nekatere ženske ni primerno, zato se pogosto uporabljajo tudi rastlinski pripravki. Članek podrobno analizira terapevtske učinke in varnost cimicifuge ter rastlin s fitoestrogeni, kot so soja, črna detelja, hmelj in sabljasti triplat. Obsežne klinične raziskave in metaanalize cimicifuge kažejo na njeno učinkovitost pri lajšanju menopavznih simptomov. Prav tako metaanalize potrjujejo učinke izoflavonov iz soje in črne detelje, ugotovitve pri hmelju in sabljestem triplatu pa so manj temeljite. Evropska agencija za zdravila priznava cimicifugo kot znanstveno dokazano učinkovito in varno, medtem ko drugih rastlin za namen lajšanja menopavznih simptomov še ne priporoča.

KLJUČNE BESEDE:

cimicifuga, fitoestrogeni, izoflavoni, menopavza, rastlinska zdravila

ABSTRACT

Menopause is a natural process that can cause various symptoms, such as hot flushes, night sweats, irritability, and difficulty concentrating. While hormone therapy is effective, it is not suitable for all women, leading to the frequent use of herbal preparations. This article provides a detailed analysis of the therapeutic effects and safety of black cohosh and phytoestrogen-containing plants such as soy, red clover, hops, and fenugreek. Extensive clinical studies and meta-analyses indicate the effectiveness of black cohosh in alleviating menopausal symptoms. Similarly, meta-analyses confirm the effects of isoflavones from soy and red clover, while findings on hops and fenugreek remain less conclusive. The European Medicines Agency recognizes black cohosh as scientifically proven to be effective and safe, while other plants are currently not officially recommended for managing menopausal symptoms.

KEY WORDS:

black cohosh, isoflavones, herbal medicines, menopause, phytoestrogens



zmanjšane funkcije jajčnikov. Prehod v menopavzo, imenovan perimenopavza, se lahko začne več let pred zadnjo menstruacijo in je pogosto povezan z različnimi simptomi, kot so vročinski oblivi, nočno potenje, motnje spanja, nihanje razpoloženja, razdražljivost, depresija, težave s koncentracijo, bolečine v sklepih in kosteh, glavoboli, palpitacije ter parestezije. Ti simptomi lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja žensk v tem obdobju (1).

Za lajšanje simptomov se pogosto uporablja hormonsko nadomestno zdravljenje, ki je učinkovito pri zmanjševanju vročinskih oblivov in drugih menopavznih težavah, vendar pa je povezano tudi z določenimi tveganji in kontraindikacijami (1). Zaradi teh tveganj, pa tudi zaradi subjektivnega dojetja naravnega izvora, se nekatere ženske odločajo za druge možnosti zdravljenja, tudi z uporabo rastlinskih pripravkov (2).

V *Farmacevtskem vestniku* je leta 2021 že objavljen pregled rastlinskih in nerastlinskih izdelkov za lajšanje različnih ženskih težav (3) ter pregled širšega nabora rastlin, ki se uporabljajo za lajšanje menopavznih težav, pri čemer je bil poudarek na njihovih učinkovinah in mehanizmih delovanja (4). V tem članku bomo podrobno analizirali manjši nabor najbolj raziskanih rastlin za lajšanje menopavznih težav, in sicer cimicifugo ter rastline s fitoestrogeni: sojo, črno deteljo in hmelj. Na kratko bomo predstavili še manj znani sabljesti triplat, ki ni bil naveden v člankih v *Farmacevtskem vestniku* leta 2021. Osredotočili se bomo na klinične podatke, varnostni profil ter upravičenost njihove uporabe. Primerjali bomo priporočila relevantnih strokovnih organizacij in združenj, kot so Evropska agencija za zdravila (EMA), Slovensko združenje za reproduktivno medicino in Slovensko menopavzno društvo.

2 CIMICIFUGA

Cimicifuga (lat. *Actaea racemosa* L., sinonim *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.) je trajnica iz družine zlatičevk (lat. *Ranunculaceae*). Čeprav je družina zlatičevke velika in ima v Sloveniji 19 rodov z do 36 vrstami (5), je cimicifuga edina v fitoterapiji uporabljana vrsta, ki pa v Sloveniji ni avtohtona, če ne štejemo obrobne uporabe preobjede (6). Seznam rastlin pri Javni agenciji za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) navaja za to rastlino dve možni imeni: poslovenjeno latinsko ime cimicifuga in ime grozdnata svetilka. Odločil sem se, da bom v tem članku uporabljal prvo ime,

