

Ginekološka ordinacija,* Klinika za ginekologiju i porodništvo KB Merkur,**
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu***

BOTANIČKA TERAPIJA U POSTMENOPAUI KAO DIO KOMPLEMENTARNE I ALTERNATIVNE MEDICINE

BOTANICAL THERAPY IN POSTMENOPAUSE AS A PART OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE

Ivan Fistonić, Srećko Ciglar,** Marina Fistonić,*** Ivan Škegro,*** Ana Maletić*****

Pregled

Ključne riječi: komplementarna i alternativna medicina, herbalni pripravci, menopauza

SAŽETAK. Istraživanja Svjetske zdravstvene organizacije procjenjuju da 65–80% svjetske populacije koristi tradicionalnu medicinu kao osnovni oblik zdravstvene intervencije. Uporaba herbalnih pripravaka, dominantna forma liječenja u zemljama u razvoju, u značajnom je porastu i u zemljama Zapada. Zajednica praktičara konvencionalne medicine ne pridaje komplementarnoj i alternativnoj medicini (KAM) veliko značenje zbog nedostatnih i ponekad metodološki neprihvatljivih studija. S druge strane, većina medicinara i zdravstvenih profesionalaca nije upoznata s kvalitetnim znanstvenim dokazima koji uistinu postoje. Zato je potrebno insistirati na prospektivnim, dobro dizajniranim istraživanjima koja će prikazati stupanj djelotvornosti i sigurnosti postupaka i terapija karakterističnih za KAM. Prikazan je pregled činjenica baziranih na znanstvenim istraživanjima biljaka ili biljnih ekstrakata koji se koriste u perimenopausalnoj medicini.

Review

Key words: complementary and alternative medicine, herbal medicine, menopause

SUMMARY. The World Health Organization estimates that 65–80% of the world's population use traditional medicine as their primary form of health care while about half of general population in developed countries uses complementary and alternative medicine (CAM). Many health professionals consider CAM as not serious according to non-adequate research, any compelling evidence base and methodological problems and biases. On the other hand, many physicians are uninformed about the quality of evidence that does exist. Assessment of safety and efficacy of herbal remedies is important issue in future research. Brief facts on the herbals used in postmenopausal medicine are presented and discussed.

Zabrinutost među korisnicama, ali i medicinskim profesionalcima nakon objave rezultata Women's Health Initiative (WHI),¹ Heart and Estrogen/Progestin Replacement studije (HERS)² i nedavne britanske Million Women studije³ izazvala je evidentan porast zanimanja za »prirodnom i sigurnom zamjenom za estrogen«. ⁴ Iako je hormonska terapija najučinkovitija za ublažavanje ili potpunu redukciju perimenopausalne simptomatologije, proturječeje vezano uz dugotrajnu uporabu hormonskih preparata promoviralo je interes za drugim terapijskim mogućnostima.⁵ Zabrinute žene, najčešće u tranziciji, iskušavaju često lako dostupne pripravke koji se kupuju bez preskripcije. Korijeni poleta u korištenju tih pripravaka, registriranih kao »prehrambeni dodaci«, leži najvjerojatnije u činjenici da samo 10–20% Azijki, u usporedbi sa 70–80% žena sa Zapada, pati od valova vrućine, incidenca nekih malignoma je niža u Azijki, itd.⁶ Popularna hipoteza koja objašnjava navedenu razliku proizlazi iz pretpostavke da izoflavoni soje, tradicionalnog dijela azijske prehrane, imaju značajan utjecaj na efekte hormonskih promjena u perimenopauzi.⁷

Što je komplementarna i alternativna medicina?

Nezaobilazna je procjena da čak oko polovice opće populacije u razvijenom dijelu svijeta koristi ili prakticira »komplementarnu i alternativnu medicinu«, KAM (*Complementary and Alternative Medicine, CAM*).⁸ KAM je

»heterogeni zbir terapijskih supstanci i tehnika baziranih na teoriji i sustavu razumijevanja koji nije u skladu sa zapadnim modelom medicinske znanosti i prakse«. ⁹ Zapravo su »komplementarno« i »alternativno« termini koji određeni terapijski pristup priključuju ili isključuju iz okvira znanstveno dokazanog medicinskog postupka. KAM je, u najmanjoj mjeri, nižeg statusa od prihvaćene konvencionalne medicine. Stav je to medicinskih profesionalaca koji pokazuju veliku zabrinutost zbog nedostatka kontrole kvalitete i opće regulative u botaničkoj industriji.¹⁰ Primjerice, znanstveno dokazani pozitivni efekti ekstrakata nekih biljaka neprimjerenom uporabom mogu polučiti suprotnost, s obzirom na široki spektar ponekad neadekvatnih doza koje se nude u slobodnoj prodaji.

