

ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКТА ЦИМИЦИФУГИ КИСТЕВИДНОЙ ZE 450 (СИМИДОНЫ) В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ – ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*

ВВЕДЕНИЕ

Экстракты Цимицифуги кистевидной (*Cimicifuga racemosa*, CR) были описаны в монографии Европейского научного объединения по фитотерапии (European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP) в качестве фармакологически активного лечения климактерических симптомов [7], а в монографии Комитета по растительным препаратам (The Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) при Европейском агентстве по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) был подтвержден статус этого экстракта – «широкое медицинское применение» [6].

Несколько рандомизированных контролируемых клинических испытаний показали клинически значимые эффекты экстрактов цимицифуги у женщин с климактерическими симптомами [1, 11, 14, 19, 22]. В недавней статье [16] сообщалось о рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (РКИ) у больных с климактерическими симптомами, в котором было впервые продемонстрировано дозозависимое улучшение симптоматики и качества жизни после лечения двумя дозами экстракта Ze 450 (6,5 мг и 13 мг ежедневно) на протяжении 12 недель. Некоторые пациентки с различными сопутствующими заболеваниями, демографическими характеристиками и принимающие сопутствующие препараты были исключены из исследования для минимизации или избежания потенциального смещения и смешивания факторов, и тем самым была повышена внутренняя валидность этого исследования. В то же время наблюдательные обсервационные исследования, участники которых страдают сопутствующими заболеваниями и одновременно принимают многие другие препараты, а распределение терапии в них не может контролироваться исследователем, могут дать более реальную картину эффективности лечения и, следовательно, более высокую внешнюю валидность [4].

Таким образом, были изучены такие же дозы CR, как и в вышеупомянутом РКИ [16], в амбулаторных условиях у неотобранных женщин с климактерическими симптомами.

Целью исследования была оценка эффективности CR в дозе 13 мг (высокая доза, ВД) в снижении выраженности климактерической симптоматики при ежедневном приеме в условиях повседневной практики амбулаторными пациентками на протяжении ана-

логичного периода (12 недель). Большинство исследований с экстрактом CR изучали только краткосрочный период 6–12 недель. Поскольку климактерические симптомы требуют долгосрочной терапии [15, 22], необходимы более длительные исследования их лечения с помощью CR [21]. Продлевая срок исследования, мы хотели оценить эффекты ВД при приеме в течение 6 месяцев, а также возможное изменение эффектов CR при изменении дозы с высокой (13 мг/день) на низкую (НД, 6,5 мг/день) в фазе расширения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое проспективное наблюдательное исследование планировалось проводить совместно со 100–200 врачами частной практики. По данным Швейцарского агентства по терапевтической продукции (Swissmedic), такого рода наблюдательные исследования не нуждаются в его разрешении, но должны получить одобрение местного этического комитета в соответствии с местными правилами кантонов [20]. Данное исследование было рассмотрено и одобрено 14 независимыми этическими комитетами Швейцарии. Все пациентки подписали письменное информированное согласие на обработку их данных на период участия в исследовании, их личные данные остались анонимными. Ответственный врач был свободен в выборе препарата лечения и его дозы. Никакие дополнительные диагностические и лечебные мероприятия, помимо стандартных, не проводились.

Пациенты

В исследование были включены только взрослые женщины в менопаузе, вид терапии определял их лечащий врач. Какие-либо специальные критерии отбора, особенно ограничения по состоянию здоровья, приему сопутствующих препаратов и лечению, отсутствовали. В частности, пациентки, ранее получавшие заместительную гормональную терапию (ЗГТ), также могли участвовать в исследовании.

Исследуемые препараты

Для этого исследования был использован экстракт CR Ze 450, изготовленный из высу-

JUERGEN DREWE

фармацевтическая компания
Max Zeller Söhne AG,
Романсхорн, Швейцария

CHRISTIAN ZIMMERMANN

фармацевтическая компания
Max Zeller Söhne AG,
Романсхорн, Швейцария

CATHERINE ZAHNER

фармацевтическая компания
Max Zeller Söhne AG,
Романсхорн, Швейцария

Контакты:

Juergen Drewe

Max Zeller Söhne AG

Seeblickstr. 4, CH-8590

Romanshorn, Switzerland

тел.: +41 71 466 05 46

e-mail: juergen.drewe@zellerag.ch

* Оригинальный текст статьи опубликован в журнале *Phytomedicine* 20, Issues 8-9: 659–766 (15 June 2013).

шенных корневищ и корней Цимицифуги кистевидной (производство Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Швейцария). Растворитель экстракта – 60% этанол (в объемном отношении), DER¹: 4,5–8,5:1. Это соответствует растительному препарату группы В, для которого подтвержден статус «широкое медицинское применение» в монографии по Цимицифуге кистевидной от НМРС [6]. Экстракт был зарегистрирован для лечения постменопаузальных жалоб в ряде стран, в том числе Германии и Швейцарии. Хроматограммы (HPLC) двух партий экстрактов Ze 450 приведены в пояснении к рисунку 1. Нативные дозировки экстракта – 6,5 мг или 13 мг, которые эквивалентны 40 мг или 80 мг растительного препарата соответственно. Для исследования были использованы коммерчески доступные препараты Cimifemin® uno (6,5 мг) и Cimifemin® forte (13 мг) в таблетках².

Лечение

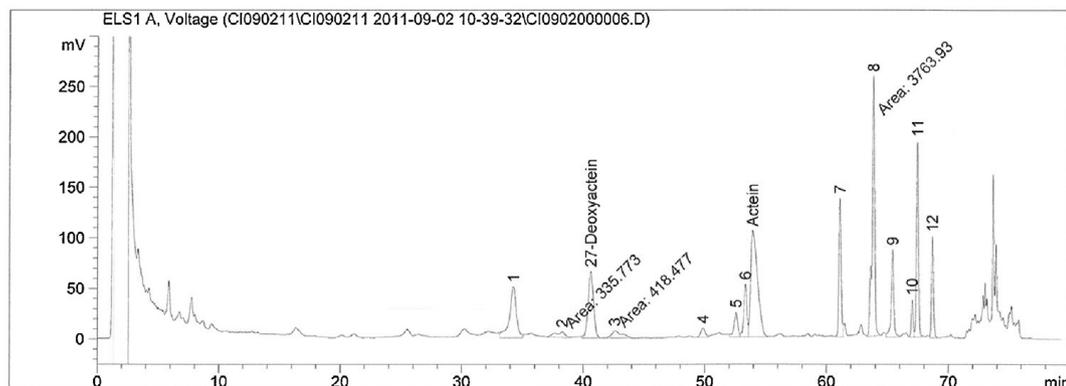
Врачу было предложено лечить пациентов по следующей схеме, самостоятельно определяя дозировку:

- применяя высокую дозу препарата во время фазы 1 от исходного уровня (первое посещение) в течение 3 месяцев до 2-го посещения; после чего
- во время фазы 2 (в течение 6 месяцев после второго посещения) либо продолжить лечение ВД, либо переключиться на лечение НД.