ker je krajše, poleg tega pa izraz grozdnata svetilka etimološko ni pravilen, saj se latinski vrstni pridevek *racemosa* ne nanaša na grozdje, temveč na grozdasto socvetje in se prevaja v grozdnata (npr. *Exochorda racemosa* – grozdasta belika; *Muscari neglectum* – grozdasta hrušica), prevod grozdnata pa se uporablja za latinski pridevek *uvaria*, ki se nanaša na grozdje (npr. *Kniphofia uvaria* – grozdnata raketica) (7). Dodaten razlog za uporabo enobesednega izraza je tudi v tem, da se na izdelkih in v strokovni literaturi pojavlja več izpeljank in njihovih kombinacij, kot so gozdnata (brez črke R) in svetilka (z zamenjanima črkama I in L), kar povzroča zmedo.

Cimicifuga izvira iz Severne Amerike in tamkajšnji prebivalci so jo tradicionalno uporabljali ob različnih zdravstvenih težavah, predvsem ginekoloških, pa tudi za lajšanje simptomov menopavze. Danes se pripravki iz cimicifuge uporabljajo v številnih evropskih državah, kjer so registrirani kot zdravila rastlinskega izvora za zdravljenje menopavznih simptomov. V Združenem kraljestvu so njeni izvlečki že od leta 1968 registrirani tudi kot zdravila za simptomatsko lajšanje revmatskih bolečin (8).

2.1 KLINIČNE RAZISKAVE CIMICIFUGE

Klinične raziskave cimicifuge so se začele v 50. letih 20. stoletja, ko je dobilo v Evropi dovoljenje za promet prvo zdravilo s to rastlino (leta 1956 v Nemčiji, zdravilo Remifemin®) (9). Sprva so bile raziskave predvsem opazovalne narave. Leta 1986 je bila v Nemčiji izvedena prva randomizirana, s placebom kontrolirana klinična raziskava, s čimer se je začelo obdobje bolj sistematičnega raziskovanja varnosti in učinkovitosti te rastline. V 90. letih je prišlo do uveljavitve smernic dobre klinične prakse, kar je prispevalo k izboljšanju metodologije raziskav. Leta 1995 je bila izvedena prva klinična raziskava, osredotočena na odvisnost med odmerkom in učinkovitostjo izvlečkov cimicifuge. V obdobju od 2000 do 2015 je bilo objavljenih 28 kliničnih raziskav, v katerih je sodelovalo več kot 11.000 bolnic, od katerih jih je 93 % prejelo standardiziran izopropanolni izvleček. Največja klinična raziskava je bila izvedena v Nemčiji, kjer je bilo vključenih več kot 6.000 bolnic, pri čemer je bila varnost obravnavanih pripravkov spremljana več kot 12 mesecev (10). Metaanaliza devetih s placebom kontroliranih raziskav, objavljena leta 2013 (11), je potrdila učinkovitost izvlečkov cimicifuge za lajšanje menopavznih simptomov. Zdravljenje s cimicifugo je bilo v povprečju 38 % učinkovitejše v primerjavi s placebom ($p \leq 0,0001$). V drugi metaanalizi iz istega leta (12) so klinične raziskave ločili še glede na vrsto izvlečka in regulatorni status. Cimicifuga je

na splošno izkazala dobro do zelo dobro varnost, zlasti za organe, občutljive na estrogen (maternica in dojke), in za jetra, vendar pa so učinkovitost dokazali le pri registriranih zdravilih. Najmočnejše dokaze učinkovitosti so našli za izopropanolni izvleček, za katerega so študije vključevale več kot 11.000 bolnikov, medtem ko so npr. študije za etanolni izvleček vključevale dobrih 500 bolnikov (12).

Leto prej je bila objavljena tudi metaanaliza v okviru Cochranovega pregleda (13), ki pa je dve klinični raziskavi spregledala, med raziskave menopavznih težav je dodala še raziskave z drugačnimi indikacijami, pri katerih cimicifuga ni učinkovita, štiri raziskave pa je neupravičeno izključila. Kot razlog izključitve so navedli, da med objavljenimi podatki raziskav ni bilo standardne deviacije, brez katere naj ne bi bilo možno narediti izračunov za metaanalizo. Spre gledali pa so, da so bili v raziskavah objavljeni drugi statistično enakovredni podatki (npr. interval zaupanja). Vse te pomanjkljivosti zmanjšujejo relevantnost zaključkov te raziskave, ki ni pokazala statistično pomembnega učinka cimicifuge (11).