Ekstremni kriticizam zaključuje da osobe koje koriste isključivo komplementarne i alternativne metode riskiraju posljedice zakašnjele dijagnoze ozbiljne bolesti zaobilazeći znanstveno dokazan medicinski postupak.¹¹

Prema Nacionalnom zavodu za zdravlje SAD-a (*The National Institute of Health, NIH*) postoji pet vrsta komplementarne i alternativne medicine: alternativni medicinski sustavi koji su evoluirali neovisno od »zapadne« medicinske prakse, psihološke metode, biološko-botaničke terapije, manipulativne metode i energetska terapija.

Terapije bazirane na biološkim metodama, koje koriste stvari iz prirodnih izvora, najčešće su alternativne terapije u postmenopauzi. U odnosima pacijent-liječnik postoji određena konfuzija u razumijevanju što je »prirod-

no« u odnosu na »bioidentično«. Hormon koji nosi atribut »prirodnog« deriviran je iz biološkog izvora. Ta činjenica nerijetko pobuđuje osjećaj sigurnosti u konzumentima, ali su mnogi iznenađeni da je, primjerice, konjugirani estrogen u američkom preparatu *Prempro*[®], čija je primjena u WHI studiji potakla mnoge nedoumice, zapravo »prirodnog« podrijetla. Činjenica je, međutim, da je »bioidentičnost« konjugiranih estrogena upitna zahvaljujući farmakološkim intervencijama u molekularnu strukturu. Suprotno, mnogi su hormoni u komercijalnoj uporabi »bioidentični«, potpuno iste strukture kao npr. 17- β estradiol, iako su u potpunosti laboratorijski sintetizirani.

Legislativa

Potaknuta intenzivnom distribucijom herbalnih pripravaka, Komisija za hranu i lijekove u SAD (*Food and Drug Administration, FDA*) i kanadski Ured za prirodne pripravke (*Natural Health Products Directorate, NHPD*) dozvoljavaju još od 2000. godine njihovu uporabu kod određenih stanja (valovi vrućine, gubitak memorije povezan sa starenjem), bez pozivanja na znanstvene dokaze o njihovoj učinkovitosti i sigurnosti.¹² FDA ipak ne dozvoljava isticanje preventivnih osobina u smislu protekcije (kardiovaskularni incidenti, osteoporoza). Zbog određene konfuzije u sjevernoameričkoj legislativi proizvođači ili distributeri nisu dužni dokazati zdravstvenu sigurnost navedenih pripravaka prije njihova puštanja u prodaju, dok FDA mora, u slučaju naredbe o povlačenju iz prodaje nekog herbalnog pripravka, to isto učiniti. Neovisno od trenutačnih propisa neki su proizvođači zatražili i dobili certifikate o zadovoljenju specifičnih standarda (proizvodnja, kontrola kvalitete, prilaganje razumljive informacije koja korisniku omogućuje izbor, itd.). Međutim, iako je dokumentacija izdana od licenciranih službi (*U.S. Pharmacopeia, USP; National Sanitation Foundation, NSF*), rezultati navedenih testiranja još uvijek ne znače da je produkt učinkovit i siguran.

Sustav registracije u Republici Hrvatskoj je vrlo sličan. Odabirom registracijskog statusa za dijetetski preparat otvara se slijed koji je drugačiji od onog za lijekove. Proizvođači herbalnih pripravaka najčešće odabiru registracijski put »dijetetike s namjenom«. Namjena je »zdravstvena« te se u zahtjevu za registracijom navodi »usmjerenje proizvoda prema simptomu ili bolesti«. Mišljenje o zdravstvenoj ispravnosti izdaje Hrvatski zavod za javno zdravstvo prema Zakonu o hrani, a završni dokument Stručno povjerenstvo za prehrambene dodatke Ministarstva zdravstva.