Критерии оценки

При скрининге и включении в исследование (первое посещение) были зафиксированы демографические данные и анамнез пациенток. Тяжесть симптомов менопаузы оценивалась при первом посещении, затем через 3 месяца (второе посещение) и через 6 месяцев (третье посещение), для чего использовался модифицированный общий индекс Куппермана (МИК) [8, 10] и его подпункты [8]. Пациентки заполняли анкету с 10 вопросами по отдельным симптомам с баллами от 0 до 3 (0 – нет, 1 – легкие симптомы, 2 – умеренные, 3 – тяжелые). Эти баллы умножались на весовые коэффициенты: приливы (×4), потливость (×2), бессонница (×2), нервозность (×2), меланхолия (×1), головокружения (×1), астения/слабость (×1), суставные и мышечные боли (×1), головная боль (×1) и сердцебиения (×1). Общий МИК определялся как сумма всех оценок подпунктов, умноженных на весовые коэффициенты (максимальное значение – 48). Согласно классификации Куппермана [10], тяжесть симптомов может быть охарактеризована как легкая (МИК ≤ 19), умеренная (МИК = 20–34) и тяжелая (МИК ≥ 35).

Во время второго и третьего посещений были записаны нежелательные явления, сопутствующее лечение, степень удовлетворения пациентки и врача эффективностью лечения и удовлетворенность врача переносимостью лечения. Все нежелательные явления, которые наблюдались у пациенток или были выявлены в результате опроса, изначально были разделены на серьезные и несерьезные. Цель этого



Batch 110788

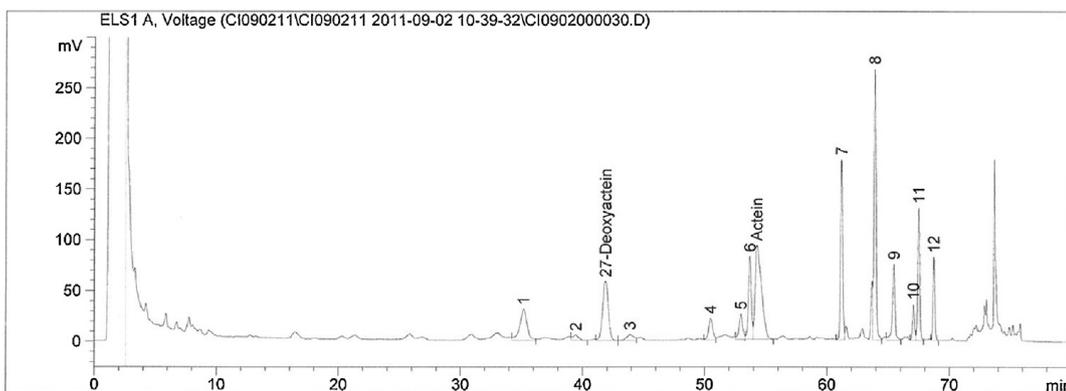


Рисунок 1. HPLC-отпечатки экстрактов Цимицифуги кистевидной (Ze 450)

Были выполнены отпечатки двух производственных партий (110786 и 110788), показывающие 14 соответствующих тритерпеновых гликозидов (включая 27-деоксактеин и актеин) с обращенной фазой HPLC (HPLC серии 1100 компании Agilent), стационарной фазой ProntoSIL 120-3-C18 ace-EPS 3,0 м, мобильной фазой (градиент метанол / вода: метанол (90: 1 об / об) / ацетонитрил), используя функцию обнаружения с помощью испарительного детектора светорассеивания (ELSD).

¹ DER, Drug Extract Ratio – отношение количества исходного растительного сырья к нативному экстракту (прим. ред.).

² Торговое название в Украине Симидона уно (6,5 мг) и Симидона форте (13 мг) (прим. ред.).

исследования состояла в изучении облегчения симптомов, оцениваемого с помощью общего МИК и его подпунктов, а также в изучении переносимости и удовлетворенности пациенток данным лечением.

Демографические параметры, параметры безопасности и начальный МИК были оценены у каждой пациентки, включенной в исследование. Эффективность лечения оценивалась только для пациенток с оценкой начального МИК, которые принимали ВД CR в течение первой фазы, после чего продолжили прием ВД в течение второй фазы либо были переведены на НД. Другие режимы дозировки CR были проанализированы только описательно. Пациентки, прекратившие лечение НД или ВД Ze 450 или принимавшие ЗГТ в дополнение либо вместо CR, были исключены из оценки эффективности.

Статистический анализ

Анализ данных должен быть преимущественно исследовательским и описательным. Таким образом, формальная оценка размера выборки выполнена не была, вместо чего ее размер был определен, исходя из практических причин. Сравнение общего МИК и оценки подпунктов с соответствующими исходными значениями было выполнено с помощью двусторонних непараметрических ранговых критериев Уилкоксона для каждого вида терапии. В связи с поисковым и описательным характером исследования корректировка р-значений по многим подпунктам не выполнялась. Суждения пациенток и врачей о переносимости терапии и удов-

летворенности лечением оценивалось в конце каждой фазы исследования с помощью критерия χ -квадрат (Chi-square test), $p = 0,05$. Для статического анализа использовалось программное обеспечение IBM SPSS 19.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с 17 февраля 2008 г. до 23 декабря 2009 г. с привлечением 51 гинеколога (221 пациентка), 42 врачей общей практики (208 пациенток), 1 хирурга (5 пациенток), 1 онколога (2 пациентки) и 2 врачей неопределенной направленности (6 пациенток) в Швейцарии. Распределение пациентов показано на рис. 2. В целом в исследование было включено 442 пациентки. Среднее значение (медиана; диапазон) возраста было 52,3 (52,0; 38–79) года, роста – 164,7 (165; 148–182) см и веса – 67,6 (67,0; 47–110) кг. 158 пациенток получали в общем 171 вид лечения климактерической симптоматики до включения в исследование: 92 (53,8%) – ЗГТ, 6 (3,5%) – фитоэстрогены, 35 (20,5%) ранее получали экстракт цимицифуги, 28 (16,4%) – высокую или низкую дозу Ze 450, 14 (8,2%) – тиболон и 22 (12,9%) – другие препараты. Одна пациентка (0,6%) принимала антидепрессант (венлафаксин), 1 пациентка (0,6%) – растительное снотворное (экстракт хмеля) и 1 (0,6%) – витамины.

Только у 4 пациенток (0,9%) были сопутствующие заболевания печени, 20 пациенток (4,5%) страдали от рака груди и 9 (2,0%) имели другое раковое заболевание. Многие пациентки принимали сопутствующие препараты, среди которых были наиболее распространены следующие 10: антигипер-