Leta 2021 je bil opravljen sistematični pregled, v katerega so vključili 35 kliničnih raziskav in eno metaanalizo, ki so skupaj vključevale 43.759 žensk, od katerih je bilo 13.096 zdravljenih z izopropanolnim izvlečkom cimicifuge (14). Ugotovili so, da so bili nevrovegetativni in psihološki simptomi menopavze v primerjavi s placebo skupino znatno manj izraziti pri ženskah, ki so jemale izvleček. Večji odmerki izvlečka so bili učinkovitejši in pri psiholoških simptomih je bila učinkovitejša kombinacija s šentjanževko (lat. *Hypericum perforatum*). Tudi metaanaliza iz leta 2023, ki je selektivneje vključila le 22 raziskav na 2.310 ženskah, je podobno pokazala, da so v primerjavi s placebo izvlečki cimicifuge statistično pomembno izboljšali splošne menopavzne simptome, vročinske oblike in somatske simptome (15).

Leta 2010, nato pa še leta 2018 je EMA najprej izdala monografijo (8), ki potrjuje dobro uveljavljeno uporabo (angl. *well established use*; WEU) pripravkov cimicifuge pri menopavznih simptomih, pri čemer sicer ni časovne omejitve uporabe, vendar je po šestih mesecih priporočeno posvetovanje z zdravnikom. Status WEU pomeni, da obstaja dovolj objavljenih kakovostnih kliničnih raziskav, da lahko učinke smatramo znanstveno dokazane. Za nepozornega bralca je dikcija v monografiji morda nekoliko nejasna (»se ne sme uporabljati več kot 6 mesecev brez zdravniškega nasveta«), vendar je iz priloženega izvedenskega poročila jasno, da je ta nasvet posledica stališča, da je pri daljšem samozdravljenju menopavznih simptomov potreben posvet z zdravnikom (16).

2.2 VARNOST CIMICIFUGE

Leta 2006 je EMA objavila izjavo za javnost (17), v kateri je ocenila 42 poročil hepatotoksičnosti, ki so bila zbrana iz evropskih nacionalnih pristojnih organov (34 primerov) ter iz literature (8 primerov). Med njimi je bilo 26 primerov preslabo dokumentiranih, pri petih primerih so lahko ocenili, da cimicifuga ni bila povezana s poškodbami jeter, pri sedmih primerih je bila povezava malo verjetna, le pri štirih je bila povezava možna. Uporabnicam cimicifuge so v tem dokumentu svetovali, naj bodo pozorne na morebiten pojav težav z jetri, zdravnikom in pristojnim organom pa naročili, naj dosledno poročajo o morebitnih težavah. Na podlagi tega poziva je bila kmalu objavljena raziskava (18), v kateri so jetrne teste opravili pri 107 ženskah, ki so več kot eno leto uporabljale ekstremno velike odmerke 500 do 1000 mg suhega izvlečka cimicifuge (običajen terapevtski odmerek je 5 mg suhega izvlečka dnevno). Jetrni testi niso pokazali nobenih sprememb niti pri ženskah, ki so imele okvare jeter že pred začetkom jemanja te rastline. Tudi sistematični pregled raziskav na vzorcu 43.759 žensk ni pokazal nobenih sumov hepatotoksičnosti (14). Na podlagi teh novejših podatkov o varnosti EMA v svojih monografijah iz leta 2010 in 2018 ni odsvetovala uporabe pripravkov iz cimicifuge niti bolnicam, ki so v preteklosti že imele jetrna obolenja, ampak jim je svetovala le previdnost (8, 19).

Ker mehanizem delovanja cimicifuge ni povsem raziskan in ker je hormonsko nadomestno zdravljenje kontraindicirano pri bolnicah s hormonsko odvisnim rakom, se je že zgodaj postavilo teoretično vprašanje, ali ima morda tovrstne vplive na spolne hormone tudi cimicifuga. Temu vprašanju se je posvetilo več predkliničnih (20) in kliničnih raziskav (21) na vzorcu bolnic z rakom, in njihovi rezultati so tovrstne nevarnosti ovrgli. Opazili so celo, da cimicifuga deluje zaščitno in za 20 oz. 17 % zmanjša verjetnost za pojav oz. ponovitev raka na dojkah (9, 18). Tudi sistematični pregled raziskav na vzorcu 43.759 žensk je pokazal, da so ostale ravni hormonov nespremenjene, na estrogen občutljiva tkiva (npr. dojke, endometriji) pa niso bila spremenjena (14). Ena od raziskav na miših, je pokazala, da cimicifuga nima vpliva na pojavnost raka na dojkah, ima pa vpliv na napredovanje bolezni, ko se tumor pojavi (23). Na podlagi teh rezultatov lahko zaključimo, da koristi uporabe izvlečka cimicifuge presegajo tveganja, zato se njihova uporaba priporoča za zdravljenje menopavznih simptomov (14). Pod zdravniškim nadzorom se uporaba priporoča tudi bolnicam s hormonsko odvisnim rakom (8).