Eksperimentalna i klinička istraživanja

Izoflavoni (*genistein, daidzein, glicitin*), kumestan i lignani, najčešći su sastojci tradicionalne azijske prehrane (Japan oko 50 mg/dan, zemlje Zapada manje od 5 mg/dan).¹³ Izoflavoni dominiraju u soji i mahunarkama, kumestana ima najviše u crvenoj djetelini i sjemenkama suncokreta, a lignana (čiji je potencijal najslabiji) u voću i povrću. Njihova polifenolska struktura bliska je estrogenima. Dobro se vežu za estrogenske receptore u nekim

tkivima dok u drugim izostaje njihovo vezivanje. Primjerice, izoflavoni se bolje vežu za estrogenski receptor β nego estrogenski receptor α ,¹⁴ ali je afinitet vezanja samo 35% od onog kojeg pokazuje estradiol.¹⁵ Navedeno agonističko/antagonističko djelovanje sugerira precizniji naziv: umjesto »fitoestrogeni« bolji je »fito-SERM«-ovi.

Meta analize rezultata velikog broja multicentričkih studija¹⁶ nedvojbeno pokazuju da uporaba proteina soje značajno snižava serumske koncentracije ukupnog kolesterola, LDL i triglicerida, a HDL je u blagom porastu. Izoflavoni soje potiču osteoplastnu proliferaciju, diferencijaciju i sintezu kolagena,¹⁷ istovremeno stimulirajući proliferaciju vaginalnog epitela.¹⁸ Preventivno djelovanje na gubitak koštane mase pokazale su i studije u kojima je korišten sintetski izoflavon *ipriflavon*.¹⁹ Samo je intaktni protein soje djelotvoran. Naime, u tehnologiji ekstrakcije izoflavona iz soje, valja upotrijebiti ispiranje vodom, a ne alkoholom koji uklanja okus, ali istovremeno razara izoflavone anulirajući djelotvorni efekt na lipide.²⁰ Sjevernoamerička Komisija za hranu i lijekove (*FDA*) je 1999. godine autorizirala preporuku za uporabu proteina i izoflavona soje u prehrani s ciljem redukcije rizika za kardiovaskularne bolesti.²¹

Pregled kliničkih i epidemioloških studija pokazuje različite rezultate vezane uz djelovanje fito-SERM-ova na perimenopauzalnu simptomatologiju.²² Od 14 kliničkih istraživanja efekta soje (izoflavona) na redukciju vazo-motorne simptomatologije pet je pozitivnih, sedam negativnih, a dva su neodređena. U pozitivnim studijama dobit je značajna, ali umjerena. U dijelovima svijeta gdje je uporaba soje u prehrani dio tradicije, niža je incidencija malignoma dojke, endometrija i prostate.²³ Unatrag par godina objavljeno je nekoliko sveobuhvatnih preglednih članaka koji diskutiraju povezanost uporabe soje s rizikom za razvoj maligne bolesti dojke, odnosno razumnost korištenja soje u onih u kojih je dijagnosticiran i liječen rak dojke. Rezultati brojnih studija su proturječni. Primjerice, genistein u manjim koncentracijama stimulira dijeljenje MCF-7 stanica raka dojke in vitro,²⁴ dok je u višim koncentracijama taj rast inhibiran.²⁵ Iako neke studije (u premenopauzi) sugeriraju estrogenu sličan (proliferativni) efekt proteina soje na dojku,²⁶ a hormonsko liječenje značajno djeluje na gustoću dojke,²⁷ 12-mjesečna uporaba izoflavona u terapijskim okvirima ne mijenja gustoću tkiva dojke u premenopauzalnih žena, a u postmenopauzalnih dojka čak postaje mamografski »prozračnija«.²⁸ Za sada nema čvrstih dokaza da prehrana sojom utječe na rizik za rak dojke, ali ni preživljenje onih koje su liječene s tom dijagnozom.²⁹

Pitanje je, međutim, koliki je zapravo utjecaj fito-SERM-ova na pojavnost raznih bolesti i stanja, a koliko tome pridonose genetske, strukturalne i socijalne razlike (način života) između istočnih i zapadnih kultura.