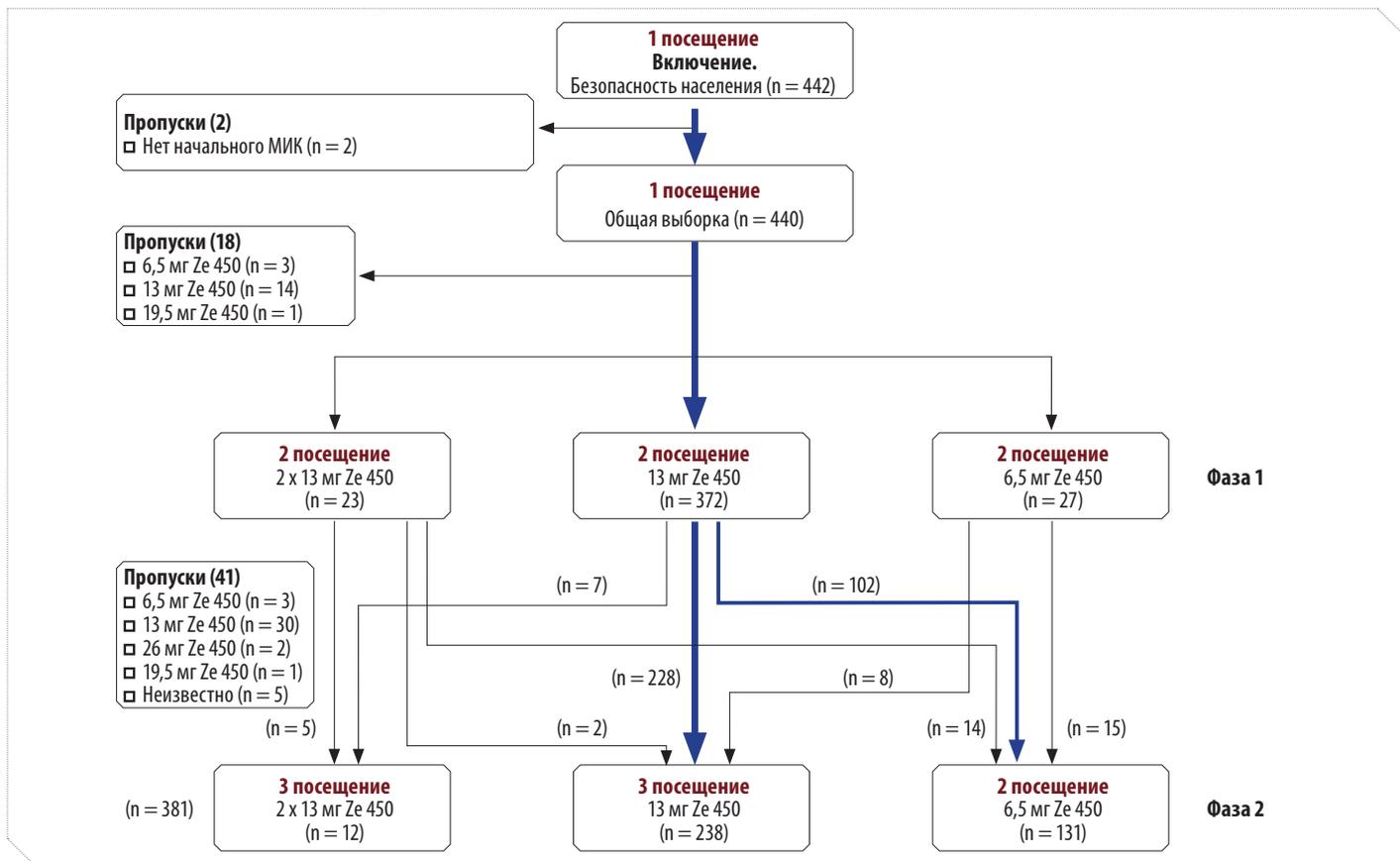


Рисунок 2. Диаграмма потока соответствия

тензивные средства (34,9%, 51 женщина); антидепрессанты (12,3%, 18 женщин, из которых 12 использовали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, 3 – трициклические антидепрессанты, 2 – венлафаксин, 1 – неопределенный антидепрессант); L-тироксин (9,6%, 14 женщин), минералы (8,9%, 13 женщин), противодиабетические средства (8,9%, 13 женщин); антидислипидемические препараты (8,9%, 13 женщин); седативные препараты (8,9%, 13 женщин); противораковые препараты (6,4%, 11 женщин); нестероидные противовоспалительные средства (5,8%, 10 женщин) и витамины (5,3%, 9 женщин). Первоначальная оценка тяжести симптомов (n = 442) показала в целом умеренную степень (МИК $24,4 \pm 7,9$ (25,0) – среднее \pm стандартное отклонение (медиана)). По классификации Куппермана 117 (26,6%) пациенток имели легкую, 287 (65,2%) среднюю и 35 (8,2%) тяжелую степень выраженности климактерической симптоматики; 286 пациенток из общего числа предварительно получали лечение климактерических симптомов. У 154 женщин, не получавших лечение, наблюдалась тенденция к увеличению общего МИК, однако это не было статистически значимым ($p = 0,196$, двусторонний критерий Манна-Уитни).

Фаза лечения 1

Во время этой фазы 18 пациенток были исключены из анализа (рис. 2): 10 были переведены на ЗГТ, из них 3 – из-за недостаточного эффекта от приема CR; 8 прекратили участие в исследовании. У десяти пациенток, которых перевели на

ЗГТ или фитоэстрогены, начальный уровень общего МИК был незначительно выше общего уровня – 28,6 против 24,3 ($p = 0,239$), остальные подпункты также отличались незначительно, за исключением меланхолии. Таким образом можно сделать вывод, что исключение этих пациенток из исследования не привело к значительному смещению результатов.

Большинство из продолживших участие в исследовании 442 пациенток изначально принимали ВД (n = 372; 87,9%), при этом 27 (6,4%) пациенток получали НД и 23 (5,4%) – двойную дозу ВД. Продолжительность лечения [среднее (стандартное отклонение)] в группе ВД составила 3,11 (9,94) месяцев, в группе НД – 3,28 (1,14) и в группе 2 \times 1 ВД – 3,09 (0,69) месяцев.

После лечения ВД (n = 372) тяжесть симптомов (общий МИК) значительно снизилась ($p < 0,0001$) – с 24,67 при включении до 13,94 при втором посещении (табл. 1, рис. 3а). Кроме того, значительно снизился каждый балл из подпункта МИК ($p < 0,0001$) (табл. 1). Врачи были удовлетворены эффективностью лечения и оценили его как «очень хорошо» или «хорошо» у 309 (83,1%) пациенток, в то время как эффективность лечения самими пациентками в 303 (81,5%) случаях была оценена как «очень хорошо» или «хорошо». Переносимость лечения была оценена врачами как «очень хорошая» или «хорошая» у 357 (96,0%) пациенток.

Из-за непредложенного лечения низкой дозой (n = 27) значительно снизился ($p < 0,0001$) общий МИК у этих пациенток: от в среднем 20,93 при первом посещении до 11,56 при вто-

Таблица 1. Изменение тяжести симптомов после лечения 13 мг Zе 450 при ежедневном приеме в фазе 1 (n = 372)

Симптомы (подпункты МИК)	Среднее значение	Стандартное отклонение	Min	Max	Перцентили			Значение p ^а
					25-й	50-й (медиана)	75-й	
Исходный уровень (посещение 1)								
Приливы	8,43	3,022	0	12	8,00	8,00	12,00	
Потливость	3,92	1,630	0	6	2,00	4,00	6,00	
Бессонница	3,67	1,749	0	6	2,00	4,00	4,00	
Нервозность	2,85	1,831	0	6	2,00	2,00	4,00	
Меланхолия	1,58	0,930	0	3	1,00	2,00	2,00	
Головокружение	0,71	0,877	0	3	0,00	0,00	1,00	
Астения/слабость	1,27	1,025	0	3	0,00	1,00	2,00	
Суставная и мышечная боль	0,85	0,958	0	3	0,00	1,00	2,00	
Головная боль	0,93	0,981	0	3	0,00	1,00	2,00	
Сердцебиение	0,46	0,795	0	3	0,00	0,00	1,00	
Общий МИК	24,67	7,706	4	43	19,25	26,00	30,00	
Посещение 2 (примерно через 3 мес. после первого)								
Приливы	4,81	2,738	0	12	4,00	4,00	8,00	< 0,0001
Потливость	2,23	1,470	0	6	2,00	2,00	4,00	< 0,0001
Бессонница	2,11	1,539	0	6	2,00	2,00	2,00	< 0,0001
Нервозность	1,60	1,509	0	6	0,00	2,00	2,00	< 0,0001
Меланхолия	0,85	0,830	0	3	0,00	1,00	1,00	< 0,0001
Головокружение	0,37	0,646	0	3	0,00	0,00	1,00	< 0,0001
Астения/слабость	0,73	0,808	0	3	0,00	1,00	1,00	< 0,0001
Суставная и мышечная боль	0,52	0,754	0	3	0,00	0,00	1,00	< 0,0001
Головная боль	0,50	0,683	0	3	0,00	0,00	1,00	< 0,0001
Сердцебиение	0,23	0,487	0	2	0,00	0,00	0,00	< 0,0001
Общий МИК	13,94	7,196	0	39	9,00	13,00	18,00	< 0,0001