3 FITOESTROGENI

Fitoestrogeni so rastlinske spojine, ki po kemijski strukturi niso steroidi, kljub temu pa v telesu delujejo kot agonisti estrogenskih receptorjev. Čeprav fitoestrogeni delujejo kot agonisti estrogenskih receptorjev, njihov učinek ni identičen endogenim estrogenom. Razloga za razlike sta dva: i) nekateri fitoestrogeni delujejo selektivno na določene tipe estrogenskih receptorjev (ER), selektivno na tip beta (ER β), nizek učinek na tip alfa (ER α), kar so izmerili tudi raziskovalci Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo (24), in ii) fitoestrogeni imajo tudi druga prijemališča. Med najpomembnejše skupine fitoestrogenov sodijo izoflavoni, lignani, elagitani in kumestani, ki jih najdemo v različnih rastlinskih vrstah, kot so soja, črna detelja, lan in hmelj. Zanimivo je, da je pri vseh glavnih skupinah fitoestrogenov, ne glede na njihovo kemijsko raznolikost, za fitoestrogenski učinek pomembno, da jih črevesne bakterije pretvorijo v aktivne oblike. Sestava mikrobiote lahko vpliva na posameznikovo sposobnost presnove fitoestrogenov in s tem na njihovi biološki učinkovitosti (25). V nadaljevanju povzemamo informacije o kliničnih učinkih in varnosti nekaterih najpomembnejših rastlin s fitoestrogenim učinkom.

3.1 SOJA

Soja (lat. *Glycine max* (L.) Merr.) je priljubljena stročnica, ki se uporablja v prehrani. Tudi v fitoterapiji se uporabljajo semena oz. izvlečki iz njih, ki so bogati z izoflavoni. Med sojinimi izoflavoni ima genistein najmočnejšo afiniteto za vezavo na ER, sledi mu daidzein. Genistein je zelo selektiven agonist, saj se veže na ER β s 30-krat nižjo afiniteto kot 17 β -estradiol in na tip ER α z 10.000-krat nižjo afiniteto (24, 26).

V obsežni literaturi o sojinih izoflavonih so ugotovitve neenotne. Metaanaliza randomiziranih kontroliranih raziskav iz leta 2012 (27), ki je vključevala 17 raziskav, je pokazala, da so izoflavoni v medianem odmerku 54 mg aglikonskih ekvivalentov, zaužiti v obdobju od šestih tednov do enega leta, pogostost vročinskih oblivov značilno zmanjšali za 20,6 %, njihovo intenzivnost pa za 26,6 %. V najnovejši metaanalizi iz leta 2024 (28), ki je selektivno vključevala le pet študij, opravljenih s skupno 425 ženskami v menopavzi, je prišlo do 50-odstotnega izboljšanja menopavznih simptomov, ki pa ni bilo statistično pomembno, in do statistično pomembnega 41-odstotnega izboljšanja depresije.

Leta 2016 sem sodeloval v skupini strokovnjakov iz petih evropskih držav, ki je pripravila t. i. konsenz (29), da so praktično vse študije z ustreznim protokolom pokazale ugodne rezultate v prid izoflavonov. Obsežni razpoložljivi podatki na ljudeh ne kažejo suma škodljivih učinkov zaradi morebitne interakcije izoflavonov s hormonsko občutljivimi tkivi. Varnost je bila potrjena pri dolgotrajnem več kot tri-letnem vnosu 150 mg izoflavonov na dan. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da velik vnos izoflavonov deluje preventivno proti raku dojk. Klinične ugotovitve kažejo na možne koristi izpostavljenosti izoflavonom celo med zdravljenjem raka dojk s tamoksifenom ali anastrozolum (29). EMA je v izjavi za javnost iz leta 2018 navedla, da klinični podatki o uporabi izvlečkov soje ne zadoščajo za sprejetje monografije z uporabo WEU, prav tako pa ni dovolj dokumentacije za tradicionalno rabo (30).