Cimicifuga racemosa zahvaljuje svoj djelotvoran učinak glikozidima triterpena. *C. racemosa* je najistraživaniji herbalni remedium, a njena popularnost siže u daleku prošlost. Prakticirajući narodnu medicinu sjevernoamerički su Indijanci pripravke *cimicifuge* koristili u liječenju dismenoreje, produženog poroda, reumatizma, ugriza zmije,

itd. *C. racemosa* se navodi u Prvoj farmakopeji Sjedinjenih Američkih Država iz 1830.,³⁰ a više od 40 godina *C. racemosa* se koristi u Njemačkoj u terapiji postmenopauzalne simptomatologije. Njemačka Komisija za lijekove (Kommission E) odobrava derivat *C. racemose* kao nepreskripcijski pripravak za premenstruacijske tegobe, dismenoreju i klimakterijske smetnje.³¹ Ekstrakti *C. racemose* ne djeluju na težinu uterusa.³² Oni inhibiraju proliferaciju na estrogenski receptor pozitivnih stanica raka dojke,³³ vežu se za estrogenske receptore u maternici i hipofizi³⁴ i ne stimuliraju o estrogenu ovisne gene u maternici, istovremeno potičući ekspresiju na estrogen ovisnih gena u mozgu i kosti.³⁵ Uz estrogen-receptor modulirajuću aktivnost, ekstrakti *C. racemose* polučuju i druge biološke efekte: blokiraju serotoninске receptore³⁶ i pokazuju dopaminergičku aktivnost.³⁷ Randomizirana, placebo kontrolirana klinička studija (Wutke i sur.)³⁸ efekata tromjesečne terapije ekstraktom *C. racemose* pokazala je indiferentan odnos prema endometriju te stimulaciju proliferacije superficijalnih stanica vaginalnog epitela.

Efekti na redukciju perimenopauzalne simptomatologije i procjenu kvalitete života mjereni s »Menopause Rating Scale« podjednaki su kao u grupi koja je koristila 0,6 mg konjugiranih estrogena u odnosu na placebo grupu. Pojačanom osteoblastnom aktivnošću *C. racemosa* djeluje osteoprotektivno. Ove spoznaje karakteriziraju *C. racemosa* kao značajan fito-SERM. Dosadašnja istraživanja pokazuju relativnu sigurnost uporabe ekstrakta *C. racemose* u kratkom periodu do 6 mjeseci. Iako je prijavljeno nekoliko slučajeva hepatalne i kardiovaskularne problematike u korisnicima *C. racemose*, podaci nisu dovoljni za zaključak o direktnoj povezanosti. Zato su potrebne studije dužeg trajanja koje bi potvrdile opću sigurnost. Zaključci većine autora kliničkih istraživanja ipak sugeriraju obećavajući potencijal *C. racemose* u tretmanu perimenopauzalne simptomatologije.³⁹

Aktivni terpeni i kumarin biljke *Angelica sinensis* (Dong Quai, kineska anđelika) stimuliraju proliferaciju stanica prekursora osteocita (OPC-1), aktivnost alkalne fosfataze te sintezu kolagena tipa 1.⁴⁰ Ne stimuliraju endometriju, a u odnosu na placebo nema razlike među skupinama s obzirom na razinu gonadotropina i menopauzalnu simptomatologiju.⁴¹

Ekstrakt konopljike (*Agnus castus*) sadrži miksturu iridoida i flavonoida te spojeva sličnih spolnim steroidima.⁴² Vežanje uz opioidne receptore (β endorfine i neuroaktivne flavonoide) jedan je od mogućih mehanizama kojim ekstrakt konopljike djeluje na redukciju premenstrualne psihološke (iritabilnost, agresija, tenzija, strah, depresija) i somatske simptomatologije (glavobolja, nadutost, mastodinija, retencija tjelesnih tekućina).⁴³ Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija⁴⁴ tijekom tri menstrualna ciklusa pokazuje da je ekstrakt konopljike djelotvoran u tretmanu premenstrualnog sindroma (PMS) uz 50% redukciju simptomatologije. U Njemačkoj je ekstrakt biljke *Agnus castus* registriran za terapiju premenstrualnog sindroma, mastalgije i perimenopauzalne simptomatologije.

Izoflavonoidi i kumestan su vjerojatno zaslužni za efekte slične estrogenskima u animalnim studijama u kojima je korišten ekstrakt crvene djeteline (red clover, *Trifolium pratense*). Međutim, samo četiri randomizirane kontrolirane studije analiziraju djelovanje na vazomotornu simptomatologiju u postmenopauzalnih žena, od kojih tri pokazuju nesifignikantne rezultate u odnosu na placebo.⁴⁵

Polipragmatski pripravci ponekad sadrže još i ekstrakte jaglaca (*Oenothera biennis*), ginseng (*Panax ginseng*), kavu (*Piper methysticum*), korijen sladića (*Glycyrrhiza gabra*), srčanik (*Leonorus cardiaca*), meksički divlji jam (*Dioscorea barbasco*), japansku gencijanu (*Gentiana scabra*), itd.