^а – двусторонний ранговый критерий Уилкоксона по отношению к соответствующим значениям баллов при посещении 1

Таблиця 2. Изменение общего МИК и баллов подпунктов при ежедневном приеме 13 мг Ze 450 во время фазы 2 (n = 228)

Симптомы (подпункты МИК)	Среднее значение	Стандартное отклонение	Min	Max	Перцентили			Значение p ^a
					25-й	50-й (медиана)	75-й	
Посещение 2 (примерно через 3 мес. после первого)								
Приливы	4,91	2,657	0	12	4,00	4,00	8,00	
Потливость	2,24	1,423	0	6	2,00	2,00	4,00	
Бессонница	2,06	1,435	0	6	2,00	2,00	2,00	
Нервозность	1,52	1,512	0	6	0,00	2,00	2,00	
Меланхолия	0,84	0,846	0	3	0,00	1,00	1,00	
Головокружение	0,34	0,605	0	3	0,00	0,00	1,00	
Астения/слабость	0,72	0,829	0	3	0,00	1,00	1,00	
Суставная и мышечная боль	0,52	0,782	0	3	0,00	0,00	1,00	
Головная боль	0,50	0,674	0	3	0,00	0,00	1,00	
Сердцебиение	0,19	0,457	0	2	0,00	0,00	0,00	
Общий МИК	13,83	7,025	0	39	9,00	13,00	18,00	
Посещение 3 (примерно через 9 мес. после первого)								
Приливы	4,01	2,451	0	12	4,00	4,00	4,00	< 0,0001
Потливость	1,68	1,382	0	6	0,00	2,00	2,00	< 0,0001
Бессонница	1,55	1,427	0	6	0,00	2,00	2,00	< 0,0001
Нервозность	1,04	1,266	0	6	0,00	0,00	2,00	< 0,0001
Меланхолия	0,63	0,743	0	3	0,00	0,00	1,00	< 0,0001
Головокружение	0,24	0,552	0	3	0,00	0,00	0,00	= 0,0009
Астения/слабость	0,54	0,723	0	3	0,00	0,00	1,00	< 0,0001
Суставная и мышечная боль	0,39	0,696	0	3	0,00	0,00	1,00	= 0,0003
Головная боль	0,36	0,611	0	3	0,00	0,00	1,00	= 0,0005
Сердцебиение	0,13	0,399	0	3	0,00	0,00	0,00	= 0,0110
Общий МИК	10,56	6,458	0	44	6,00	9,50	14,00	< 0,0001

^a – двусторонний ранговый критерий Уилкоксона по отношению к соответствующим значениям баллов при посещении 2

Таблиця 3. Изменение общего МИК и баллов подпунктов при ежедневном приеме 6,5 мг Ze 450 во время фазы 2 (n = 102)

Симптомы (подпункты МИК)	Среднее значение	Стандартное отклонение	Min	Max	Перцентили			Значение p ^a
					25-й	50-й (медиана)	75-й	
Посещение 2 (примерно через 3 мес. после первого)								
Приливы	4,27	2,270	0	12	4,00	4,00	4,00	
Потливость	2,12	1,253	0	6	2,00	2,00	2,00	
Бессонница	2,12	1,537	0	6	2,00	2,00	2,50	
Нервозность	1,59	1,444	0	6	0,00	2,00	2,00	
Меланхолия	0,86	0,784	0	3	0,00	1,00	1,00	
Головокружение	0,37	0,612	0	2	0,00	0,00	1,00	
Астения/слабость	0,75	0,754	0	3	0,00	1,00	1,00	
Суставная и мышечная боль	0,57	0,711	0	2	0,00	0,00	1,00	
Головная боль	0,49	0,656	0	2	0,00	0,00	1,00	
Сердцебиение	0,30	0,523	0	2	0,00	0,00	1,00	
Общий МИК	13,42	5,815	0	27	9,00	13,00	17,00	
Посещение 3 (примерно через 9 мес. после первого)								
Приливы	3,84	2,512	0	12	4,00	4,00	4,00	NS
Потливость	1,90	1,418	0	6	0,00	2,00	2,00	NS
Бессонница	1,69	1,482	0	6	0,00	2,00	2,00	= 0,0008
Нервозность	1,16	1,241	0	4	0,00	2,00	2,00	= 0,0012
Меланхолия	0,62	0,732	0	3	0,00	0,00	1,00	= 0,0020
Головокружение	0,29	0,499	0	2	0,00	0,00	1,00	NS
Астения/слабость	0,49	0,609	0	2	0,00	0,00	1,00	< 0,0003
Суставная и мышечная боль	0,49	0,686	0	2	0,00	0,00	1,00	NS
Головная боль	0,40	0,618	0	3	0,00	0,00	1,00	NS
Сердцебиение	0,23	0,486	0	2	0,00	0,00	0,00	NS
Общий МИК	11,13	6,275	0	26	6,00	10,00	16,25	< 0,0001

^a – двусторонний ранговый критерий Уилкоксона по отношению к соответствующим значениям баллов при посещении 2

МЕНЕДЖМЕНТ КЛИМАКТЕРІЮ

ром. Статистически значимо снизились все баллы подпунктов, за исключением мышечно-суставной боли и сердцебиения. Лечение по схеме 2 x 1 ВД (n = 23) также значительно снизило общий МИК со среднего 22,87 при первом посещении до 14,87 при втором посещении, и, кроме того, снизило баллы каждого из подпунктов (во всех случаях $p < 0,0001$).

Фаза лечения 2

В фазе 2 из анализа исключили 41 пациентку: 16 из-за неуспешного эффекта, 7 прекратили лечение из-за отсутствия климактерической симптоматики, 2 использовали другую терапию, 13 – по неизвестным причинам и по 1 пациентке из-за несоблюдения условий, тошноты и увеличения веса (рис. 2). Продолжение лечения ВД значительно снизило общий МИК и каждый из подпунктов (табл. 2, рис. 3а) ($p < 0,0001$). Изменение общего МИК показано в

отдельных блоках для обеих фаз лечения на рисунке 3а. Наложенные индивидуальные кривые (рис. 3б) показывают гомогенность дальнейшего улучшения климактерической симптоматики.

Переключение на НД в фазе расширения также значительно снизило ($p < 0,0001$) общий МИК (табл. 3, рис. 4а). Однако в отличие от продолжения лечения ВД статистически значимое улучшение наблюдалось только для психологических/вегетативных подпунктов (например, «бессонница», «нервозность», «меланхолия» и «астения/слабость»). Соответственно доля пациенток, у которых улучшился общий МИК во время продления лечения, была значительно выше ($p = 0,011$, критерий χ -квадрат) в группе ВД (89,0%), чем в группе НД (78,4%). Наложенные индивидуальные кривые (рис. 4б) показывают гомогенность улучшений климактерических симптомов.

