

# КЛОПОГОН КИСТЕВИДНЫЙ (ЦИМИЦИФУГА ВЕТВИСТАЯ, *CIMICIFUGA RACEMOSA*) – НЕЭСТРОГЕННАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ\*

## В. ВУТКЕ

Центр исследований  
эндокринологии, гормонов и  
ожирения, Гёттинген, Германия

## Д. ЗАЙДЛОВА-ВУТКЕ

Центр исследований  
эндокринологии, гормонов и  
ожирения, Гёттинген, Германия

## Контакты:

Wolfgang Wuttke

Hormone and Obesity Center  
Göttingen, Bahnhofsallee 1d, D-37081  
Göttingen, Germany  
Email: w.wuttke@verdeval.de

## ВВЕДЕНИЕ

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) по-прежнему является наиболее эффективным методом лечения менопаузальных симптомов, оказывающим некоторую помощь в профилактике остеопороза. Однако побочные эффекты ограничивают ее применение. Например, для ЗГТ было показано повышение риска развития рака молочной железы (РМЖ) [1–5], а в рамках исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative, WHI) было установлено, что применение комбинации конъюгированных эстрогенов с ацетатом медроксипрогестерона в течение более 8 лет повышало риск развития сердечно-сосудистых событий со смертельным исходом [1], что привело к преждевременному прекращению исследования. На самом деле данная патология возникает только в том случае, когда применение ЗГТ начато в позднем постменопаузальном периоде, тогда как на самом деле ЗГТ может оказывать защитное действие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний в случаях начала ее применения при наступлении менопаузы [6].

Женщины ищут замену ЗГТ для облегчения климактерических симптомов, особенно приливов – в идеале препаратов без эстрогенного влияния на матку и молочную железу (МЖ), повышающих свертывание крови. Фитопрепараты все чаще признаются в качестве альтернативы гормонам, поэтому врачи и пациентки готовы их использовать. Также существует клиническое доказательство того, что отдельные растительные лекарственные средства могут оказывать положительное воздействие при некоторых менопаузальных состояниях.

У женщин Восточной и Юго-Восточной Азии, которые традиционно употребляют в пищу большое количество сои, РМЖ развивается реже, чем у представительниц европеоидной расы. Однако когда японские женщины мигрируют в США и меняют свою привычную диету и особенности питания, у

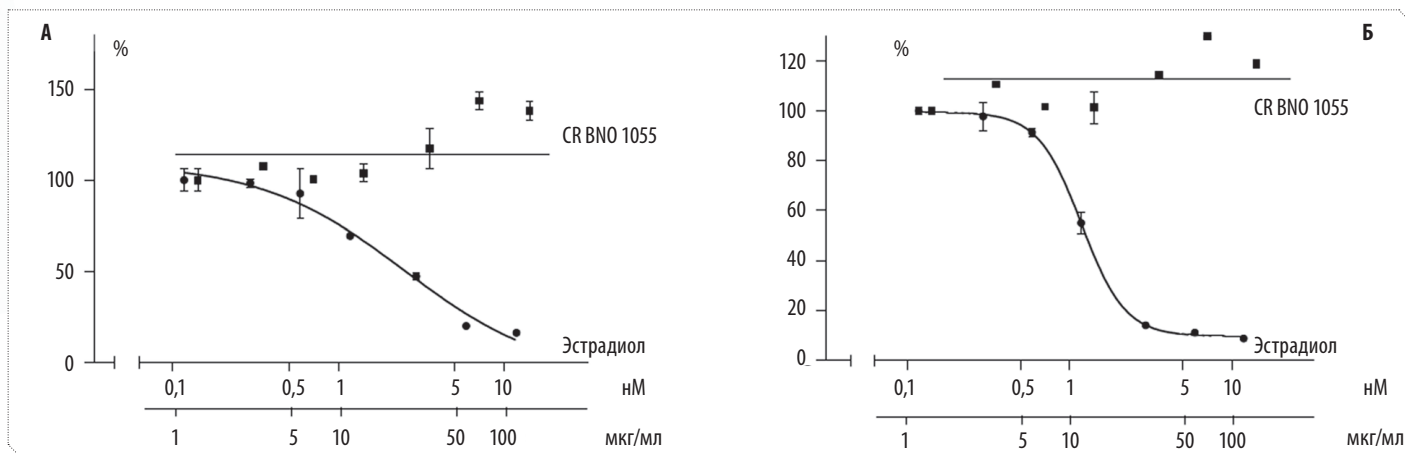
их детей женского пола РМЖ развивается с той же частотой, что и у популяции европеоидной расы. Это породило убеждение насчет того, что соя, возможно, из-за содержащихся в ней эстрогенных изофлавонов, способна предотвратить развитие РМЖ. На самом деле на взрослых крысах было показано, что уменьшение частоты РМЖ, спровоцированного 7,12-диметилбензантраценом, более чем на 50% было достигнуто с помощью изофлавона генистеина, но только тогда, когда изофлавоны сои вводились в препубертатном периоде [7, 8].

Авторы этих исследований предположили, что ранние мероприятия имеют решающее значение для защиты от рака, что нашло подтверждение в нескольких других исследованиях, которые также выявили основные молекулярные механизмы [9]. Теперь доступен растущий массив доказательств того, что это относится и к людям.

Фактически, недавние исследования показали, что у японских девушек, которые мигрировали в США после полового созревания, РМЖ развивался значительно реже, чем у тех, которые переехали в США до полового созревания или их сверстниц европеоидной расы [10].

Препараты сои или красного клевера, содержащие эстрогенные изофлавоны, прошли тщательное исследование, но в большинстве двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (ПКИ), проведенных с использованием рекомендуемых суточных доз изофлавонов на уровне 50 мг, эти продукты не оказывали существенного влияния на климактерические жалобы [11–14], кроме того, не наблюдалось защитного действия на костную ткань [13, 15, 16]. В этой дозировке изофлавоны не оказывали никакого влияния на МЖ и матку. С другой стороны, дозы, в 3–4 раза превышающие ежедневную рекомендуемую, которые часто используются женщинами в надежде получить лучший эффект, способны оказывать нежелательное эстрогенное воздействие.

\* Статья распространяется в соответствии с условиями Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии соответствующего упоминания первого автора (авторов) и источника материала, предоставления ссылки на лицензию Creative Commons и указания внесенных изменений, если таковые имели место. Журнал «Репродуктивная эндокринология» выражает благодарность авторам статьи и предоставившей ее компании «Бионорика СЕ». В статье использованы принятые в Украине термины и сокращения.



**Рисунок 1.** Эстрадиол вытесняет помеченный радиоактивным изотопом эстрадиол из рекомбинантного человеческого рецептора к эстрогену типа α (А) и типа β (Б) Экстракт BNO 1055 CR не вытесняет помеченный радиоактивным изотопом эстрадиол из обоих подтипов рецептора.

**CIMICIFUGA RACEMOSA  
(КЛОПОГОН КИСТЕВИДНЫЙ,  
ЦИМИЦИФУГА ВЕТВИСТАЯ)**

Альтернативой может быть негормональное лечение природными средствами, среди которых наиболее перспективным, вероятно, является *Cimicifuga racemosa* (CR) (синоним – *Actaea racemosa*). Ее клиническая эффективность и безопасность при климактерических симптомах оценивались в нескольких исследованиях с преимущественно положительными результатами. Традиционно CR использовалась коренными народами Америки при болях в мышцах и суставах, невралгиях, ревматоидном артрите, менструальных болях и общих гинекологических жалобах. В диком виде CR произрастает в Северной Америке, и в настоящее время систематически выращивается в Европе. Экстракты CR зарегистрированы и представлены на рынке Германии с 1956 г., а научные знания об этом лекарственном растении были обобщены в нескольких монографиях, в том числе в значительной степени в монографии Европейской научной ассоциации по фитотерапии (ESCOP) [17], что привело к публикации статьи в Монографии ВОЗ о лекарственных растениях «Community Herbal Monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. Rhizoma» Комитетом лекарственных растительных препаратов Европейского агентства лекарственных средств (EMA Herbal Medicinal Products) [18]. Препараты, представленные на рынке пищевых добавок, содержащие азиатские виды CR, которые никогда не подвергались клинической проверке и могут содержать совсем другие соединения, не охватываются Монографией и не могут считаться схожими с экстрактами CR.