Perspektiva

Brojni su razlozi zbog kojih neke simptomatske postmenopauzalne žene ne mogu tolerirati hormonsku terapiju, a ona je često nedjelotvorna u liječenju nekih akutnih smetnji (nesanica, anksioznost, promjene raspoloženja).⁴⁶ Unatrag desetak godina, uz konvencionalno hormonsko liječenje u postmenopauzi, javlja se i cijeli niz alternativnih mogućnosti. Neke su medicinski vrijedne, neke nisu, a većina je još uvijek u postupku evaluacije gdje polipragmazija (u slučaju herbalnih mikstura) otežava zaključivanje. Medicinski profesionalci koji sudjeluju u procesu propisivanja/izdavanja pomoćnog ljekovitog sredstva (»dodatka prehrani«) moraju biti odlično informirani te sugerirati samo one pripravke čija je primjena bazirana na znanstveno dokazanim efektima. Rastući interes za primjenu botaničkih ekstrakata mora navesti na razmišljanje o mogućim ozbiljnim usputnim pojavama koje proizlaze iz nekontrolirane uporabe, a informiranje (anamneza) o medikamentima koje pacijent koristi mora sadržavati i pitanje o alternativnoj/herbalnoj terapiji. S druge strane, činjenica je da većina liječnika nije upoznata s kvalitetnim dokazima o djelotvornosti nekih herbalnih pripravaka ili metoda komplementarne i alternativne medicine koji uistinu postoje.⁴⁷

Kao odgovor na sve izraženiji interes za komplementarnom i alternativnom medicinom zdravstvena uprava je obavezna izabrati metode zaštite sigurnosti pacijenta.⁴⁸ Najrazvijenije zemlje Zapada uvode ili su nedavno uvele posebne urede za komplementarnu medicinu, a jedan od najvažnijih ciljeva je znanstvena evaluacija. Registracija herbalnog pripravka (bilo koje razine) mora slijediti standarde koji su bazirani na znanstvenim dokazima uz obavezu prijavljivanja usputnih pojava zdravstvenim vlastima. Akumulacija prospektivnih dobro dizajniranih istraživanja pokazat će vrijednost postupaka ili terapije (efekti na zadane ishode, doziranje, trajanje, itd.), koji će tako možda izgubiti pridjev alternativnog uklopivši se u standarde »zapadne« medicine.

Literatura

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321–33.