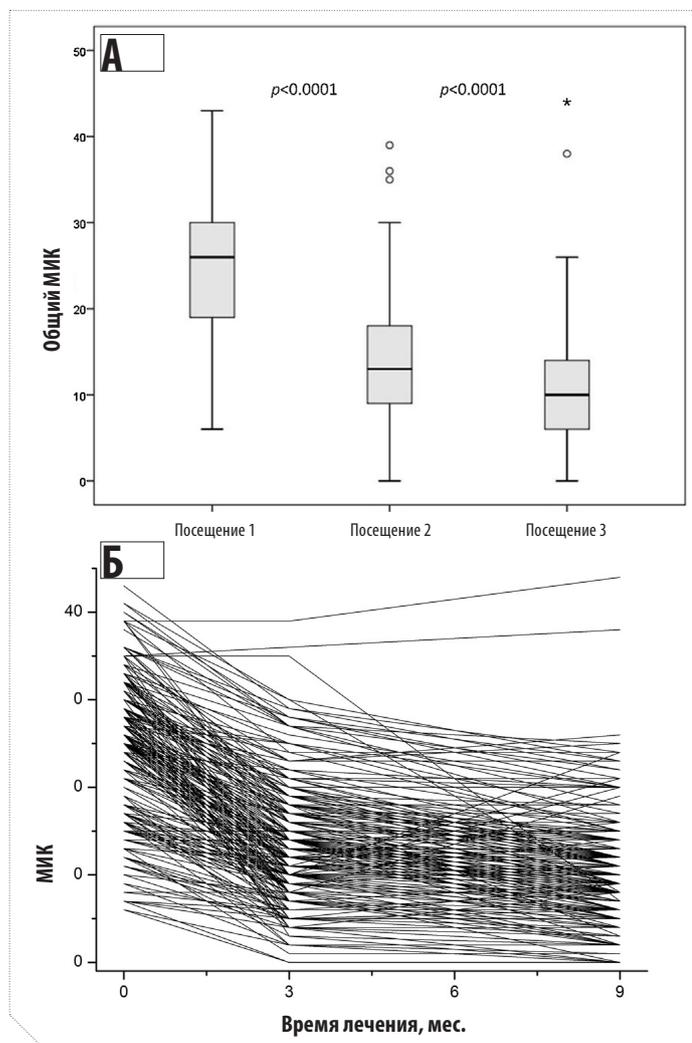


Рисунок 3. Изменение общего МИК у пациенток, которые принимали лечение экстрактом CR 13 мг ежедневно на протяжении обеих фаз терапии (n = 228)

А. Блоки показывают, что значительное снижение тяжести симптомов во время фазы 1 может быть дополнительно уменьшено, если продлить лечение до 9 месяцев. Числа, кружочки и звездочки означают отклонения с числом пациенток.

Б. Наложенные индивидуальные кривые демонстрируют гомогенность ответа на терапию на протяжении двух фаз лечения.

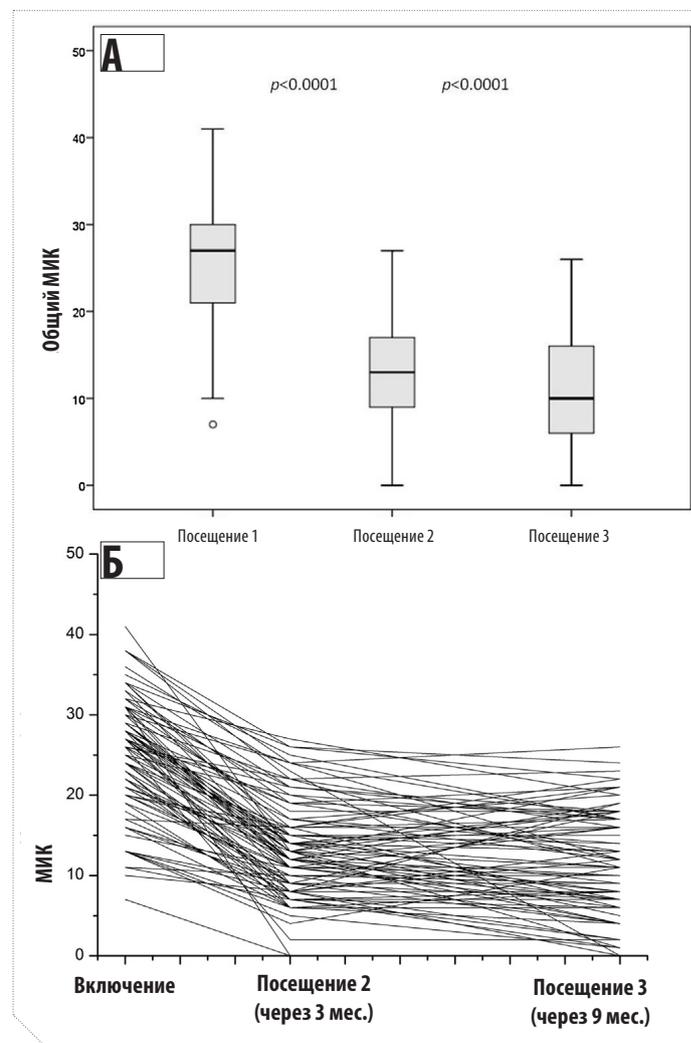


Рисунок 4. Изменение общего МИК у пациенток, получавших ежедневное лечение экстрактом Ze 450 13 мг в фазе 1 и переведенных на экстракт CR Ze 450 6,5 мг в фазе 2 (n = 102)

А. Блоки показывают, что значительное снижение тяжести симптомов во время фазы 1 может быть уменьшено дополнительно, если продлить лечение до 9 месяцев. Числа, кружочки и звездочки означают отклонения с числом пациенток.

Б. Наложенные индивидуальные кривые демонстрируют гомогенность ответа на терапию на протяжении двух фаз лечения. В то же время значительно больше ($p = 0,011$, критерий χ -квадрат) пациенток (21,6%) показали худшие результаты снижения тяжести симптомов, чем при продолжении лечения с дозой Ze 450 13 мг (11,0%).

Уменьшение общего МИК (величина эффекта) в течение всего периода лечения (9 месяцев) обратно коррелировало ($p < 0,001$) с общим начальным МИК на исходном уровне. Это показано для подгруппы, которая получала только ВД во всех фазах лечения (рис. 5).