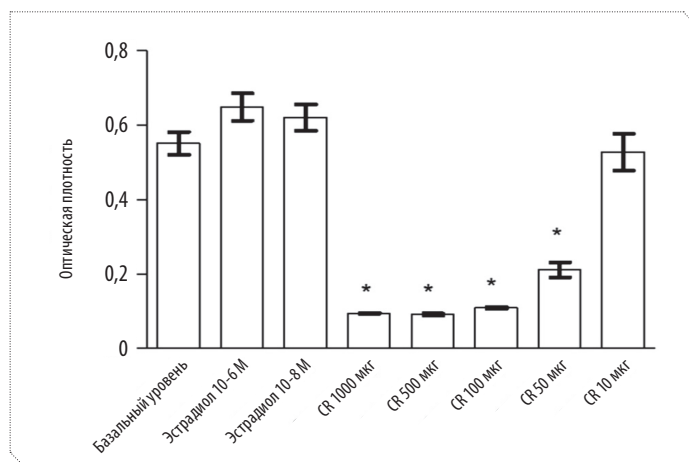
**CR не обладает эстрогенной активностью и не связывается с рецепторами к эстрогену**

Почти 30 лет назад был описан изопропанольный экстракт CR, содержащий эстрогенный изофлавоновый формононетин [19], но последующие исследования различных экстрактов CR не подтвердили этот вывод. Данные исследований на животных и клинических исследований *in silico*, *in vitro* и *in vivo*, собранные преимущественно в ходе экспериментов с водно-этанольным экстрактом CR BNO 1055, указывают на

то, что все экстракты CR, исследуемые до настоящего времени, не содержали эстрогенных соединений.

Эстрогенные соединения должны связываться с рецепторами к эстрогену (ER). ERα и ERβ были клонированы и использованы в исследованиях связывания *in vitro* с экстрактом BNO 1055 CR [20]. Никакое соединение, содержащееся в экстракте, не связывалось с рекомбинантным ERα или ERβ (рис. 1 А, Б).

Эстрогенные соединения стимулируют пролиферацию клеток, воспринимающих эстрогеновые клетки МЖ человека. В клеточной линии карциномы MCF-7<sup>1</sup> (наиболее широко используемой клеточной линии со свойствами рецепции эстрогена) пролиферация ингибируется, а не стимулируется изопропанольным экстрактом CR [21–23] или экстрактом BNO 1055 CR [20] (рис. 2). Ткани МЖ и клетки MCF-7 экспрессируют ароматазы, которые могут увеличить доступность эстрогенов в МЖ путем ароматизации андрогенов в эстрогены. Это превращение ингибировалось этанольным экстрактом CR в клетках MCF-7 [24], что свидетельствовало бы о некотором защитном действии экстракта в отношении РМЖ.



**Рисунок 2.** Влияние CR BNO 1055 на пролиферацию клеток MCF-7. Пролиферация ERα, экспрессирующей клеточную линию РМЖ человека MCF-7, стимулируется эстрадиолом. Экстракт BNO 1055 CR ингибирует пролиферацию этих клеток дозозависимым образом \* p < 0,05 по сравнению с базальным уровнем

<sup>1</sup> MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) – эпителиоподобная клеточная линия, полученная из инвазивной аденокарциномы протоков МЖ человека (прим. ред.).

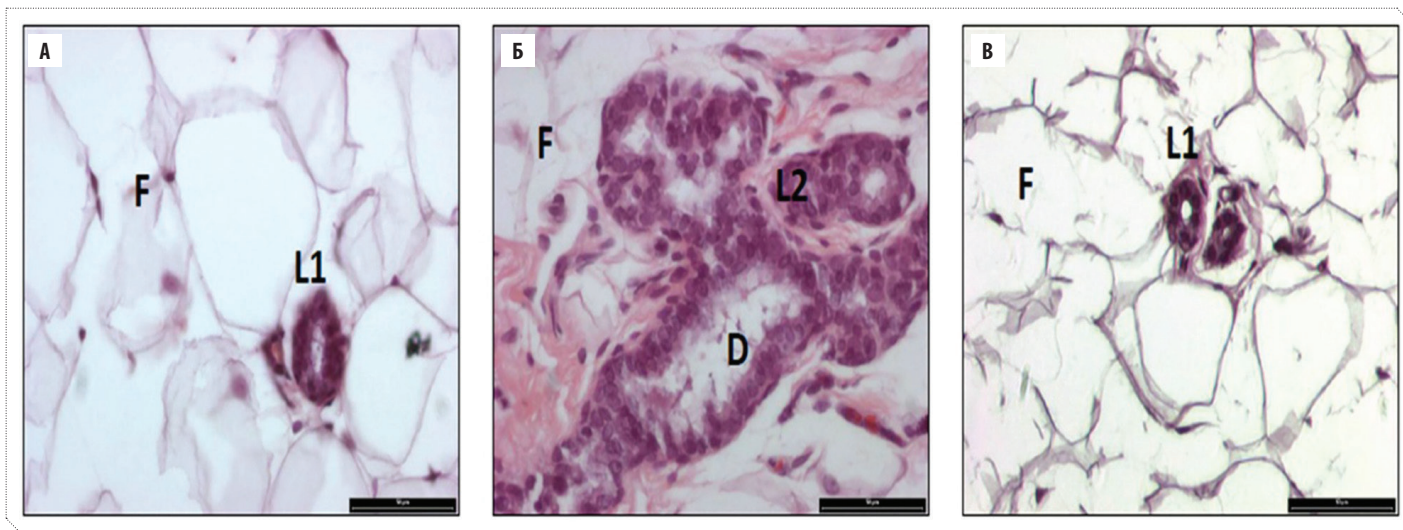
<sup>2</sup> BNO 1055 – действующее вещество препарата Климадинон® (прим. ред.).

Эффекты CR в МЖ и матке изучались у овариоэктомированных (ovx) крыс в модели для изучения предположительно эстрогенных эффектов [25]. Животные получали пероральную терапию экстрактом BNO 1055 CR в течение 3 месяцев. Контрольные животные получали либо имитацию препарата, либо терапию эстрогенами. Экстракт не влиял на дольчато-альвеолярный и проточный аппарат крыс после овариоэктомии, тогда как пища с содержанием эстрадиола приводила к массивной стимуляции долек и протоков (рис. 3 А-Е) [26].

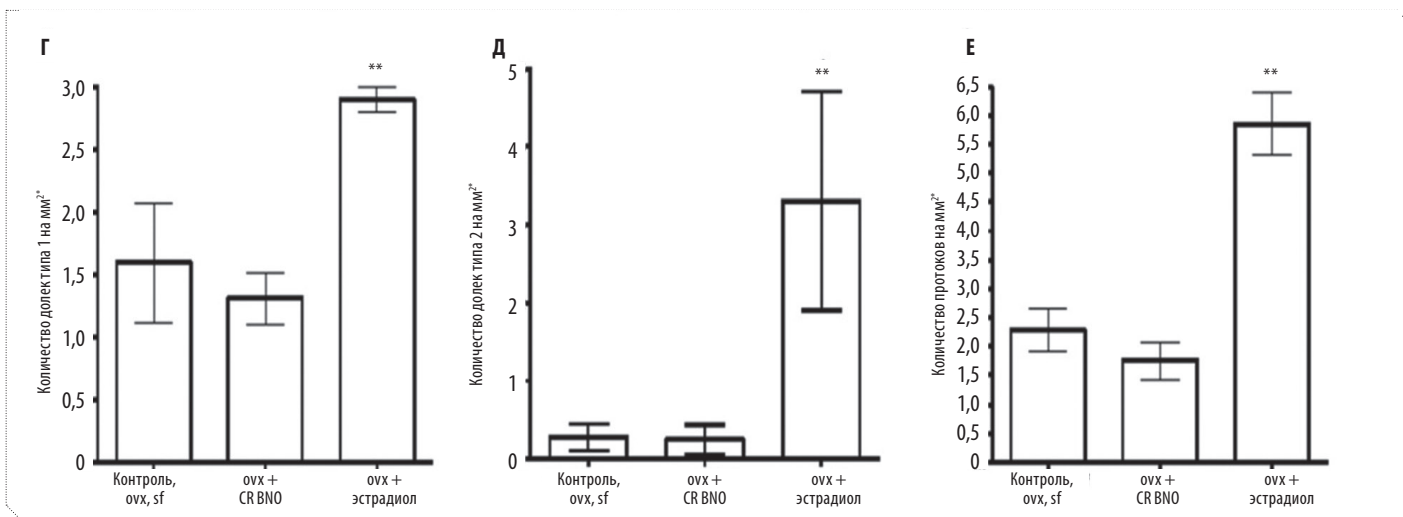
У крыс линии Спрег-Доули, получавших терапию диметилбензантраценом, развивались типичные структуры опухолей МЖ, которые ингибировали пероральным введением изопропанольного экстракта CR [27].

