

Poloskavész-kivonat: górcső alatt egy fitofarmakon

Bizonyítékokon alapuló hatásossági és biztonságossági tanulmányok

Levél a *Phytotec* postájából

BEVEZETÉS A változókori tünetek kezelésére szolgáló fitofarmakonok közül a poloskavész izopropanolos kivonatóval (iCR = izopropanolos *Cimicifuga Racemosa*) kapcsolatosan rendelkezünk a legtöbb vizsgálattal. A hatásosságára vonatkozó, bizonyítékokon alapuló tanulmányok mellett, a legújabb klinikai vizsgálat a készítmény biztonságosságát is igazolta. Eszerint, az iCR hatóanyaggal történő kezelés nem okoz változást az emlőszövet mammográfiával látható tömörségében, és nem fokozza az emlőszövet sejtszaporodását sem. A kivonat még tamoxifen-kezelésben részesülő emlőrákos betegek vegetatív tüneteit is enyhítette anélkül, hogy csökkentette volna a tamoxifen sejtszaporodást gátló hatását. Ezt, és még további jó néhány, a poloskavész-kezeléssel kapcsolatos tanulmányt hoztak nyilvánosságra a Német Menopauza Társaság 2005. évi kongresszusán Münsterben.

Bo von Schoultz (Karolinska Institut, Stockholm, Svédország) saját, mammográfiával és vékonytü-sejtmintával folytatott vizsgálataik alapján az iCR-kivonatot biztonságos kezelési lehetőségnek tartja. Véleménye szerint, semmi nem szól az ellen, hogy a hatóanyagot emlőrákos betegek változókori tüneteinek kezelésére is alkalmazzák. Ilyen esetekben, *Jens Blohmer* (Berlin) a készítményt elsőként választandó kezelésként rangsorolja. A kivonat akkor a leghatásosabb, ha a kezelést a tünetek jelentkezése után minél hamarabb elkezdjük (1).

Berlinben, egy pszichiátriai osztállyal együttműködésben folytatott placebo-ellenőrzött vizsgálatban továbbá még az is igazolódott, hogy azon betegeknél, akik változókori vegetatív tünetek mellett kifejezett pszichés panaszoktól is szenvednek, határozottan előnyös az állandó összetételű poloskavész-orbáncfű kivonatok alkalmazása. A kezelés elviselése valamennyi vizsgálatban a placebohoz hasonlóan bizonyult, a laboratóriumi értékek – közöttük a májenzimek – számottevően nem változtak.

KORAI KEZELÉS: LEGKEDVEZŐBB HATÁS A poloskavész-kivonatot (*Actea* – korábban *Cimicifugaracemosa*) az 1950-es évek

Levelezési cím:

Dr. Csikós Julianna
Phytotec Hungária
1026 Budapest, Lotz Károly u. 3.
Távbeszélő: (36-1) 392-0385
E-posta: info@phytotec.hu

vége óta alkalmazzák a változókori panaszok kezelésére. Számos tanulmányt folytattak velük, hatásosságukkal és biztonságosságukkal kapcsolatban több mint 8000 asszony klinikai vizsgálatának adatai állnak rendelkezésünkre.

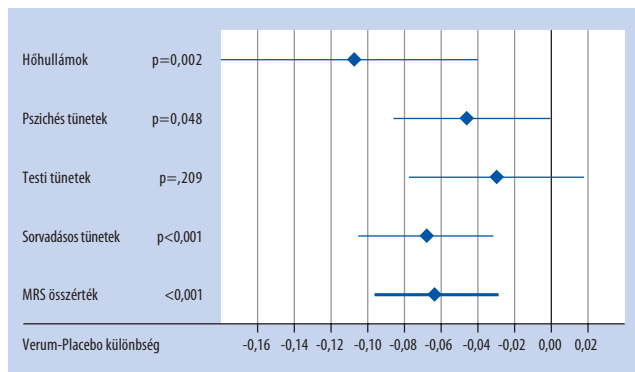
Egy új, véletlen besorolásos, placebo-ellenőrzött, kettősvak tanulmány igazolja a poloskavész izopropanolos kivonatának hatásosságát (2). 304, főként vegetatív tünetektől szenvedő, 53 év feletti nőt kezeltek 3 hónapon át napi 40 mg poloskavész-kivonattal vagy placeboval. A hatásosság megítéléséhez 286 vizsgálati alany (94%) adatait sikerült kiértékelni. Az érvényesített Menopause Rating Scale (MRS) értékeinek csökkenése alapján, a kivonat hatásosabbnak bizonyult a placebonál. A hatás kifejezettebb volt azoknál, akik a kezelést röviddel a tünetek megjelenése után kezdték el ($p = 0,014$), illetve azoknál, akiknél a folliculus stimuláló hormon (FSH) szérumban mért értékei még nem emelkedtek meg jelentősen ($p = 0,011$).