3.2 ČRNA DETELJA

Črna detelja (lat. *Trifolium pratense* L.) spada v družino metuljnic (lat. *Fabaceae*). Ker se ta rastlina v angleščini imenuje »red clover«, je tudi v slovenskih besedilih in celo izdelkih na slovenskem tržišču večkrat predstavljena s tem napačnim imenom. Ime »rdeča detelja« se namreč v slovensščini nanaša na drugo vrsto detelje, ki pa ni terapevtsko uporabna.

Črna detelja vsebuje izoflavone, ki jim pripisujemo večinski pomen pri terapevtskih učinkih. Največ jih je v listih, trikrat manj pa tudi v cvetovih (31). Žal metaanalize, večina kliničnih raziskav in večina izdelkov na tržišču ne navajajo podatka, iz katerega dela rastline so bili pridobljeni izvlečki, kar je velika pomanjkljivost za interpretacijo rezultatov in za sklepanje iz rezultatov raziskav o pričakovanih učinkih izdelkov na tržišču. Deloma je ta pomanjkljivost zmanjšana, če je v raziskavi in izdelku navedena točna količina izoflavonov.

Sistematični pregled in metaanaliza iz leta 2021 (32) sta vključila randomizirane kontrolirane raziskave o uporabi izvlečka črne detelje pri ženskah v menopavzi. Učinkovitost je bila analizirana v osmih kliničnih raziskavah (skupno 1043 udeleženk), ki so ustrezale kakovostnim kriterijem. V večini teh raziskav so udeleženke prejemale izvleček črne detelje s 40–80 mg izoflavonov dnevno. Pogostost vročinskih oblivov se je zmanjšala za 1,73 oblivov na dan. Menopavzni simptomi so se zmanjšali pri ocenjevanju Kuppermanovega menopavznega indeksa in lestvice menopavznih simptomov, ne pa tudi pri Greenejevi klimakterični lestvici. Najboljši učinek je bil opažen pri ženskah, ki so imele več kot pet vročinskih oblivov na dan, pri odmerkih nad 80 mg na dan.

in pri pripravkih z višjo vsebnostjo biohanina A. Neželenih učinkov pri tej metaanalizi niso obravnavali. EMA še ni pripravila monografije o tej rastlini.

3.3 HMELJ

Hmelj (lat. *Humulus lupulus* L.) je ovijalka iz družine konopljevke (lat. *Cannabaceae*), torej iste družine kot konoplja. V fitoterapiji in tudi pivovarstvu se uporabljajo hmeljeva ženska socvetja. Že tradicionalno je veljalo, da ima hmelj močno estrogensko aktivnost, saj so ženske, ki so obirale hmelj, začele z menstrualnimi krvavitvami že dva dni po začetku obiranja, kasnejše raziskave pa so to potrdile (33). Terapevtski učinek pripisujemo prenilflavonoidom (34).

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi (12 tednov, 67 žensk po menopavzi) je bil ocenjen izvleček hmelja, standardiziran na 8-prenilnaringenin (35). Vse skupine so pokazale zmanjšanje menopavznih simptomov po 6 in 12 tednih. Pri nižjem odmerku je bil učinek statistično značilen po 6 tednih, ne pa tudi po 12 tednih. Odnosa med odmerkom in odzivom ni bilo mogoče ugotoviti, saj je bil višji odmerek manj učinkovit od nižjega. V raziskavi na vzorcu 36 žensk niso ugotovili statistično pomembnih sprememb v simptomih (36). V 90-dnevni raziskavi na vzorcu 120 žensk (40–60 let) so tablete s 500 mg hmelja znatno zmanjšale simptome menopavze in vročinske oblike (37).

Čeprav je bilo izvedenih nekaj kliničnih raziskav, ki kažejo obetavne učinke hmelja pri lajšanju menopavznih težav, njihova velikost in kakovost pogosto nista bili na ustreznih ravni, zato EMA izvlečkov hmelja ne svetuje pri tej indikaciji, temveč le kot tradicionalno zdravilo proti nespečnosti in stresu (38). Na slovenskem tržišču ni nobenega zdravila s hmeljem.

3.4 SABLJASTI TRIPLAT

Sabljasti triplat (lat. *Trigonella foenum-graecum* L.) je metuljnica, ki raste v Sredozemlju, severni Afriki in Indiji, kjer se uporablja kot začimba in zdravilna rastlina, ki ji pripisujejo številne učinke (39).