В большом 6-месячном клиническом исследовании у женщин в постменопаузальном периоде экстракт BNO 1055 не влиял на плотность МЖ по данным маммографии, а также на толщину эндометрия [28]. Изопропанольный

экстракт CR, использованный у 65 женщин, перенесших маммографию и тонкоигольную аспирационную биопсию МЖ, не увеличивал маммографическую плотность МЖ или пролиферацию клеток [29]. В проспективном observational исследовании, проведенном при участии 50 пациенток с РМЖ, получавших терапию тамоксифеном, используемый в течение 6 месяцев изопропанольный экстракт CR значительно уменьшал психовегетативные симптомы, измеряемые по Шкале оценки менопаузы (Menopause Rating Scale, MRS) [30]. Недавно опубликованное исследование типа «случай-контроль», включающее 949 пациенток с РМЖ, показало, что использование нескольких препаратов клопогона кистевидного обладало значительным защитным действием против РМЖ [31]. Влияние приема 2,5% тритерпенов, полученных из экстрактов CR, сравнивали с эффектами экстракта, содержащего следовые количества тритерпенов, в итоге никакого особого эстрогенного действия на МЖ не наблюдалось [32].



**Рисунок 3.** Гистологический вид МЖ в (А) контрольной группе ovx, (Б) группе ovx + эстрадиол, (В) группе ovx + CR BNO 1055  
Эстрадиол стимулировал количество долек в МЖ (Б), но не у животных, получавших имитацию препарата (А), и не у животных, получавших терапию экстрактом BNO 1055 CR (В).  
D – проток; F – жир; L1 – долька типа 1; L2 – долька типа 2



**Рисунок 3.** Гистоморфометрическая оценка гистологических препаратов через 3 месяца в расчете на пищу у крыс ovx: действие эстрадиола и CR на количество долек типа 1 на мм² (Г); действие эстрадиола и CR на количество долек типа 2 на мм² (Д); действие эстрадиола и CR на количество протоков на мм² (Е)  
Эстрадиол обеспечивал значительную стимуляцию долек типа 1 (Г) и типа 2 (Д) и протоков (Е) (\* p < 0,05 в сравнении с контролем, ovx).  
sf – пища без содержания сои (\*\* p < 0,05 по сравнению с имитацией препарата и по сравнению с CR)

Следовательно, полученные до настоящего времени данные свидетельствуют о защитном, а не вредном воздействии CR на МЖ.

Масса матки крыс после овариоэктомии увеличивается в ответ на эстрогенный раздражитель [25]. В исследованиях, использующих эту модель на животных, несколько экстрактов CR не вызвали никакого увеличения массы матки [20]. Гистологическое исследование матки и экспрессия генов, регулируемых эстрогенами в матке, оставались неизменными, в то время как терапия эстрадиолом приводила к типичным эстрогенным эффектам (рис. 4 А, Б) [33].

В одном из ПКИ экстракт BNO 1055 CR не оказывал действия на эндометрий, в отличие от препарата эстрогена, стимулировавшего увеличение толщины эндометрия, измеряемого с помощью интравагинального УЗИ [34]. В самом длинном клиническом исследовании безопасности, когда-либо проводившемся с CR, один и тот же препарат CR

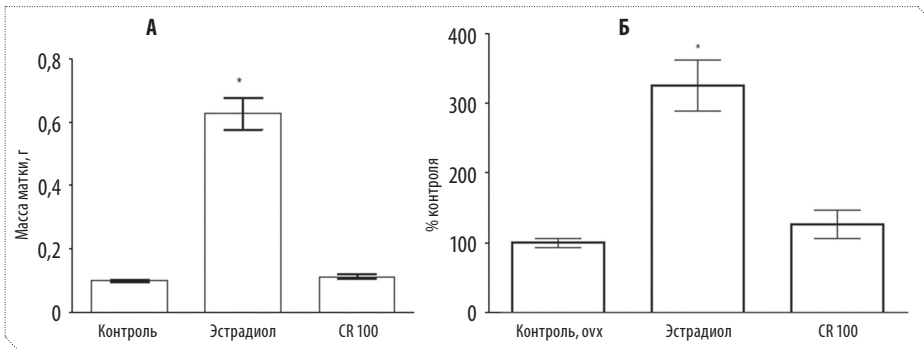
тестировался в течение года, а эндометриальная безопасность оценивалась гистологическим путем. В итоге у более чем 300 испытуемых не было зафиксировано ни одного случая аномалии эндометрия [28].

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ CR ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ ЖАЛОБАХ**

Овариоэктомированные крысы страдают от приливов [35–38], которые происходят при импульсном выбросе лютеинизирующего гормона (ЛГ). Karur et al. [39] указали на то, что температура кожи крыс после овариоэктомии увеличивается с регулярными интервалами (рис. 5), в результате этих импульсов средняя температура кожи крыс после овариоэктомии значительно выше, чем у интактных особей. Весьма вероятно, что гиперактивные импульсы вызывают приливы и у овх крыс, подобно тому, как это происходит у женщин в постменопаузе. Было продемонстрировано влияние водно-этанольного экстракта BNO

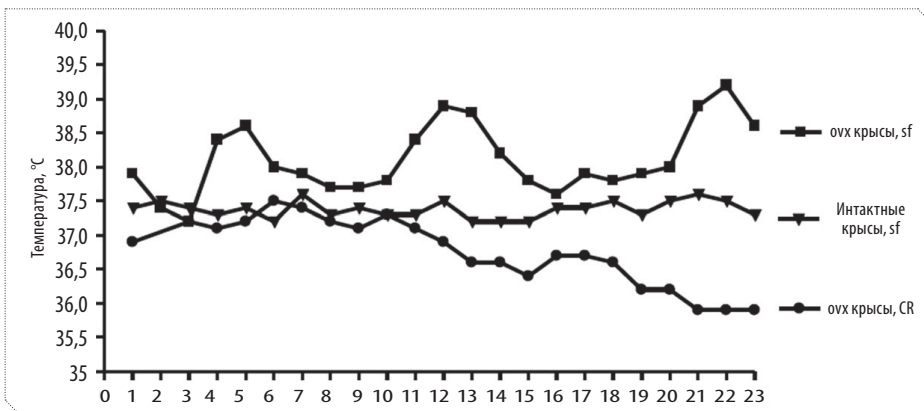
1055 CR и изопропанольного экстракта CR на приливы у крыс после овариоэктомии [39, 40].

У овх крыс была более высокая температура кожи, чем у животных, получавших терапию экстрактом BNO 1055 CR (рис. 6). Поэтому можно с уверенностью заключить, что экстракты CR уменьшают приливы у крыс после овариоэктомии не посредством эстрогенных, нейромедиаторных веществ, а скорее посредством неэстрогенных, нейромедиаторных веществ.