LEGHATÁSOSABB KEZELÉS – EGY ÉVNÉL NEM RÉGEBBI PANASZOK

A kezelés azoknál volt a legeredményesebb, akiknél a panaszok legfeljebb 1 éve álltak fenn, és FSH-értékeik nem haladták meg a 20 IU/l-t. Három évnél régebbi tünetek vagy 40 IU/l-nél magasabb FSH-értékek esetén a hőhullámok és a szövetsorvadásos tünetek jelentős csökkenését lehetett ugyan kimutatni, a pszichés panaszok javulása azonban kevésbé volt kifejezett. A placebohoz viszonyított különbség a változókori tünetek fennállásának időtartama függvényében 0,03-0,05 volt a MRS összértékét tekintve. Összehasonlításként a szerzők egy hormonpótló kezeléssel folytatott tanulmány 0,036 értékponthoz eredményét említik (3). A kivonat klinikai hatásának csúcspontját a „Hőhullámok” alcsoport értékeiben érte el (1. ábra).

Az asszonyok a készítménnyel folytatott kezelést jól tűrték; a ritkán előfordult mellékhatások csupán enyhék és átmenetiek, összességükben a placeboéhoz hasonlóak voltak. A vér szokványos laboratóriumi vizsgálata keretében a legfontosabb májenzimeket is meghatározták. Klinikai szempontból lényeges eltéréseket nem tapasztaltak.

SEGÍT A KOMBINÁCIÓ, HA A LÉLEK SZENVED Amikor a változókori vegetatív tünetekhez kifejezett pszichés panaszok társulnak, hathatós segítség lehet a poloskavész és az orbáncfű kivonatának állandó összetételű kombinációja. Az együttes kezelés hatá-

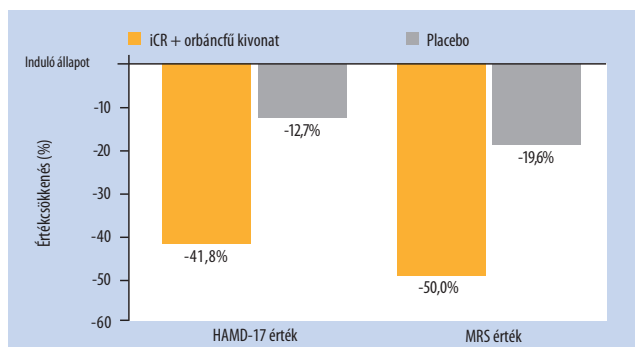


1. ábra. Az iCR-kivonat placebo-hatással tisztított hatásossága a változásokor korai szakában lévő nők MRS-I értékei alapján (Osmers és munkatársai, 2005)

sosságát véletlen besorolásos, összehasonlító vizsgálat igazolja: a Remifemin® plus hatása a placeboét jelentősen felülmúlja – jelentette ki *Jens Blohmer* (Berlin).

Egy kettős tanulóban 301 változásokor körüli nőt kezeltek ezzel a kettős összetételű fitofarmakonnal vagy placeboval. Az első négy hétben napi 4, majd ezt követően két hónapig napi 2 filmtablettát adtak. Az MRS összértéke mindkét csoportban határozottan csökkent (2. ábra). A gyógyszercsoportban a panaszok 16 hetes kezelés utáni 50%-os (0,46-ról 0,23-ra) csökkenése jelentősen ($p < 0,001$) felülmúlta a placebo csoport 19,6%-os mértékű (0,46-ról 0,38-ra) visszaesését. A pszichés panaszok ugyancsak mindkét csoportban számottevően mérséklődtek: a Hamilton Depression Scale 17 (HAMD-17) pontértéke a gyógyszerkezelés hatására 41,8%-os (19-ről 11 pontra) csökkenést eredményezett, szemben a placebo csoport mindössze 12,7%-os ($p < 0,001$) csökkenésével (2. ábra).