Raziskava iz leta 2006, v kateri so po menopavzi ženskam osem tednov dajali 6 g prahu semen sabljastega triplata, je pokazala izboljšanje vročinskih oblikov in nočnega znojenja (40). V novejši randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi iz leta 2020, ki je vključevala le 48 žensk in je trajala le en mesec in pol, so to potrdili (41). Farmakološke raziskave kažejo na fitoestrogenski učinek sabljastega triplata (42). Raziskav je še premalo, zato je EMA sabljati triplat opredelila le kot tradicionalno zdravilo za povečevanje apetita in zdravljenje kožnih težav (43).

4 PRIPOROČILA STROKOVNIH ORGANIZACIJ

EMA v svojih monografijah navaja, da izvlečki korenine cimicifuge znanstveno dokazano (status WEU) lajšajo menopavzne težave, kot so vročinski oblivi in močno potenje (8). Za hmelj in sabljasti triplat je v monografijah navedena tradicionalna raba, vendar za druge indikacije, ki niso neposredno povezane z menopavzo (38, 43). Črna detelja še nima monografije, za sojo pa je EMA napisala izjavo za javnost, v kateri pojasnjuje, da zaradi pomanjkanja raziskav in podatkov o tradicionalni rabi ne bo pripravila monografije (30).

Strokovno stališče Slovenskega združenja za reproduktivno medicino o menopavzni medicini iz leta 2024 ne omenja zdravil rastlinskega izvora (44), pravi pa, da »se prehrana in prehranska dopolnila danes ne priporočajo več kot možna oblika lajšanja vazomotoričnih simptomov« tudi v primerih kontraindicirane hormonske terapije, pri čemer omenja prehranska dopolnila (ne pa zdravil) s sojinimi izoflavoni, cimicifugo, maco, Dong quai, svetlinovim oljem, ginsengom, kanabinoidi, vitaminom E in omega-3 maščobnimi kislinami.

Strokovna priporočila o menopavzni medicini, ki sta jih leta 2021 izdala Slovensko menopavzno društvo in Zdravniška zbornica Slovenije (1), o cimicifugi navajajo priporočila skupaj s kategorijo kakovosti dokazov in ravniyo zanesljivosti priporočila. Spodaj navajamo priporočila in kategorije/ravni zanesljivosti. Kvaliteta dokazov je v skladu z Oxfordsko lestvico razvrščena v kategorije 1a, 1b, 2a 2b itn. do 5, kjer 1a pomeni vsaj eno metaanalizo, 1b vsaj eno dobro zasnovano randomizirano klinično študijo, 2a sistematični pregled kohortnih študij, 2b posamezno kohortno študijo ali slabo zasnovano randomizirano klinično študijo. Ravni zanesljivosti priporočil so označene od A do D, pri čemer A pomeni najvišjo stopnjo zanesljivosti.

- Cimicifuga je učinkovita pri odpravljanju klimakteričnih težav (kategorija 1b, raven A).
- Kombinacija cimicifuge s šentjanževko je pri odpravljanju psihičnih menopavznih težav učinkovitejša kot placebo in/ali CR (kategorija 1b, raven A).
- Cimicifuga ni pokazala škodljivih vplivov, njena raba je ob upoštevanju priporočil glede dolžine uporabe varna (kategorija 1a, raven A).
- Cimicifuga se je izkazala kot varna tudi glede vpliva na estrogensko odzivno tkivo človeškega telesa (kategorija 1a, raven A).

O izoflavonih ta priporočila navajajo:

- Izoflavoni so učinkoviti pri odpravljanju klimakteričnih težav (kategorija 1b, raven A).



- Za doseg največjega učinka je potreben daljši čas kot pri estrogenu (kategorija 1a, raven A).
- Izsledki opazovalnih/intervencijskih raziskav niso podprli hipoteze o rabi izoflavonov in povečanem tveganju za raka dojke (kategorija 2b, raven B).

5 SKLEP

Številne klinične raziskave in metaanalize potrjujejo učinkovitost cimicifuge pri lajšanju menopavznih simptomov. Tudi učinkovitost izoflavonov iz soje in črne detelje je z dokazi podprta, medtem ko so raziskave o delovanju hmelja in sabljastega triplata manj obsežne in dosledne. Kot pri vseh izdelkih rastlinskega izvora priporočamo tudi za lajšanje menopavznih težav predvsem uporabo tistih s statusom zdravila.