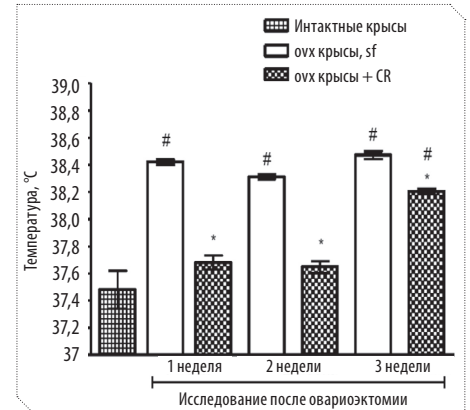
**Рисунок 4.** Действие эстрадиола и CR BNO 1055 (12 недель перорально) у крыс овх на массу матки (А) и экспрессию гена инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в матке (Б)

Масса матки и экспрессия гена ИФР-1 у крыс овх значительно стимулировались под действием эстрадиола. Стимулирующий эффект эстрадиола на массу матки частично опосредуется эстрадиол-стимулированным геном ИФР-1. \* p < 0,05 в сравнении с контролем и в сравнении с CR



**Рисунок 5.** Температура кожи у крыс после овариоэктомии и у интактных крыс

Типичные колебания подкожно измеренной температуры кожи у овх крыс не наблюдаются у интактных животных или животных, получавших терапию экстрактом BNO 1055 CR (сканирование каждые 5 мин). sf – пища без содержания сои



**Рисунок 6.** Температура кожи у не получавших терапию крыс и крыс, получавших терапию CR, после овариоэктомии

Отсутствие приливов до овариоэктомии приводит к значительно более низкой температуре кожи, чем у овх крыс. Температура кожи у овх животных, получавших CR BNO 1055, также значительно ниже, чем у овх животных, получавших фиктивное лечение # p < 0,05 в сравнении с интактными животными; \* p < 0,05 в сравнении с овх крысами sf – пища без содержания сои

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В нескольких клинических исследованиях сообщалось, что экстракты клопогона кистевидного уменьшают менопаузальные приливы.

Тем не менее, большинство из этих исследований были открытыми и неконтролируемыми или использовали слишком высокие дозы экстракта. С другой стороны, ряд хорошо выполненных двойных слепых ПКИ продемонстрировал положительное влияние экстрактов корневища CR на климактерические жалобы.

Были отмечены 14 рандомизированных ПКИ или исследований, контролируемых с помощью лекарственного препарата сравнения, посвященных различным климактерическим симптомам (табл. 1). Все испытания с использованием препаратов европейского происхождения и продаваемых исключительно в аптеках дали

положительные результаты, при этом показали статистически значимое улучшение климактерических жалоб [30, 41–50]. Во всех исследованиях, кроме трех, использовался изопропанольный или водно-этанольный экстракт 40 мг высушенного растительного корневища (количество, эквивалентное 4–8 мг сухого экстракта CR). С другой стороны, 4 (3 американских и 1 австралийское) исследования с использованием гораздо более высоких доз экстракта (до 160 мг сухого экстракта, эквивалентного 1600–3200 мг высушенного корневища CR) дали отрицательные результаты [44, 47, 51, 52]. Результаты этих исследований могут быть ин-

терпретированы в свете вогнутой U-образной кривой зависимости «доза-эффект» (IUSDEC) фармакодинамических свойств, характерных для некоторых фармакологически активных веществ, в первую очередь антагонистов D<sub>2</sub>-рецепторов [53].

Кроме того, на рынке присутствуют несколько разных продуктов с различными стандартами качества, а использование некачественного продукта может существенно повлиять на результаты клинического испытания. Например, аналитические профили 11 коммерческих препаратов CR, доступных на рынке США, анализировали с помощью

**Таблица 1. Краткое описание клинических исследований, в которых использовались препараты CR**

Исследование	Дизайн	Характеристики и возраст пациентов	Лечение, доза и продолжительность
Wuttke et al., 2003 [34]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ, контролируемое лекарственным препаратом сравнения	64 женщины в раннем постменопаузальном периоде с 3 или более приливами ежедневно	Водно-этанольный экстракт CR BNO 1055 (40 мг сухого корневища в сутки (эквивалент 4,5–8,9 мг высушенного экстракта)) в сравнении с 0,6 мг конъюгированного эстрогена (КЭ) в сравнении с плацебо. Продолжительность – 3 мес.
Osmers et al., 2005 [41]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	304 женщины в раннем постменопаузальном периоде	Изопропанольный экстракт CR (40 мг порошка сушеных корневищ ежедневно – эквивалент 5 мг сухого экстракта), продолжительность 12 недель
Nappi et al., 2005 [42]	Рандомизированное исследование, контролируемое лекарственным препаратом сравнения	64 женщины в постменопаузальном периоде	Изопропанольный экстракт CR (40 мг порошка сушеных корневищ ежедневно – эквивалент 5 мг сухого экстракта) в сравнении с низкодозированным трансдермальным эстрадиолом, продолжительность 3 мес.
Frei-Kleiner et al., 2005 [43]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	122 женщины в постменопаузальном периоде с 3 или более приливами в сутки	Экстракт CR Cr 99 в сравнении с плацебо, продолжительность 12 нед
Pockaj et al., 2006	Рандомизированное двойное слепое перекрестное ПКИ	132 женщины в постменопаузальном периоде	2 × 20 мг экстракта CR (вероятно, эквивалентного 2 × 200 мг порошка высушенного корневища) в течение 4 нед, затем переход к приему настоящего лекарственного препарата или плацебо соответственно
Newton et al., 2006 [44]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ, контролируемое лекарственным препаратом сравнения	351 женщина в раннем постменопаузальном периоде с 2 или более приливами ежедневно	160 мг экстракта CR ежедневно (вероятно, эквивалент 1600 мг порошка сухого корневища) в сравнении с препаратом комбинации растительного сырья в сравнении с плацебо в сравнении с 0,625 мг КЭ с 2 мг медроксипрогестерона ацетата или без него, продолжительность 1 год
Bai et al., 2007 [45]	Рандомизированное двойное слепое исследование, контролируемое лекарственным препаратом сравнения	244 женщины в раннем постменопаузальном периоде с индексом Куппермана ≥ 15	Экстракт изопропанольного CR (40 мг сухого корневища ежедневно – эквивалент 5 мг сухого экстракта) в сравнении с 2,5 мг тиболона, продолжительность 3 мес.
Oktem et al., 2007 [46]	Рандомизированное исследование, контролируемое лекарственным препаратом сравнения	120 женщин с климактерическими симптомами	Водно-этанольный экстракт CR BNO 1055 (40 мг порошка сухого корневища в сутки – эквивалент примерно 6,5 мг высушенного экстракта) в сравнении с ингибитором обратного захвата серотонина флуоксетином, продолжительность 6 мес.
Geller et al., 2009 [47]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ, контролируемое лекарственным препаратом сравнения	89 женщин в постменопаузальном периоде с 35 или более приливами в неделю	128 мг спиртового экстракта CR в сравнении с 398 мг экстракта красного клевера (с содержанием 120 мг изофлавонов) в сравнении с 0,625 мг КЭ в комбинации с 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата в сравнении с плацебо, продолжительность 12 мес.
Van der Sluijs et al., 2009 [52]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	93 женщины с 6 или более вазомоторными симптомами в сутки	3150 мг сухого корневища (эквивалент примерно 300 мг экстракта CR) в сутки, продолжительность 16 нед
Rostock et al., 2001 [30]	Проспективное наблюдательное испытание. Это исследование, не контролируемое плацебо, было включено в мета-анализ из-за важности его результатов	50 пациенток с РМЖ при приеме тамоксифена	2,5 мг изопропанольного экстракта 1–4 раза в сутки в течение 6 мес
Ross, 2012 [48]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	304 женщины в постменопаузальном периоде	Изопропанольный экстракт CR (40 мг порошка сушеных корневищ ежедневно – эквивалент 5 мг сухого экстракта), продолжительность 12 нед
Schellenberg et al., 2012 [49]	Рандомизированное исследование, контролируемое лекарственным препаратом сравнения	180 женщин с климактерическими жалобами	6,5 или 13 мг экстракта CR Ze 450 в сравнении с плацебо, продолжительность 12 нед
Mohammad-Alizadeh-Charandabi et al., 2013 [50]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	84 женщины в раннем постменопаузальном периоде	6,5 мг сухого экстракта CR в сравнении с плацебо, продолжительность 8 нед
Pokul and Porkhanova, 2007 [55]	Проспективное исследование, контролируемое лекарственным препаратом сравнения	226 женщин после овариэктомии, с эстрогенозависимым раком	Водно-этанольный экстракт CR BNO 1055 (40 мг порошка сухого корневища ежедневно – эквивалент примерно 6,5 мг высушенного экстракта) в сравнении с витаминами
Stefanovskaya et al., 2011 [56]	Исследование, контролируемое лекарственным препаратом сравнения. Включено в мета-анализ из-за важности результатов	36 женщин в постменопаузальном периоде с метаболическим синдромом	Водно-этанольный экстракт CR BNO 1055 в дозе 6,5 мг в сравнении с витаминами в течение 6 мес.