Blohmer beszámolója szerint sem a mellékhatások tekintetében, sem a laboratóriumi leletekben vagy a kezelés elviselésében nem tapasztaltak számottevő különbséget. „A kettős készítmény olyan betegek számára jelent választási lehetőséget, akik a hormonpótló, illetve az antidepresszáns kezeléstől tartózkodni kívánnak” – foglalta össze *Blohmer*, aki ugyanakkor felhívta arra is a figyelmet, hogy klinikailag nyilvánvaló depresszió esetén a beteget mindenképpen célszerű lélekgyógyászhoz irányítani.



2. ábra. A pszichés tünetek csökkenése iCR + orbáncfű kivonat állandó kombinációja illetve placebo kezelés mellett

tani. Daganatgyógyászként, *dr. Blohmer* változásokor tüneteiktől szenvedő emlőrákos betegeket – a Karolinska Intézet biztonságossági tanulmányának eredményeire támaszkodva – poloskavész-kivonattal szokta kezelni.

CÉLZOTT ALKALMAZÁS – ÖNÁLLÓ VAGY KOMBINÁLT KÉSZÍTMÉNY

A kétfajta készítmény (iCR, illetve az iCR és orbáncfű állandó összetételű keveréke) nőgyógyászati gyakorlatban való alkalmazására egy *Volker Briese* (Rostock) vezetésével folytatott, előzetes hatásvizsgálat mutat rá. A szerzők 6141 beteget kezeltek 6 hónapon át úgy, hogy a betegek fele-fele arányban kaptak egy vagy két hatóanyagot. Kifejezett pszichés panaszok (MRS-I) esetén a kezelés teljes tartama alatt az összetett készítményt alkalmazták. A kezelés kezdetekor, valamint 3 és 6 hónap után a MRS-I 4 alosztályából kiragadott 10 tünet értékelésével hasonlították össze a két különböző készítmény hatásosságát. Ezen érvényesített mérce mellett vizsgálták még a kétfajta készítménynek az egyes alcsoportokban – hőhullámok, pszichés panaszok – kifejtett hatását is. Alkalmazták még egy további érvényesített mérőeszközt, a CGI2 (Clinical Global Impression) -fokbeosztást, a klinikai összkép meghatározására. A betegek átlagéletkora 52 év volt, átlagosan 2,5 éve szenvedtek változásokor tüneteiktől; több mint 1/4-ük (27%) részesült korábban hormonkezelésben, csaknem 1/10-ük pedig valamilyen növényi készítményt használt.

LEHETSÉGES HATÁSMÓDOK

A pontos hatásmechanizmust még nem sikerült megfejtetni. A SERM (szelektív ösztrogén receptor modulátor) tulajdonságra utaló jelek mellett, különböző emberi központi idegrendszeri neurotranszmitter rendszereken folytatott vizsgálatok eredményei alapján szerotonin-, illetve dopamin-receptorokhoz való kötődés is valószínűsíthető. Ezek a neurotranszmitterek szorosan kapcsolódnak a központi idegrendszer területeihez, melyek a hőszabályozásért, valamint a depresszió/szorongás kialakulásáért felelősek (Zierau és mtsai, 2002; Winterhoff és mtsai, 2003).

Már 3 hónap után jelentős csökkenést lehetett elkönyvelni az MRS mind a négy alcsoportjában, csakúgy, mint a CGI2-ben. A hatás a 3. és 6. hónap között állandó maradt. Mindkét készítmény mellett a kezelésben résztvevő asszonyok több mint 90%-ánál lehetett javulást kimutatni. Az alosztályok értékelése megfelelt az előzetes elvárásoknak: az erőteljesebb pszichés panaszoktól – idegesség, ingerlékenység, depressziós hangulat, teljesítmény, és emlékezetcsökkenés – szenvedő nők csoportjában már az első három hónap után jelentősen jobb eredményt lehetett elkönyvelni a kettős hatóanyaggal történő kezelés mellett ($p < 0,0001$). A kezelőorvosok 93%-a szerint az asszonyok mindkét készítményt egyaránt „jó”, „nagyon jól” túrték. Nem várt esemény csak ritkán fordult elő, és enyhe volt. Ezek között szerepelnek az esetek 0,16%-ban előfordult, a gyógyszer szedésével valószínűleg összefüggésbe hozható mellékhatások is.