6 LITERATURA

1. Mlinarič M, Arko D, Barbič M, Pretnar - Darovec A, Darovec J, Geršak K, et al. Strokovna priporočila o menopavzni medicini. Slov menopavzno društvo Zdr Zb Slov. 2021;1–24.
2. Kenda M, Kočevlar Glavač N, Nagy M, Sollner Dolenc M. Herbal Products Used in Menopause and for Gynecological Disorders. *Molecules* [Internet]. 2021 Dec 8;26(24):7421. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/24/7421>
3. Tomašič M. Zdravila brez recepta in prehranska dopolnila za ženske težave. *Farm Vestn* [Internet]. 2021;360–7. Available from: <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-P027TI6X>
4. Gregorič K, Lanišnik-Rišner T, Sinreih M. Rastlinski pripravki za lajšanje simptomov menopavze. *Farm Vestn*. 2021;72:125–131.
5. Martinčič A, Sušnik F. MALA FLORA SLOVENIJE - Praprotnice in semenke. DZS; 1984.
6. Povšnar M, Koželj G, Kreft S, Lumpert M. Rare tradition of the folk medicinal use of *Aconitum* spp. is kept alive in Solčavsko, Slovenia. *J Ethnobiol Ethnomed* [Internet]. 2017 Dec 8;13(1):45. Available from: <http://ethnobiomed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13002-017-0171-x>
7. Botanični vrt Univerze v Ljubljani. Iskanje rastlin [Internet]. Available from: <https://www.botanicni-vrt.si/component/search/>
8. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma Final. *Ema/Hmpc/48745/2017*. 2018;
9. Henneicke-von Zepelin H-H. 60 years of *Cimicifuga racemosa* medicinal products. *Wiener Medizinische Wochenschrift* [Internet]. 2017 May 2;167(7–8):147–59. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10354-016-0537-z>
10. Briesse V, Stammwitz U, Friede M, Henneicke-von Zepelin H-H. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment—Results of a large-scale, controlled, observational study. *Maturitas* [Internet]. 2007 Aug;57(4):405–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037851220700165X>
11. Beer AM, Osmers R, Schnitker J, Bai W, Mueck AO, Meden H. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) medicines for treatment of menopausal symptoms—comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 “black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms (review).” *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(12):1022–5.
12. Beer AM, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2013;2013.
13. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Sep 12;2012(10). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007244.pub2>
14. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, Minkin MJ, Rachorí D, Ruan X, et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms—an update on the evidence. *Climacteric* [Internet]. 2021;24(2):109–19. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1820477>
15. Sadahiro R, Matsuoka LN, Zeng B-S, Chen K-H, Zeng B-Y, Wang H-Y, et al. Black cohosh extracts in women with menopausal symptoms: an updated pairwise meta-analysis. *Menopause* [Internet]. 2023 Jul;30(7):766–73. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/GME.0000000000002196>
16. Knöss W. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. Eur Med Agency - Comm Herb Med Prod [Internet]. 2010;EMA/HMPC/3(March). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPC_assessment_report/2011/05/WC500106358.pdf
17. European Medicines Agency. EMEA Public Statement on Herbal Medicinal Products containing *Cimicifuga Racemosa* rhizome - Serious hepatic reactions. 2006;46. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500016766.pdf
18. Firenzuoli F, Gori L, di Sarsina PR. Black Cohosh Hepatic Safety: Follow-Up of 107 Patients Consuming a Special *Cimicifuga racemosa* rhizome Herbal Extract and Review of Literature. *Evidence-Based Complement Altern Med* [Internet]. 2011;2011:1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/821392/>
19. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma Final. 2010;
20. Niblein T, Freudenstein J. Concomitant administration of an isopropanolic extract of black cohosh and tamoxifen in the in vivo tumor model of implanted RUCA-I rat endometrial adenocarcinoma cells. *Toxicol Lett* [Internet]. 2004 May;150(3):271–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037842740400061X>
21. Li W. *Cimicifuga racemosa* for treatment of menopausal symptoms in patients with early endometrial cancer after operation. *Acad J Second Mil Med Univ* [Internet]. 2012;562–4. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-839725>
22. Obi N, Chang-Claude J, Berger J, Braendle W, Slinger T, Schmidt M, et al. The Use of Herbal Preparations to Alleviate