\* «+» – положительное действие, «-» – отрицательное

высокоэффективной жидкостной хромотографии: в итоге более одной трети из них проявляли признаки неправильной маркировки и фальсификации, скорее всего, содержали другие незаявленные виды, но не *Cimicifuga racemosa* [54].

Таблица 1 включает три исследования, которые еще больше подчеркивают эффективность экстрактов CR. В одном неконтролируемом исследовании

у пациенток с РМЖ [30] климактерические жалобы успешно устранялись с помощью экстракта CR. Еще 2 исследования были проведены в России. В одном из них 126 женщин, подвергшихся овариоэктомии и отмечающих тяжелые климактерические симптомы, получали терапию экстрактом BNO 1055 CR, а 120 женщин получали стандартную системную симптоматическую терапию (диуретики, транквилизаторы) [55].

В результате лечения более значительные положительные эффекты наблюдались при применении CR, чем в контрольной группе.

Аналогичные результаты были получены в исследовании [56], которое включало пациенток с избыточным весом и ожирением и указало на дополнительные положительные эффекты и ряд метаболических параметров, включая уровень глюкозы натощак и резистентность к инсулину.

Критерии эффективности	Результат и комментарии	Действие*
Шкала MRS I. Частота периодов пробуждения ночью	Значительное облегчение большинства климактерических жалоб при приеме CR и КЭ по сравнению с плацебо	+
Шкала MRS I	Значительное улучшение большинства климактерических жалоб при терапии CR и КЭ по сравнению с плацебо	+
Регистрация количества приливов в сутки в дневниках	Идентичное улучшение при терапии CR и трансдермальным эстрадиолом	+
Индекс Куппермана и показатель по Шкале оценки менопаузы	Значительное превосходство экстракта CR по сравнению с плацебо	+
Шкала приливов	Незначительное улучшение при приеме плацебо по сравнению с настоящим лекарственным препаратом <i>Примечание: доза была примерно в 10 раз выше, чем во всех других исследованиях, которые дали положительный результат</i>	-
Частота и интенсивность вазомоторных симптомов (Подшкала вазомоторных симптомов Вилкунда)	Значительное уменьшение симптомов при гормональной терапии. Никаких существенных различий между CR и плацебо, усиление симптомов в группе комбинации растительного сырья. <i>Примечание: доза CR была примерно в 40 раз выше, чем в исследованиях, которые дали положительные эффекты</i>	-
Менопаузальный индекс Куппермана	Препарат CR был столь же эффективен, как и тиболон, в снижении индекса Куппермана	+
Менопаузальный индекс Куппермана, шкала депрессии Бека	Показатель по шкале приливов улучшился на 85% в сравнении с 62% в группе флуоксетина, тогда как флуоксетин был более эффективным, чем CR, в уменьшении депрессивных симптомов	+
Количество вазомоторных симптомов и ночной потливости	Никакого значительного действия обоих растительных препаратов. Значительное превосходство гормонального препарата. <i>Примечание: доза CR была примерно в 25 раз выше, чем в исследованиях, в которых наблюдались положительные эффекты</i>	-
Климактерическая шкала Грина	Отсутствие значительного улучшения по сравнению с плацебо. <i>Примечание: доза CR была примерно в 50 раз выше, чем в исследованиях, которые дали положительные результаты</i>	-
Шкала оценки менопаузы II	Значительное уменьшение приливов, потливости, проблем со сном и беспокойства	+
Количество приливов	Значительное уменьшение тяжести и количества приливов	+
Менопаузальный индекс Куппермана	Значительное улучшение в зависимости от дозы в группе CR	+
Климактерическая шкала Грина	Значительное улучшение всех показателей по шкале Грина (вазомоторные, психиатрические, физические и сексуальные симптомы) при приеме экстракта CR	+
Опросник климактерических жалоб, шкала депрессии Гамильтона, УЗИ МЖ, тонус мочевого пузыря	При терапии CR BNO 1055 значительно уменьшались психосоматические жалобы и повышался тонус мочевого пузыря. Никаких изменений в МЖ	+
Индекс менопаузы, абдоминальное ожирение, уровень липидов	Снижение психосоматических жалоб и уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и глюкозы натощак. Повышенный уровень липопротеинов высокой плотности	+

### ДЕЙСТВИЕ CR НА ПРИЛИВЫ

У всех млекопитающих в репродуктивном периоде, которые изучались до настоящего момента, регулярно происходят импульсные выбросы гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), которые стимулируют гипофиз к нормальному пульсирующему высвобождению ЛГ; это происходит при наличии нормально работающего гипоталамического генератора импульсов ГнРГ. При отсутствии эстрогенов, то есть у женщин в постменопаузе или у крыс после овариоэктомии, генератор импульсов ГнРГ чрезмерно активен, что приводит к высоким уровням ЛГ в сыворотке и, следовательно, к значительно более высоким значениям гонадотропина в сыворотке по сравнению со здоровыми женщинами или пациентками, получающими терапию эстрогенами. В перименопаузальном периоде многие женщины испытывают климактерические симптомы, среди которых приливы наиболее неприятны. Возникновение приливов значительно коррелирует с поступлением в кровь ЛГ [57], которое является результатом фазовой и синхронной гиперактивации гипоталамических нейронов ГнРГ. Это вызывает пульсирующее высвобождение ГнРГ в портальные сосуды, которые соединяют гипоталамус с передним гипофизом. Гиперактивность генератора импульсов ГнРГ обусловлена разрегулированным высвобождением нейромедиаторов. Регулируемое эстрогеном, координированное высвобождение серотонина, γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и катехоламинов (дофамин, норадреналин) в гипоталамусе имеет решающее значение для возникновения пульсирующего высвобождения ЛГ. Овариоэктомия у крыс приводит к

типичному пульсирующему высвобождению ЛГ (рис. 7 А, Б), также наблюдаемом у женщин в постменопаузе, тогда как эстрадиол его ингибирует [58].