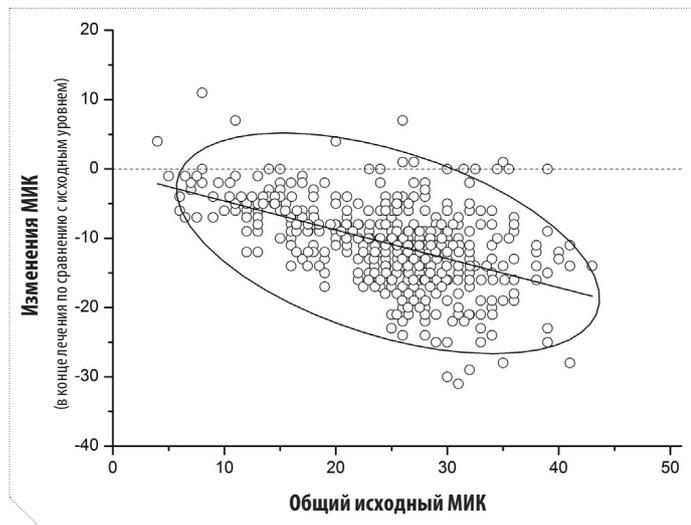


Рисунок 5. Размер эффекта снижения МИК в отношении исходных данных у пациенток, получавших 13 мг Ze 450 ежедневно в обеих фазах лечения ($n = 228, p < 0,001$)

Линия и эллипс представляют собой линейную регрессию и двумерную эллиптическую 95% доверительную область (двумерный эллиптический 95% доверительный интервал).

Терапия экстрактом цимицифуги хорошо переносилась в обеих фазах лечения. Среди всех 442 пациенток у 18 женщин (16 из которых получали терапию ВД и 2 – НД) наблюдались 24 нежелательных явления. Большинство из них проявлялось со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея (2), метеоризм (2), боли в животе (2), напряжение в желудке (1), боли в желудке (1), дискомфорт в желудке (1), запор (2), тошнота (2). Среди других нежелательных явлений были отмечены усталость (3), прирост веса (4), головокружение (1), сонливость (1), расстройства сна (1), кошмары (1), усугубление акне (1).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном проспективном наблюдательном исследовании были оценены клинические эффекты Ze 450 при приеме в течение 12 недель в условиях обычной практики (например, не идентифицированными пациентками). Единственное ограничение заключалось в исключении пациенток из анализа эффективности, если они получали ЗГТ. Нынешнее исследование подтвердило результаты нашего предыдущего РКИ [16], где спустя 12 недель лечения ВД общий МИК значительно снизился с исходных 28,44 до 11,44 баллов. Такое же лечение в настоящем исследовании снизило общий МИК с 24,67 до 13,94 балла. Кроме того, в обоих исследованиях было продемонстрировано значительное улучшение каждого подпункта МИК. В настоящем исследовании продление лечения ВД в фазе 2 на дополнительные 6 месяцев значительно улучшило общий МИК и каждый его подпункт. При переключении на НД во время фазы 2 наблюдался более слабый эффект. Это согласуется с дозозависимой эффективностью фармакологических эффектов, которые

наблюдались в предыдущем РКИ, и расширяет результаты данного исследования в том смысле, что лечение продолжительностью свыше 9 месяцев более эффективно и очень хорошо переносится пациентами.

Стоит отметить, что отступая от наших рекомендаций, исследователи назначили 23 пациенткам в фазе 1 и 12 пациенткам в фазе расширения увеличенную дозу: 2×1 ВД. Однако это off-label назначение (использование лекарственных средств по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению – прим. ред.) не дало существенно большего эффекта лечения по сравнению с группой ВД. Тем не менее, ни у кого из этих пациенток не наблюдались нежелательные явления. Это означает, что увеличение дозы Ze 450 свыше 13 мг в день не повышает эффект от лечения и, следовательно, не рекомендуется.

Из 440 пациенток в общей выборке 10 женщин либо получали ЗГТ, либо были переведены на нее с CR. Эффект от лечения для этих пациенток нельзя было оценить точно, так как на нем могло отразиться совмещение CR и ЗГТ. Исходный общий МИК у этих пациенток был незначительно выше. Но поскольку исключение данных пациенток не вызвало значительного смещения в результатах исследования, они были исключены из анализа эффективности, но не из анализа безопасности.

Как уже отмечалось, в качестве инструмента оценки тяжести симптомов в данном исследовании использовался МИК. Одним из недостатков этого показателя является то, что он не учитывает частоту урогенитальных симптомов, которая оценивается Шкалой оценки менопаузы (MRS) [18]. С другой стороны, МИК дает более точную оценку вазомоторных и нейровегетативных симптомов. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании для оценки эффектов экстракта хмеля на проявления климактерической симптоматики были использованы обе шкалы, показав значительный эффект от лечения ($p = 0,02$) для МИК, но лишь погранично значимое снижение ($p = 0,06$) в баллах MRS спустя 16 недель лечения. Однако в другом исследовании с участием 306 женщин обе шкалы показали высокую корреляцию исходных баллов ($r = 0,91$) [17], что свидетельствует о полезности использования МИК для оценки эффекта от лечения.

Одной из целей данного исследования было сравнение терапевтического эффекта от приема CR при приеме в условиях обычной практики или в условиях РКИ. Так как в ранее проводимом исследовании для лучшего сравнения был использован МИК, мы решили аналогичным образом тоже использовать этот индекс для нашего проспективного наблюдательного исследования.

В нашем предыдущем РКИ [16] в определенной субпопуляции женщин с климаксом мы показали дозозависимое снижение тяжести симптомов и повышение качества жизни. Пациентки были отобраны путем исключения различных факторов (таких как сопутствующие заболевания и соответствующее лечение), которые могли помешать объективности исследования, чтобы получить высокую внутреннюю обоснованность исследования путем снижения потенциальных смещений и сопутствующих факторов. Однако такой процесс отбора может ухудшить внешнюю

обоснованность (например, способность к обобщению результатов исследования для более общей группы населения, как видно из повседневной амбулаторной практики) [3]. С другой стороны, наблюдательные исследования, подобные нашему, обычно выполняются в соответствующей целевой популяции и следовательно сами по себе обладают высокой внешней обоснованностью (однако при ослабленной внутренней обоснованности). Несмотря на существенные различия между обоими типами исследований, наши исследования показывают схожие результаты в отношении размера эффекта и переносимости. Кроме того, другие авторы продемонстрировали, что РКИ и наблюдательные исследования могут привести к согласующимся результатам. Существует 4 мета-анализа, сравнивающие РКИ и наблюдательные исследования, которые не находят больших различий между этими типами исследований [2, 5, 9, 12]. Хотя РКИ и наблюдательные исследования могут отличаться по размеру эффекта, последние могут предоставить дополнительные данные, особенно в отношении безопасности лечения в условиях ежедневной практики.