Összességében elmondható, hogy a készítményekkel a változásokor tüneteinek többségét hatásosan megszüntethetjük; az egy gyógyszeres készítményeket elsősorban a neurovegetatív tüne-

tek, mint pl. hőhullámok és alvászavarok kezelésére alkalmazhatjuk eredményesen, a meghatározott összetételű keverékről pedig beigazolódott, hogy a járulékos pszichés panaszok kezelésében hatásosabb.

MAMMOGRÁFIÁVAL, SZÖVETMINTAVÉTELLEL IGAZOLT BIZTONSÁGOSSÁG

A hormonkezeléssel kapcsolatos tanulmányok eredményei által elbizonytalanodott változókorú nők közül egyre többen fejezik ki igényüket valamilyen gyógynövényi kezelés iránt. A poloskavész izopropanolos kivonatáról már rendelkezünk olyan mammoográfiai és vékonytű-mintavételes klinikai adatokkal, amelyek az előre vonatkozó biztonságosságát támasztják alá. A tanulmányban résztvevő 74 változókorú nő tüneteinek kezelésére iCR-kivonatot kapott (Remifemin® tableta, 2 x 20 mg poloskavész-kivonat naponta) 6 hónapon át. A készítmény biztonságosságának vizsgálatára az emlő mammoográfiai sűrűségének mérését, valamint a vékonytű-mintavétellel nyert szövet immunhisztológiai értékelését alkalmazták, és – mint azt Prof. Bo von Schoultz ismertette – a méhnyálkahártya vastagságát is mérték ultrahangvizsgálattal. A tanulmányba bevont személyek közül 65 nőnél tudták valamennyi fő vizsgálatot – a kezelés megkezdése előtt és a 6 hónapos kezelés végén – elvégezni. A szövettani metszetek, valamint mammoográfiai képek értékelését több, független szakértő is elvégezte, mégpedig „vakon”, azaz előttük a vizsgálat tárgyának eredete rejtve maradt.

A 6 hónapos kezelés alatt sem a sejtszaporodás üteme, sem a mammoográfiai sűrűség nem fokozódott. Mindkettő az emlőrák független kockázati tényezőjének tekintendő. A mammoográfiai vizsgálatok során (Wolfe kritériumok, illetve a sűrűség százalékra alapozott 5 csoportos besorolás szerint) egyetlen esetben sem lehetett az emlőkben sűrűségfokozódást kimutatni – mondta Prof. von Schoultz. Ezzel szemben, kombinált hormonpótló kezelés mellett a vizsgált személyek közel felénél lehetett sűrűségfokozódást tapasztalni, már néhány héttel a kezelés megkezdése után.

A vékonytűvel vett mintákban az emlőhámsejtek esetlegesen felgyorsult osztódásának mennyiségi meghatározását a Ki-67 sejtszaporodás-jelzővel vizsgálták. Ezekben a mintákban a Ki-67-tel jelzett sejtek aránya nem nőtt meg.

IN VITRO: NINCS FOKOZOTT EMLŐRÁK SEJTSZAPORODÁS

MCF-7 sejtekre kifejlesztett modellben – mely egy ösztrogéntől függően szaporodó emberi emlőrák-sejtsor – radioaktívan jelzett timidin beépülés mérésével vizsgálták a sejtszaporodás ütemét. A posztmenopauzális állapothoz hasonlóan, a tanulmányt ösztrogén hiányában folytatták; ezzel párhuzamosan a szaporodást egyidejű ösztradiol-, illetve tamoxifen-befolyás mellett is tanulmányozták.

Ösztrogén-hiányos körülmények között a szója-, valamint vörös here tartalmú készítmények fokozták az emlőrák sejtek szaporodását, és gyengítették a tamoxifen hatását. Nem így a poloskavész-kivonat, mely a tamoxifen sejtszaporodást gátló hatását még inkább fokozta is (Bodinet C-Freudenstein J, Menopause 2004;11 (3): 151-60).

„Az elmondottak alapján a természetes változáskori panaszok Remifemin®-nel történő kezelése biztonságosnak tekinthető. Nincs arra utaló jel, hogy a készítmény ezeknél az asszonyoknál az emlőszövet sejteinek szaporodását fokozná.” – jelentette ki Prof. von Schoultz.