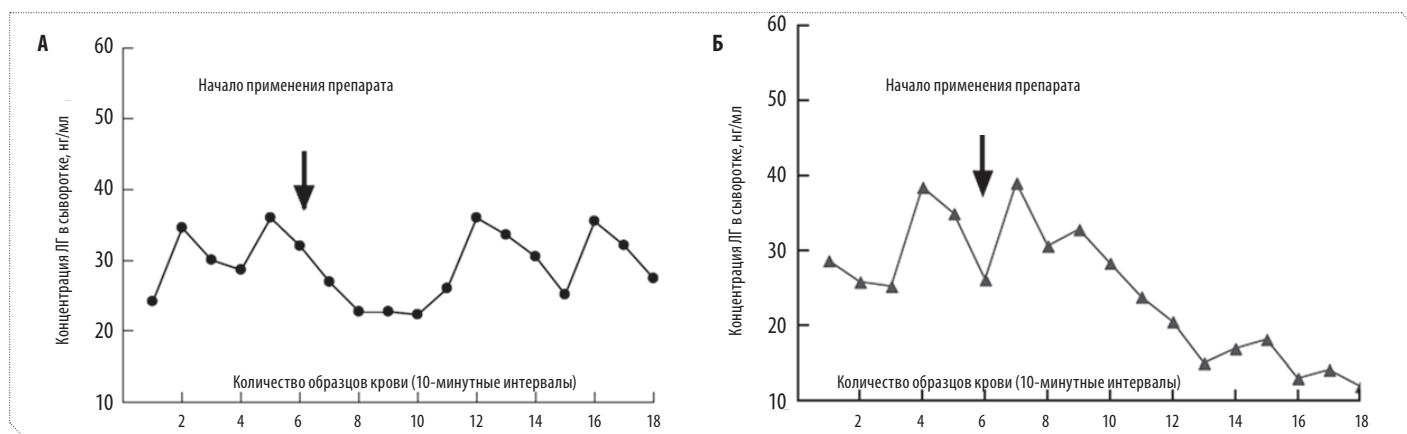
Недавно мы исследовали содержание веществ, которые связывают рецепторы нейромедиаторов, известные своим участием в генерации приливов, в экстракте BNO 1055 CR (Вуттке и Зайдлова-Вуттке, неопубликованные материалы). Было продемонстрировано, что BNO 1055 содержит вещества, которые связываются с рецепторами дофамина, норадреналина и серотонина (5-гидрокситриптамин), выделенными из мозга крыс (рис. 8 А-В). Серотонинергическое вещество, скорее всего, представляет собой 5-метилсеротонин, присутствие которого уже было продемонстрировано в экстракте CR [59].

В дополнение к дофаминергическим, норадренергическим и серотонинергическим веществам водно-этанольный экстракт BNO 1055 CR содержит ГАМК-ергические соединения. Клинически ГАМК-ергические препараты, такие как габапентин, и серотонинергические соединения, такие как флуоксетин, ингибитор обратного захвата 5-гидрокситриптамин, способны снижать интенсивность приливов [60]. Было показано, что несколько тритерпенов, выделенных из BNO 1055, связываются с ГАМК-рецепторами [61], поэтому вещества с нейромедиатороподобными свойствами, присутствующие в экстрактах CR, могут быть по меньшей мере частично ответственными за эффективность экстрактов CR для предотвращения климактерических жалоб. В

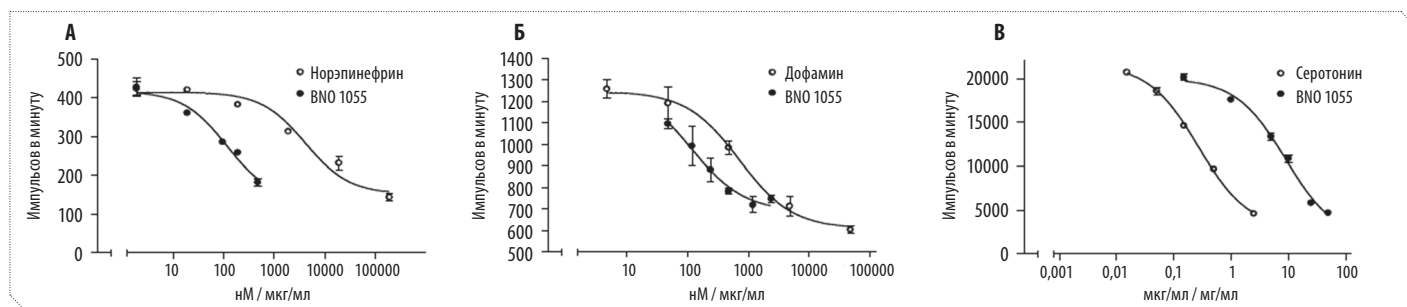
отсутствие эстрогенов или в условиях заблокированных рецепторов к эстрогену, как и при терапии тамоксифеном, высвобождение этих возбуждающих и ингибирующих нейротрансмиттеров, по-видимому, преувеличено, и они воздействуют на термо- и кардиорегуляторные гипоталамические нейроны, что приводит к приступам приливов и тахикардии у многих женщин в климактерическом периоде (рис. 9 А, Б).

В рамках 6-месячного клинического исследования при участии 120 пациенток в климаксе, сравнивающего ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин с водно-этанольным экстрактом CR (120 пациенток, 6 месяцев), экстракт CR уменьшал 85% климактерических жалоб по результатам оценки согласно менопаузальному индексу Куппермана, по сравнению с 62% в группе флуоксетина; с другой стороны флуоксетин, как и ожидалось, был более эффективен в снижении симптомов депрессии [46].

Ингибирование обратного захвата серотонина нейронами увеличивает доступность этого нейротрансмиттера в синаптических щелях. Смешанные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (которые увеличивают доступность 5-гидрокситриптамина и норэпинефрина), а также клонидин (агонист  $\alpha_2$ -рецепторов норэпинефрина), оказались эффективными в снижении климактерических жалоб [62]: CR-производный серотониновый аналог 5-метилсеротонин, вероятно, участвует в уменьшении климактерических жалоб, даже если количество 5-метилсерото-

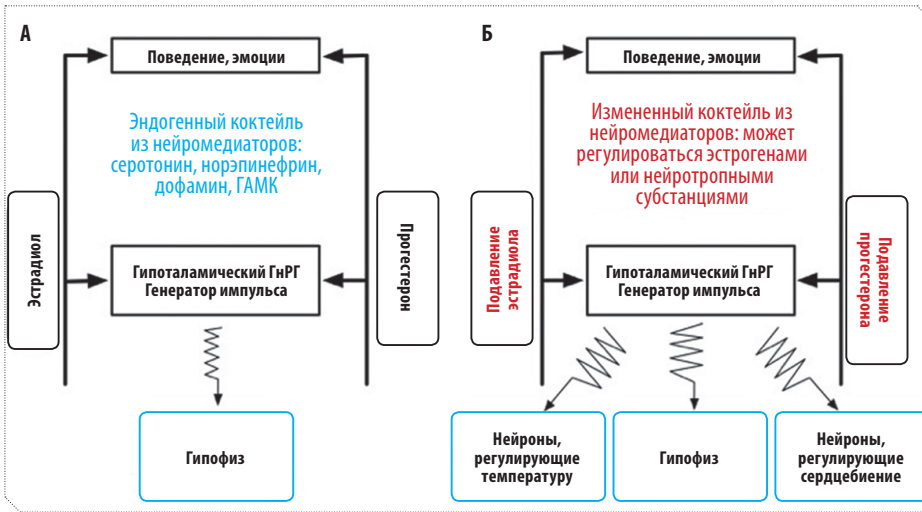


**Рисунок 7. Выделение ЛГ у крыс после овариоэктомии: контроль, применение 2% кремофора (А); овх крысы, применение 3,5 мкг эстрадиола внутривенно (Б)**  
Пульсирующее высвобождение ЛГ гипофизом происходит с той же частотой, что и подкожно измеренные импульсы температуры (приливы). Это свидетельствует об общем гипоталамическом механизме, который генерирует приливы и импульсы ЛГ (А). Пульсирующее высвобождение ЛГ в значительной степени ингибируется инъекцией эстрадиола (Б).