ВЫВОД

Таким образом, результаты данного исследования показывают, что лечение обеими дозировками Ze 450 (низкая 6,5 мг и высокая 13 мг) хорошо переносится пациентками и имеет дополнительный положительный эффект при продлении терапии на период 9 месяцев с дальнейшим снижением общего МИК. Однако только продление лечения высокой дозой способно значительно улучшить каждый из подпунктов МИК, в то время как продление лечения низкой дозой было не способно дополнительно снизить некоторые из подпунктов (например, «приливы», «потливость», «головокружение», «суставная и мышечная боль», «головная боль» и «сердцебиение»).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bai, W., Henneicke-von Zepelin, H.-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* 58.1 (2007): 31–41.
2. Benson, K., Hartz, A.J. "A comparison of observational studies and randomized, controlled trials." *New England Journal of Medicine* 342.25 (2000): 1878–86.
3. Carlson, M.D., Morrison, R.S. "Study design, precision, and validity in observational studies." *Journal of Palliative Medicine* 12.1 (2009): 77–82.
4. Cochran, W.G. "The planning of observational studies of human populations (with discussion)." *Journal of the Royal Statistical Society Series A* 128 (1965): 134–55.
5. Concato, J., Shah, N., Horwitz, R.I. "Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs." *New England Journal of Medicine* 342.25 (2000): 1887–92.
6. Committee on Herbal Medicinal Products, European Medicines Agency. *Community Herbal Monograph on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., Rhizoma* (2010). EMA/HMPC/600717/2007.
7. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Cimicifugae rhizoma*. Black cohosh, ESCOP Monographs, Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, 2nd edn. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (2003): 79–91.
8. Halmesmaki, K., Hurskainen, R., Tiitinen, A., et al. "A randomized controlled trial of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of menorrhagia—effect on FSH levels and menopausal symptoms." *Human Reproduction* 19.2 (2004): 378–82.
9. Ioannidis, J.P., Haidich, A.B., Pappa, M., et al. "Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies." *JAMA* 286.7 (2001): 821–30.
10. Kupperman, S., Wetchler, B.B., Blatt, M.H. "Contemporary therapy of the menopausal syndrome." *JAMA* 171.12 (1959): 1627–37.
11. Liske, E., Hanggi, W., Henneicke-von Zepelin, H.-H., et al. "Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (Cimicifugae racemosa rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect." *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine* 11.2 (2002): 163–74.
12. MacLehose, R.R., Reeves, B.C., Harvey, I.M., et al. "A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies." *Health technology assessment (Winchester, England)* 4.34 (2000): 1–154.
13. Mitchell, M.L., Jolley, J.M. *Research design explained*. Wadsworth, Belmont, CA, USA (2010).
14. Osmers, R., Friede, M., Liske, E., et al. "Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms." *Obstetrics and Gynecology* 105.5 Pt 1 (2005): 1074–83.
15. Palacio, C., Masri, G., Mooradian, A.D. "Black cohosh for the management of menopausal symptoms: a systematic review of clinical trials." *Drugs and Aging* 26.1 (2009): 23–36.
16. Schellenberg, R., Saller, R., Hess, L., et al. "Dose-dependent effects of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – a randomized, placebo-controlled study." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 10 (2012).
17. Schneider, H.P., Heinemann, L.A., Rosemeier, H.P., et al. "The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36." *Climacteric* 3.1 (2000a): 50–8.
18. Schneider, H.P., Heinemann, L.A., Rosemeier, H.P., et al. "The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints." *Climacteric* 3.1 (2000b): 59–64.
19. Stoll, W. "Phytotherapeutic influences atrophic vaginal epithelium." *Therapeutikon* 1.23 (1987): 23–31.
20. Swissmedic. *Notifications of Clinical Trials. 2.2 Definitions* (2012).
21. Wong, V.C., Lim, C.E., Luo, X., Wong, W.S. "Current alternative and complementary therapies used in menopause." *Gynecological Endocrinology* 25.3 (2009): 166–74.
22. Wuttke, W., Seidlova-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* 44.1 (2003): 67–77. □

Префемін

екстракт прутняка звичайного Ze 440
20 мг

ПМС, ПМДС

- ✓ Передменструальний синдром¹⁻⁴
- ✓ Поліменорея, олігоменорея, аменорея та інші порушення менструального циклу⁵
- ✓ Дисменорея, гіперменорея та дисфункціональні кровотечі⁵
- ✓ Оптимальне дозування, рекомендоване ЕМА⁶
- ✓ Добре переноситься при довготривалому використанні¹⁻⁴



КОМПЛЕКСНА НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Сімідона

екстракт цимицифуги Ze 450
6,5 мг/13 мг

Патологічний клімакс

- ✓ Вазомоторні, психоемоційні та вегетативні порушення при клімаксі^{7,8}
- ✓ Індивідуальне дозування в залежності від важкості симптомів^{7,8}
- ✓ Унікально високе дозування екстракту
- ✓ Ефективна та безпечна альтернатива ЗГТ^{7,9,10}
- ✓ Рекомендований для довготривалого використання та добре переноситься^{7,8}



Витяг із інструкції для медичного застосування Префемін, Фармакологічні властивості: Препарат є рослинним лікарським засобом для лікування передменструального синдрому та порушень менструального циклу. Показання: Передменструальний синдром (психологічна лабільність, головний біль або мігрень, забор, мастодіянія (припухлість молочних залоз), яка часто супроводжується болем (масталгія), спазми та біль у животі та інше). Порушення менструального циклу. Протипоказання: Підвищена чутливість до складових прутняка звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. Особливості застосування: Плоди прутняка звичайного можуть чинити позитивний вплив на жіночу фертильність шляхом регулювання менструального циклу. Спосіб застосування та дози: Препарат приймати по 1 таблетці 1 раз на день. Таблетки, вкриті оболонкою, слід ковтати, не розжовуючи, з достатньою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на період менструації. Навіть після покращення стану слід продовжити лікування ще протягом кількох тижнів. Якщо симптоми не минають після прийому препарату протягом 3 місяців, слід звернутися за консультацією до лікаря. Повна інформація про лікарський засіб міститься у інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14671/01/01 від 25.09.2015 р. Витяг із інструкції для медичного застосування Сімідона уно/форте. Фармакологічні властивості: Застосування препарату сприяє послабленню або повному зникненню симптомів недуги у пременопаузичній та клімактеричній періоди. Сімідона уно/форте також виявляє седативні властивості та позитивно впливає на вегетативну нервову систему і психічний статус. Показання для застосування: Вегетативно-судинні та психічні розлади в періоди пременопаузи, менопаузи і постменопаузи, такі як приливи, підвищена пітливість, порушення сну, нервозність, депресивний емоційний стан (клімактеричний синдром). Протипоказання: Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Естрогенозалежні пухлини. Не слід застосовувати Сімідона уно/форте при вагітності та у період годування груддю. Спосіб застосування та дози: Якщо лікар не призначив інше, препарат приймати по 1 таблетці один раз на день, бажано в один і той самий час (ввечері). Таблетки слід ковтати не розжовуючи і запивати достатньою кількістю рідини. Не слід приймати подвійну дозу, якщо Ви пропустили один прийом. Терапевтичний ефект настає поступово і проявляється приблизно через 2 тижні від початку прийому препарату. Мінімальна тривалість прийому 6 тижнів. Не слід застосовувати препарат понад 6 місяців без консультації лікаря. Повна інформація про лікарський засіб міститься у інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14581/01/01 та UA / 14582/01/01 від 20.08.2015 р.

¹ Schellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 322(7279):134-137. ² Schellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 19(14):1325-31. ³ Falch B S et al. (2003) Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS). Eine Therapiebeobachtung mit dem Vitex agnus-castus-Extrakt Ze 440. Schweizerische Medizinische Zeitschrift für Phytotherapie. ⁴ Berger D (2000) Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 264:150-153. ⁵ Eltobogen R (2015) Vitex agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities. Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 25 (2): 10-15. ⁶ Community herbal monograph on Vitex agnus-castus L. fructus EMA (Європейська агенція по медичним препаратам)/HMPC/144006/2009. ⁷ Schellenberg R et al. (2013) Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evidence-based complementary and alternative medicine Epub 2012 Dec 23. ⁸ Lopatka et al. (2007) Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopausaler Beschwerden- Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimicifimin[®]uno. Medizin für die Frau. Journal für Menopause 02/2007. ⁹ Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism. 16(5):214-221. ¹⁰ Garita-Hernandez M (2007) The growth inhibitory activity of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent pathways. Planta medica. 72(4):317-323.

Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКТА ЦИМИЦИФУГИ КИСТЕВИДНОЙ ZE 450 (СИМИДОНА) В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ – ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Juergen Drewe, фармацевтическая компания Max Zeller Söhne AG, Романсхорн, Швейцария

Christian Zimmermann, фармацевтическая компания Max Zeller Söhne AG, Романсхорн, Швейцария

Catherine Zahner, фармацевтическая компания Max Zeller Söhne AG, г. Романсхорн, Швейцария

В представленном в статье наблюдательном исследовании был изучен экстракт Цимицифуги кистевидной (*Cimicifuga racemosa*, CR) Ze 450, экстракты корневищ которой успешно использовались в качестве лечения климактерической симптоматики.

В исследовании, которое проводилось в условиях повседневной практики, приняли участие 442 неотобранные амбулаторные пациентки с климактерическими жалобами. Врачам было предложено начать лечение с дозировки CR 13 мг/день (высокая доза) в течение первых трех месяцев и продолжить лечение еще в течение 6 месяцев либо дозировкой 13 мг/день (высокая доза), либо переключиться на дозировку 6,5 мг/день (низкая доза). В то же время выбор метода лечения и дозы полностью контролировал врач.

После 3 месяцев лечения высокой дозой Ze 450 тяжесть климактерических симптомов, определяемых по менопаузальному индексу Куппермана (МИК), значительно снизилась ($p < 0,001$) по отношению к исходным значениям. Как видно из результатов исследования, продолжение лечения высокой или низкой дозой дополнительно уменьшает общий МИК и тяжесть отдельных симптомов ($p < 0,001$). Однако доля отклика на лечение была выше в группе высокой дозы (84,9%), чем в группе низкой (78,4%).

Данное наблюдательное исследование, проведенное в условиях ежедневной практики, продемонстрировало, что лечение экстрактом Ze 450 у неотобранных пациенток с климактерической симптоматикой приводит к значительному улучшению менопаузальных симптомов, оцениваемых с помощью общего МИК. Это совпадает с данными, полученными в предыдущем рандомизированном контролируемом клиническом испытании, проведенном авторами статьи. Лечение обеими дозировками Ze 450 (низкая и высокая доза) хорошо переносится пациентками и имеет дополнительный положительный эффект при продлении терапии на период более 3 месяцев с дальнейшим снижением общего МИК. Тем не менее, длительное лечение высокой дозой более эффективно, поскольку оно, в отличие от терапии низкой дозой, способно значительно снизить проявления каждого из менопаузальных симптомов.

Ключевые слова: симптомы менопаузы, *Cimicifuga racemosa*, наблюдательное исследование, менопаузальный индекс Куппермана, фитотерапия, Ze 450.

ЕФЕКТИ ЕКСТРАКТУ ЦИМИЦИФУГИ ГРОНОВИДНОЇ ZE 450 (СИМІДОНА) В ЛІКУВАННІ КЛІМАКТЕРИЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ – ОБСЕРВАЦІЙНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Juergen Drewe, фармацевтична компанія Max Zeller Söhne AG, Романсхорн, Швейцарія

Christian Zimmermann, фармацевтична компанія Max Zeller Söhne AG, Романсхорн, Швейцарія

Catherine Zahner, фармацевтична компанія Max Zeller Söhne AG, Романсхорн, Швейцарія

У представленому в статті спостережувальному дослідженні був вивчений екстракт Цимицифуги гронovidної (*Cimicifuga racemosa*, CR) Ze 450, екстракти корневищ якої успішно використовувалися як лікування клімактеричної симптоматики.

В дослідженні, яке проводилося в умовах повсякденної практики, взяли участь 442 невідібрані амбулаторні пацієнтки з клімактеричними скаргами. Лікарям було запропоновано розпочати лікування з дозування CR 13 мг на день (висока доза) протягом перших трьох місяців і продовжити лікування ще протягом 6 місяців або дозуванням 13 мг/день (висока доза), або обрати дозування 6,5 мг/день (низька доза). У той же час вибір методу лікування і дози повністю контролював лікар.

Після 3 місяців лікування високою дозою Ze 450 тяжкість клімактеричних симптомів, які визначали за менопаузальним індексом Куппермана (МІК), значно знизилася ($p < 0,001$) по відношенню до початкових значень. Як видно з результатів дослідження, продовження лікування високою або низькою дозою додатково зменшує загальний МІК і тяжкість окремих симптомів ($p < 0,001$). Однак частка відгуку на лікування була вищою в групі високої дози (84,9%), ніж у групі низької (78,4%).

Дане спостережувальне дослідження, проведене в умовах щоденної практики, продемонструвало, що лікування екстрактом Ze 450 у невідібраних пацієнток з клімактеричною симптоматикою призводить до значного поліпшення менопаузальних симптомів, які оцінюються за допомогою загального МІК. Це збігається з даними, отриманими в попередньому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні, проведеному авторами статті. Лікування обома дозуваннями Ze 450 (низька і висока доза) добре переноситься пацієнтками і має додатковий позитивний ефект при продовженні терапії на період більше ніж 3 місяці з подальшим зниженням загального МІК. Проте тривале лікування високою дозою є більш ефективним, оскільки воно, на відміну від терапії низькою дозою, здатне значно знизити прояви кожного з менопаузальних симптомів.

Ключові слова: симптоми менопаузи, *Cimicifuga racemosa*, спостережувальне дослідження, менопаузальний індекс Куппермана, фитотерапія, Ze 450.

THE EFFECT OF A CIMICIFUGA RACEMOSA EXTRACTS ZE 450 (SIMIDONA) IN THE TREATMENT OF CLIMACTERIC COMPLAINTS – AN OBSERVATIONAL STUDY

Juergen Drewe, Pre-Clinical, Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Switzerland

Christian Zimmermann, Clinical Research, Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Switzerland

Catherine Zahner, Clinical Research, Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Switzerland

Background: Root extracts of *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. have been successfully used in the treatment of climacteric complaints.

Method: In this observational study, *Cimicifuga racemosa* (CR) extract Ze 450 was studied in 442 unselected ambulatory female outpatients with menopausal complaints under daily practice conditions. Physicians were suggested to treat patients for the first 3 months with 13 mg/d CR (high dose) and to continue over additional 6 months either with this treatment or to switch to 6.5 mg/d CR (low dose). The choice of treatment and its dose, however, was fully at the discretion of the physician.

Results: After 3-months treatment with high dose, symptom severity (Kupperman Menopause Index, KMI) decreased significantly ($p < 0.001$) from baseline values. Continuation of treatment with high dose or low dose decreased total KMI and its sub-item scores further (high dose, low dose: $p < 0.001$). However, more patients (84.9%) responded to high dose than to low dose (78.4%) and showed an improvement of symptoms ($p = 0.011$).

Conclusion: This observational study demonstrated that treatment with CR in unselected patients with climacteric complaints under the conditions of daily practice resulted in a significant improvement of menopausal symptoms assessed by the total KMI score and its sub-item scores with an effect size similar to that in a previous randomized, controlled clinical trial. Treatment with both doses Ze 450 (low and high dose) is well tolerated by patients and has an additional positive effect in extending the treatment for more than 3 months, with a further decrease in the total KMI. However, prolonged treatment with a high dose is more efficient, since it, in contrast to the low dose therapy, can significantly reduce each of menopausal symptoms.

Keywords: menopausal symptoms, *Cimicifuga racemosa*, observational study, Kupperman Menopause Index, phytotherapy, Ze 450.