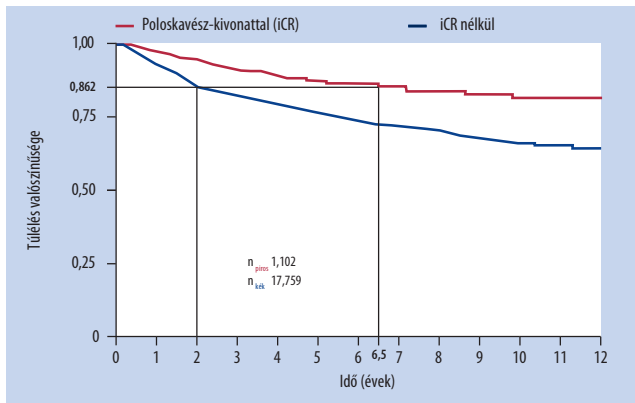
A tanulmány másodlagos végpontjaként a méhnyálkahártyára kifejtett hatást vizsgálták. A vastagság – amelyet ultrahang segítségével határoztak meg – a vizsgálat elején és végén is 2 mm volt, kevesebb mint 1 mm standard eltéréssel. Ez a megállapítás egy fontos újabb adat az iCR-kivonat méhnyálkahártya biztonságára vonatkozóan. Sejtmentavétel nem történt. Ahhoz, hogy a méhnyálkahártya biztonságát minden kétséget kizáróan kimondhassuk, von Schoultz professzor véleménye szerint hosszabb – legalább egy éves – időtartamú kezelésre lenne szükség. Összességében véve, ez a klinikai tanulmány az emlőszövet vonatkozásában a vizsgált gyógyszer biztonságossága mellett szól.

TÖBB MINT 18 000 ESET VISSZATEKINTŐ BIZTONSÁGOSSÁGI ELEMZÉSE

Az emlőrákos nők gyógyulási esélyei – az onkológia fejlődésének köszönhetően – napjainkban lényegesen jobbak, mint korábban. A kezelésekkal kapcsolatban azonban sokuknál alakulnak ki enyhítésre szoruló változókoros tünetek. Ilyen esetekben elsődleges a daganat kiújulása szempontjából biztonságos kezelés kiválasztása. Egy visszatekintő, körülírt népességi csoportra kiterjedő, 18 000 emlőrákos beteget felölelő tanulmány és egy, a freiburgi Tumorbíológiai Klinikán folytatott előrettekintő vizsgálat eredményeként a poloskavész-kivonatot tekinthetjük a legátfogóbban kutatott növényi készítménynek.

Az emlőrákos betegeknek legalább egyötöde a változókor előtt van. Náluk, a kezeléstől függően – legalábbis átmenetileg – petefészek-elégtelenség alakul ki. A saját hormonok szintjének hirtelen csökkenése egyeseknél jelentős tüneteket okoz. Még a változókoros betegeknek is előfordulhat, hogy ismételt szembe kell nézniük ezekkel a panaszokkal. A hormonpótló kezelés azonban teljességgel ellenjavallt.

Egy adatbankon alapuló, résznépességi tanulmányban a poloskavész izopropanolos kivonatot tartalmazó készítményt használó emlőrákos betegek kórlefolrásának adatait elemezték. Az elsődleges célkitűzés a kórismét követő daganatmentes túlélési idő volt. A vizsgálatból kizárták az áttétekkel járó elsődleges emlőrákos, illetve egyéb elsődleges daganatos eseteket, továbbá, a másfajta poloskavész-készítményt használó betegeket, valamint azokat, akinél a megfigyelés időtartama fél évnél rövidebb volt. Az összesítésbe 18 861 beteg adatai kerültek, akiket 1992 és 2003 között elsődleges emlőrák miatt kezeltek. Közülük az iCR-kivonatot szedő, összesen 1102 beteg képezte a vizsgálati csoportot, a többiek pedig az összehasonlító csoportot. Az átlagéletkor 61,4 év, a megfigyelés átlagos időtartama a vizsgálati csoportban 4,6 év, az összehasonlító csoportban pedig 3,6 év volt.