**Рисунок 8. Кривые смещения концентраций экстракта BNO 1055 CR и контрольных соединений норэпинефрин (А); дофамин (Б); серотонин (5-гидрокситриптамин) (В) при исследовании связывания рецепторов**

Рецепторные препараты происходят из мозговой ткани крысы. Радиоактивно помеченные дофамин, норэпинефрин и 5-гидрокситриптамин связываются с их соответствующими рецепторами, а вещества с аффинностью к соответствующему рецептору вытесняют радиоактивно помеченный нейротрансмиттер. Это указывает на содержание в экстракте BNO 1055 CR норэпинефрин-, дофамин- и 5-гидрокситриптамин-миметиков



**Рисунок 9. Функциональная пиктограмма генератора импульсов ГнРГ, приливов и нейромедиаторов:** (А) Особи с нормально функционирующими яичниками, например, женщины в пременопаузе или здоровые грызуны; (Б) особи с дефицитом эстрогена – женщины в постменопаузе или грызуны после овариэктомии. При наличии функциональных яичников коктейль стимулирующих и ингибирующих нейромедиаторов в гипоталамусе (таких как серотонин, норэпинефрин, дофамин и ГАМК) вызывает регулярную фазную и синхронную активацию ГнРГ-вырабатывающих нейронов, что приводит к нормальному пульсирующему высвобождению ГнРГ в порталные сосуды, соединяющие гипоталамус с передним гипофизом. Эта пульсирующая схема важна для нормальной чувствительности ГнРГ-рецепторов клеток, вырабатывающих ЛГ, и фолликулостимулирующего гормона, и, следовательно, для нормального репродуктивного здоровья. Отсутствие выработки яичниками стероидов вызывает дисбаланс нейромедиаторов, нейроны ГнРГ перевозбуждаются, что приводит к высоким импульсам ГнРГ и, следовательно, к высоким уровням ЛГ и фолликулостимулирующего гормона в крови. В этих условиях дисрегулируемые нейромедиаторы влияют на температуру и сердечно-сосудистые нейроны, вызывая приливы и тахикардию.

нина самого по себе, присутствующего в ежедневной рекомендуемой дозе CR, может быть недостаточным для уменьшения приливов. Эффективность экстрактов CR в уменьшении климактерических жалоб, скорее всего, является результатом синергического эффекта всех нейромедиаторно-миметических соединений, таких как структурно идентифицированные серотонинергические и ГАМК-ергические вещества [59, 61], а также еще неидентифицированные соединения, связывающиеся с рецепторами дофамина и норадреналина.

**Частые нежелательные явления, связанные с экстрактами CR**

В нескольких ПКИ оценивались частые (наиболее распространенные) нежелательные явления терапии двумя ведущими брендами препарата CR, которые приведены в таблице 2 [38]. Все нежелательные явления, независимо от причины, перечислены

**Таблица 2. Частота развития нежелательных явлений в отдельных исследованиях по классам систем органов (в соответствии с международным словарем нежелательных реакций MedDRA), абс. ч. (%)**

Класс системы органов	Частота развития по группам лечения						
	KLI-DF-1 2001				BI 563.2		
	Климадинон 40 мг (n = 30)	CR BNO 1055 150 мг (n = 33)	CR BNO 1055 300 мг (n = 31)	КЭ 0,625 мг (n = 34)	Плацебо (n = 33)	Менофем/ климадинон 40 мг (n = 152)	Плацебо (n = 159)
Пациенты с нежелательными явлениями	12 (40,0)	12 (36,4)	13 (41,9)	13 (38,2)	12 (36,4)	16 (10,5)	17 (10,7)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы							1 (0,6)
Нарушения со стороны сердца							
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	1 (3,3)				1 (3,0)		
Нарушения со стороны органа зрения		1 (3,0)					
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		2 (6,1)		4 (11,8)		2 (1,3)	2 (1,3)
Общие расстройства и нарушения в месте введения						1 (0,7)	1 (0,6)
Нарушения со стороны иммунной системы							2 (1,3)
Инфекционные и паразитарные заболевания	2 (6,7)	3 (9,1)	1 (3,2)	6 (17,6)		5 (3,3)	4 (2,5)
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	2 (6,7)					1 (0,7)	
Отклонения в результатах лабораторных анализов		4 (12,1)	3 (9,7)	1 (2,9)		1 (0,7)	2 (1,3)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	1 (3,3)	2 (6,1)			1 (3,0)	4 (2,6)	5 (3,1)
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани		1 (3,0)	1 (3,2)		2 (6,1)	1 (0,7)	2 (1,3)
Нарушения со стороны нервной системы	1 (3,3)	1 (3,0)				1 (0,7)	1 (0,6)
Нарушения психики		1 (3,0)					
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей							
Нарушения со стороны половых органов и МЖ	9 (30,0)	11 (33,3)	12 (38,7)	12 (35,3)	13 (39,4)	1 (0,7)	1 (0,6)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	1 (3,3)				1 (3,0)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				1 (2,9)	1 (3,0)		
Хирургические и терапевтические процедуры						1 (0,7)	
Нарушения со стороны сосудов	1 (3,3)						1 (0,6)



**Таблица 3. Наиболее частые (распространенные) нежелательные явления по классам систем органов в соответствии с MedDRA, абс. ч. (%) [41]**

Класс системы органов	Ремифемин 40 мг (n = 153)	Плацебо (n = 151)	Всего (n = 304)
Инфекционные и паразитарные заболевания	13	19	32 (10,5)
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	15	10	25 (8,2)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	8	7	15 (4,9)
Отклонения в результатах лабораторных анализов	6	5	11 (0,4)
Нарушения со стороны нервной системы	4	5	9 (3,0)
Нарушения со стороны половых органов и МЖ	4	4	8 (2,6)
Нарушения психики	2	5	7 (2,3)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	3	3	6 (2,0)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	1	1	2 (0,7)
Нарушения со стороны сердца	2		2 (0,7)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	1	1	2 (0,7)
Нарушения со стороны сосудов	1	1	2 (0,7)
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	2		2 (0,7)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	2		2 (0,7)
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		1	1 (0,3)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1		1 (0,3)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		1	1 (0,3)

для трех исследований в соответствии с частотой встречаемости.

За исключением возможного влияния на метаболизм липидов, которое до сих пор не может быть окончательно исключено, для препаратов CR не было обнаружено распространенных (частых) нежелательных явлений.

Несколько лет назад были опубликованы отчеты о клинических случаях, свидетельствующие о возможном гепатотоксическом эффекте препаратов CR. По этой причине была созвана экспертная комиссия Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration) США, и 22 ноября 2004 г. состоялся семинар по безопасности клопогона кистевидного в клинических исследованиях при участии Национального центра дополнительной и альтернативной медицины (National Center for Complementary and Alternative Medicine), Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health) США, Управления по пищевым добавкам (Office of Dietary Supplements), Национальных институтов

здравоохранения Бетесды, штат Мэриленд (National Institutes of Health Bethesda). На основе обширного обсуждения указанных зарегистрированных случаев экспертная группа пришла к выводу, что экстракты CR вряд ли обладают гепатотоксичностью. После публикации этого экспертного заключения и оценки 30 сообщений о гепатотоксичности клопогона кистевидного специалисты пришли к выводу, что поражение печени точно или вероятно не было вызвано препаратами. Тем не менее, Экспертная комиссия по пищевым добавкам (Dietary Supplement Information Expert Committee) на основании этих данных определила, что препараты клопогона кистевидного должны маркироваться с включением предостерегающего информирования [63]. Однако несколько последующих обзоров подтвердили безопасность препаратов CR [64, 65]. Недавний мета-анализ 5 рандомизированных, двойных слепых и контролируемых исследований показал, что ни одно из этих исследований не выявило нежелательного воздействия экстрактов CR на функцию печени [66].

## ВЫВОД

Экстракты CR традиционно применяются для облегчения климактерических жалоб; этот эффект был продемонстрирован в ряде двойных слепых ПКИ. Однако низкие или промежуточные дозы более эффективны, чем высокие. Экстракты CR не содержат эстрогенных соединений: они проявляют свою эффективность с помощью механизмов, связанных с наличием дофаминергических, норадренергических, серотонинергических и ГАМК-ергических действующих веществ, но от них нельзя ожидать эстрогенной активности.

### Конфликт интересов

Вольфганг Вуттке и Дана Зайдлова-Вуттке заявляют, что конфликт интересов между ними отсутствует.