- Climacteric Disorders and Risk of Postmenopausal Breast Cancer in a German Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009 Aug 1;18(8):2207–13. Available from: <https://aacrjournals.org/cebip/article/18/8/2207/67734/The-Use-of-Herbal-Preparations-to-Alleviate>
23. Davis VL, Jayo MJ, Ho A, Kotlarczyk MP, Hardy ML, Foster WG, et al. Black Cohosh Increases Metastatic Mammary Cancer in Transgenic Mice Expressing c-erbB2. *Cancer Res* [Internet]. 2008 Oct 15;68(20):8377–83. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/68/20/8377/541690/Black-Cohosh-Increases-Metastatic-Mammary-Cancer>
24. Gramec Skledar D, Tvrdý V, Kenda M, Zega A, Pour M, Horký P, et al. Applicability of the OECD 455 in-vitro assay for determination of hERa agonistic activity of isoflavonoids. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2020 Jan;386:114831. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041008X19304399>
25. Stojanov S, Kreft S. Gut Microbiota and the Metabolism of Phytoestrogens. *Rev Bras Farmacogn* [Internet]. 2020 Apr 16;30(2):145–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s43450-020-00049-x>
26. Claeson P, Svedlund E. Assessment report on Glycine max (L.) Merr., semen. 2018;44(June):1–40. Available from: www.ema.europa.eu/contact
27. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity. *Menopause* [Internet]. 2012 Jul;19(7):776–90. Available from: <https://journals.lww.com/00042192-201207000-00011>
28. Gencturk N, Bilgic FŞ, Kaban HU. The effect of soy isoflavones given to women in the climacteric period on menopausal symptoms and quality of life: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *EXPLORE* [Internet]. 2024 Nov;20(6):103012. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550830724000922>
29. Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, Genazzani AR, Gruber DM, Huber J, et al. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2016 Jun 2;32(6):427–30. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2016.1152240>
30. European Medicines Agency. Public statement on Glycine max (L.) Merr., semen. 2018;44(June).
31. Mikulić M, Atanacković Krstonošić M, Kladar N, Vasiljević S, Katanski S, Mamlić Z, et al. Phytochemical Composition of Different Red Clover Genotypes Based on Plant Part and Genetic Traits. *Foods* [Internet]. 2023 Dec 28;13(1):103. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-8158/13/1/103>
32. Kanady W, Barańska A, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Drop B, Kanecki K, et al. Evaluation of Clinical Meaningfulness of Red Clover (*Trifolium pratense* L.) Extract to Relieve Hot Flashes and Menopausal Symptoms in Peri- and Post-Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* [Internet]. 2021 Apr 11;13(4):1258. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1258>
33. Koch W, Heim G. Estrogens in hops and beer; preliminary report. *Munch Med Wochenschr* [Internet]. 1953 Jul 31;95(31–32):845. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13087082>
34. Milligan SR, Kalita JC, Heyerick A, Rong H, De Cooman L, De Keukeleire D. Identification of a Potent Phytoestrogen in Hops (*Humulus lupulus* L.) and Beer. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 Jun 1;84(6):2249–2249. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/84/6/2249/2864760>
35. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, Keukeleire D De. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* [Internet]. 2006 May;54(2):164–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378512205002823>
36. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, De Keukeleire D, Heyerick A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine* [Internet]. 2010 May;17(6):389–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711310000231>
37. Aghamiri V, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh Charandabi S, Nazemiyeh H. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2016 May;23:130–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744388115000390>
38. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., flos. 2014;44(May):0–6. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-humulus-lupulus-l-flos_en.pdf
39. Nagulapalli Venkata KC, Swaroop A, Bagchi D, Bishayee A. A small plant with big benefits: Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* Linn.) for disease prevention and health promotion. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2017 Jun 27;61(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201600950>
40. Hakimi S, Mohammad Alizadeh S, Delazar A, Abbasalizadeh F, Bamdad Mogaddam R, Siiahi MR, et al. Probable Effects of Fenugreek Seed on Hot Flash in Menopausal Women. *J Med Plants* [Internet]. 2006;5(19). Available from: <http://jmp.ir/article-1-658-en.html>
41. Khanna A, John F, Das S, Thomas J, Rao J, Maliakel B, et al. Efficacy of a novel extract of fenugreek seeds in alleviating vasomotor symptoms and depression in perimenopausal women: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Food Biochem* [Internet]. 2020 Dec 6;44(12). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jfbc.13507>
42. Thomas J V., Rao J, John F, Begum S, Maliakel B, IM K, et al. Phytoestrogenic effect of fenugreek seed extract helps in ameliorating the leg pain and vasomotor symptoms in postmenopausal women: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PharmaNutrition* [Internet]. 2020 Dec;14:100209. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213434420300347>
43. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Trigonella foenum-graecum* L., semen. 2021;31(November 2021). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-trigonella-foenum-graecum-l-semen-revision-1_en.pdf
44. Franić D, Pinter B, Vlaisavljević V, Smovršnik T, Šabović M, Nikolajević J, et al. Strokovna stališča Slovenskega združenja za reproduktivno medicino (SZRM) o menopavzni medicini. *Slov Med J*. 2024;93(c):1–12.