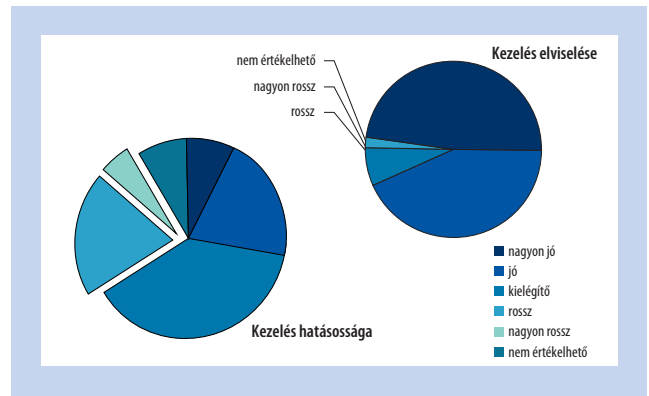


3. ábra. Visszatekintő elemzés: a változáskori panaszai miatt iCR-kezelésben részesült emlőrákos nők hosszabb ideig mentesültek a daganat kiújulásától (Henneicke-von Zepelin után)

A két betegcsoport közvetlen összehasonlítása – összességében, és az egyes korcsoportokban egyaránt – a vizsgálati csoport alacsonyabb daganatkiújulási arányát igazolja – foglalta össze *Hans-Heinrich Henneicke-von Zepelin* (Schaper&Brümmer). A betegség felismerése után két évvel az összehasonlító csoport 14%-ában újult ki a daganat, míg a vizsgálati csoportban hasonló arányú kiújulást csupán 6,5 év elteltével észleltek (HR: 0,83-95%, CI: 0,69-0,99;) (3. ábra). Számszerűsítve, a végső értékelésnél – amely magába foglalta a receptor-pozitív eseteket is – a vizsgálati csoport daganatkiújulási kockázata 17%-kal alacsonyabbnak bizonyult.

TAMOXIFEN-KEZELÉS MELLETT IS HATÁSOS A tamoxifennel kezelt emlőrákos betegek esetében a poloskavész-kivonat hatásosságára és alkalmasságára vonatkozó előretekintő vizsgálat adatai a freiburgi Tumorbiológiai Klinikáról származnak. Mint azt *Juliane Fischer* (Freiburg) mondta, ez a növényi hatóanyagú gyógyszer a tamoxifennel kezelt betegek változáskori panaszait már 4 hét után jelentősen mérsékli, jóllehet, ebben a betegcsoportban az eredménytelenül kezelték aránya elérheti a 20-30%-ot.

A hatásosság vizsgálatba 47 beteget vontak be, akiknek átlagéletkora 56 év volt. Valamennyi beteget műtötték, többségük sugár-, illetve hormonkezelést kapott, és a betegeknek valamivel több, mint a felét kiegészítő sejtmergező kezelésben is ré-



4. ábra. A hatásosság és a kezelés elviselés értékelése (Fischer után)

szesítették. Az iCR-kezelést átlagosan 4 hónappal a tamoxifen adása után kezelték be – négy esetben ekkor már áttétek voltak – és 6 hónapnál hosszabb időre tervezték. A MRS-II alapján a tünetek a „súlyos” besorolásba tartoztak.

A készítmény leghatásosabban a vegetatív tüneteket szüntette. A megfigyelés időtartama alatt a MRS-II-érték összességében és a testi-vegetatív, valamint a lelki tünetek alcsoport értékeit tekintve is jelentősen csökkent. A „válaszolók” aránya az első hónap után 68%, a kezelés végén pedig 70% volt. A kezelés elviselhetőségét a betegek 90%-a „jó”-nak, „nagyon jó”-nak ítélte (4. ábra). Összesen 22 esetben fordult elő mellékhatás, amely 4 esetben a kezelés abbahagyásához vezetett. A megfigyelés alatt daganat-kiújulás nem fordult elő.

Összegezve – mint a szerző az eredményeket értékelte – a tamoxifennel kezelt betegek válasza az iCR-kezelésre jónak mondható, még akkor is, ha valamelyest elmarad az ilyen kezelésben nem részesülőkétől.

IRODALOM

1. Osmers R, et al., *Obstet Gynecol* 2005;105:1074-83.
2. Osmers R, et al., 2005
3. Wuttke W et al., *Maturitas* 2003; 44 [Suppl]: 67-77