### Вклад авторов

Вольфганг Вуттке и Дана Зайдлова-Вуттке были консультантами в компании «Бионорика SE», Германия. Они провели систематический обзор литературы и составили первую версию рукописи. Оба автора прочли и одобрили настоящий вариант рукописи. Авторы выражают благодарность г-ну Петрини за помощь в языковых вопросах. □

*Оригинал статьи и список литературы можно найти по адресу:*  
<https://clinphytoscience.springeropen.com/articles/10.1186/s40816-015-0013-0>

### КЛОПОГОН КИСТЕВИДНИЙ (ЦИМИЦИФУГА ВЕТВИСТАЯ, *CIMICIFUGA RACEMOSA*) – НЕЭСТРОГЕННАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

**В. Вуттке**, Центр исследования гормонов и ожирения, г. Гёттинген, Германия

**Д. Зайдлова-Вуттке**, Центр исследования гормонов и ожирения, г. Гёттинген, Германия

Заместительная гормональная терапия по-прежнему является популярным и наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и профилактики потери костной массы в постменопаузе, но не без риска. Это заставило многих женщин климактерического возраста искать альтернативы, главным образом – натуральные продукты. Однако фитоэстрогены, содержащие препараты сои или красного клевера, при приеме в рекомендуемых суточных дозах оказались неэффективными для сокращения количества климактерических жалоб и предотвращения остеопороза. С другой стороны, препараты *Cimicifuga racemosa* (CR) продемонстрировали облегчение климактерического дистресса.

Экстракты CR традиционно применяются для облегчения климактерических жалоб; этот эффект был продемонстрирован в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Однако низкие или промежуточные дозы более эффективны, чем высокие. Экстракты CR не содержат эстрогенных соединений: они проявляют свою эффективность с помощью механизмов, связанных с наличием дофаминергических, норадренергических, серотонинергических и ГАМК-ергических действующих веществ, но от них нельзя ожидать эстрогенной активности.

Существует широко распространенное, но ложное мнение о том, что эффективность препаратов CR связана с присутствием фитоэстрогенов в растении. Этот обзор направлен на обобщение имеющихся доказательств исследований *in vitro* и *in vivo*, свидетельствующих о том, что соединения в экстрактах CR не связываются с рецепторами к эстрогенам и, таким образом, не оказывают эстрогенного эффекта на матку и молочные железы, как показано *in vivo* в экспериментах на крысах после овариэктомии и клинически у женщин в постменопаузе. Исследования на крысах после овариэктомии и у женщин, страдающих от климактерических явлений, показали, что вещества, обладающие действием, подобным действию нейромедиаторов, оказывают благоприятное воздействие на постменопаузальные симптомы, такие как приливы. Некоторые из этих соединений, такие как тритерпены с ГАМК-ергической активностью и аналог серотонина, присутствуют и идентифицированы в экстрактах CR. Авторы пришли к выводу, что эти действия, скорее всего, объясняют благоприятное воздействие экстрактов CR на климактерические проявления.

**Ключевые слова:** клопогон кистевидный, цимицифуга ветвистая, *Cimicifuga racemosa*, заместительная гормональная терапия, климактерические жалобы, менопауза, неэстрогенные эффекты.

### КЛОПОГОН ГРОНОВИДНИЙ (ЦИМИЦИФУГА ГІЛЛЯСТА, *CIMICIFUGA RACEMOSA*) – НЕЭСТРОГЕННА АЛЬТЕРНАТИВА ЗАМІСНІЙ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

**В. Вуттке**, Центр дослідження гормонів та ожиріння, м. Геттінген, Німеччина

**Д. Зайдлова-Вуттке**, Центр дослідження гормонів та ожиріння, м. Геттінген, Німеччина

Замісна гормональна терапія, як і раніше, є популярним і найбільш ефективним методом лікування вазомоторних симптомів і профілактики втрати кісткової маси в постменопаузі, але не без ризику. Це змусило багатьох жінок клімактеричного віку шукати альтернативи, головним чином – натуральні продукти. Однак фітоестрогени, що містять препарати сої або червоної конюшини, при прийомі в рекомендованих добових дозах виявилися неефективними для скорочення кількості клімактеричних скарг і запобігання остеопорозу. З іншого боку, препарати *Cimicifuga racemosa* (CR) продемонстрували полегшення клімактеричного дистресу.

Екстракти CR традиційно застосовуються для полегшення клімактеричних скарг; цей ефект був продемонстрований низкою подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень. Однак низькі або проміжні дози більш ефективні, ніж високі. Екстракты CR не містять естрогенних з'єднань: вони виявляють свою ефективність за допомогою механізмів, пов'язаних із наявністю дофамінергічних, норадренергічних, серотонінергічних і ГАМК-ергічних діючих речовин, але від них не можна очікувати естрогенної активності.

Існує дуже поширена, але помилкова думка про те, що ефективність препаратів CR пов'язана з присутністю фітоестрогенів в рослині. Цей огляд спрямований на узагальнення наявних доказів досліджень *in vitro* та *in vivo*, які свідчать про те, що з'єднання в екстрактах CR не зв'язуються з рецепторами до естрогенів і, таким чином, не чинять естрогенного впливу на матку і молочні залози, як показано *in vivo* в експериментах на щурах після овариоектомії та клінічно в жінок у постменопаузі. Дослідження на щурах після овариоектомії та в жінок, які страждають через клімактеричні явища, показали, що речовини, які володіють дією, подібною до дії нейромедіаторів, сприятливо впливають на постменопаузальні симптоми, такі як приливи. Деякі з цих сполук, такі як тритерпени з ГАМК-ергічною активністю та аналог серотоніну, присутні й ідентифіковані в екстрактах CR. Авторі дійшли висновку, що ці дії, швидше за все, пояснюють сприятливий вплив екстрактів CR на клімактеричні прояви.

**Ключові слова:** клопогон гронovidний, цимицифуга гілляста, *Cimicifuga racemosa*, замісна гормональна терапія, клімактеричні скарги, менопауза, неестрогенні ефекти.

### BLACK COHOSH (*CIMICIFUGA RACEMOSA*) IS A NON-ESTROGENIC ALTERNATIVE TO HORMONE REPLACEMENT THERAPY

**W. Wuttke**, Hormone and Obesity Center, Göttingen, Germany

**D. Seidlova-Wuttke**, Hormone and Obesity Center, Göttingen, Germany

Hormone replacement therapy is still a popular and most effective treatment for vasomotor symptoms and bone loss prevention in the postmenopause but it is not without risks. This has driven many climacteric women to seek for alternatives, chiefly natural products. Phytoestrogens containing soy or red clover preparations, however, when taken at the recommended daily doses, proved to be ineffective to ameliorate climacteric complaints and to prevent osteoporosis. *Cimicifuga racemosa* (CR) preparations, on the other hand, have been shown to ease climacteric distress.

CR extracts are traditionally used to ease climacteric complaints and a number of double-blind placebo-controlled studies have demonstrated this effect. Low or intermediate doses, however, are more effective than high doses. CR extracts do not contain estrogenic compounds: they exert their efficacy through mechanisms linked to the presence of dopaminergic, noradrenergic, serotonergic and GABA-ergic acting substances, but no estrogenic activity can be expected.

There is a widespread, but false, belief that the efficacy of CR preparations is linked to the presence of phytoestrogens in the plant. This review aims at summarizing the available *in vitro* and *in vivo* evidence showing that compounds in CR extracts do not bind to oestrogen receptors and thus do not exert any estrogenic effects in the uterus and mammary gland, as shown *in vivo* in experiments on ovariectomized rats and clinically in postmenopausal women. Studies in ovariectomized rats and in women suffering from climacteric complaints have indicated that substances with neurotransmitter-like activities affect beneficially postmenopausal symptoms such as hot flushes. Some of these compounds, such as triterpenes with GABA-ergic activity and a serotonin analogue, are present and have been identified in the CR extracts. Authors conclude that these activities explain most likely the beneficial effects of CR extracts on climacteric complaints.

**Keywords:** black cohosh, *Cimicifuga racemosa*, hormone replacement therapy, climacteric complaints, menopause, non-estrogenic effects.