2. Grady D, Herrington D, Bittner V et al, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6–8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49–57.
3. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
4. Amato P, Marcus DM. Review of alternative therapies for treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 2003;6:278–84.
5. Seidl MM, Stewart DE. Alternative treatments for menopausal symptoms. *Can Fam Physician* 1998;44:1271–6.
6. Vincent A, Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: are they useful in menopause? *Mayo Clin Proc* 2000;75:1174–84.
7. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest, Suppl* 1990;201:3–23.
8. Ernst E. Prevalence of use of complementary/alternative medicine: a systemic review. *Bull World Health Organ* 2000;78:252–7.
9. NSW Health. Regulation of complementary health practitioners. Discussion paper. Sydney: NSW Health, 2002.
10. Evans D. Placebo, the belief effect. London: Harper Collins, 2003:141–64.
11. Bensoussan A. Complementary medicine: searching for the evidence. *Aust Fam Physician* 2000;29:1129–33.
12. The North American Menopause Society. Menopause Flash-es. Supplement safety: Over the counter – under the radar. www.menopause.org Dec. 2003.
13. Messina M. Isoflavone intakes by Japanese were overestimated (letter to the editor). *Am J Clin Nutr* 1995;62:645.
14. Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ER alpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* 1999;140:5566–78.
15. Kuiper GGJM, Carlson B, Grandien K et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997;138:863–70.
16. Albertazzi P, Purdie DW. The nature of utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002;42:173–85.
17. Choi EM, Suh KS, Kim Ys et al. Soybean ethanol extract increases the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Phytochemistry* 2001;56:733–9.
18. Chechi LM, Putigano G, Guerra V et al. The effect of soy rich diet on the vaginal epithelium in postmenopause: a randomized double blind trial. *Maturitas* 2003;45:241–6.
19. Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G et al. Effect of ipriflavone – a synthetic derivative of natural isoflavones – on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause* 1998;5:9–15.
20. Anthony MS, Clarkson TB, Williams JK. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1390S–3S.
21. Food and Drug Administration. Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. *Federal Register* 1999;64:57700–33.
22. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83:297–303.
23. Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-oestrogens and western diseases. *Ann Med* 1997;29:95–120.
24. Hsieh CY, Santell CR, Haslam SZ et al. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen-receptor positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998;58:3833–8.
25. Shao ZM, Wu J, Shen ZZ et al. Genistein exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Cancer Res* 1998;58:4851–7.
26. McMichael-Philips DF, Harding C, Morton M et al. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1431S–5S.
27. Boyd NF, Martin LJ, Stone J et al. Mamographic densities as a marker of human breast cancer risk and their use in chemoprevention. *Cur Oncol Rep* 2001;3:314–21.
28. Laya MB, Gallagher JC, Scheiman JS et al. Effects of postmenopausal hormonal replacement therapy on mamographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995;196:433–7.
29. Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr* 2001;131:3095S–3108S.
30. Pepping J. Black cohosh: *Cimicifuga racemosa*. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:1400–2.
31. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A et al. German Commission E monographs. Therapeutic monographs on medicinal plants for human use. American Botanical Council, Austin 1998.
32. Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP et al. *Cimicifuga* and melbrosia lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas* 1996;25:149–53.
33. Freudenstein J, Dassenbrock C, Nißlein T. Lack of promotion of estrogen dependent mamary gland tumors in vivo by an isopropanolic black cohosh extract. *Phytomedicine* 2000;7(Suppl.):13.
34. Jarry H, Harnischfeger G, Düker E. Studies on the endocrine efficacy on the constituents of *Cimicifuga racemosa*: In vitro binding of constituents to estrogen receptors. *Planat Medica* 1995;4:316–9.
35. Jarry H, Leonhardt S, Düls C et al. Organ-specific effects of *Cimicifuga racemosa* (CR) in brain and uterus. 23 Int. LOF-Symposium on Phytoestrogens, Gent, Belgium, January 15, 1999.
36. Liao JF, Jan YM, Huang SY et al. Evaluation with receptor binding assay on the water extracts of ten CNS active Chinese herbal drugs. *Life Science* 1995;19(3):151–8.
37. Löhning A, Verspohl EJ, Winterhoff H. *Cimicifuga racemosa*: in vitro findings using MCF-7 cells. *Phytopharmakoforschung* 2000. 1998;Nov:72–3.
38. Wutke W, Seidlova-Wutke 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* 2002;44(Suppl.1):S67–S77.
39. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Am Intern Med* 2002;137:805–13.
40. Yang Q, Populo SM, Zhang J et al. Effect of *Angelica sinensis* on the proliferation of human bone cells. *Clinica Chimica Acta* 2002;324:89–97.
41. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B et al. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1997;68:981–6.
42. Birkell C (ed.). Royal Horticultural Society Encyclopedia of Plants and Flowers. London: Dorling-Kindersley; 1989.
43. Brugisser R, Burkard W, Simmen U et al. Untersuchungen an Opioid-Rezeptoren mit *Vitex agnus-castus* I. In: Meier B, Ho-

berg E (eds.). Agni-casti-fructus. Neue Erkenntnisse zur Qualität und Wirksamkeit. Z Phytotherapie 1999;20:140–58.

44. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 2001;322(7279):134–7.

45. Huntley AL, Ernst E. A systemic review of herbal medicinal products for treatment of menopausal symptoms. Menopause 2003;10:465–76.

46. Abrams WB, Beers MH, Berkow R (eds.). Merck Manual of Geriatrics. Merck & Co, Whitehouse Station, NY, 2000.

47. Hyodo I, Eguchi K, Nishina T et al. Perceptions and attitudes of clinical oncologists on complementary and alternative medicine. Cancer 2003;97:2861–8.

48. Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. The need for regulation of dietary supplements. JAMA 2003;289:1568–70.

Članak primljen: 2. 02. 2004.; prihvaćen: 6. 04. 2004.

Adresa autora: Dr. sc. Ivan Fistonić, dr. med., Preradovićeve 10, 10000 Zagreb

**VIJESTI
NEWS**

XXI. PERINATALNI DANI »ANTE DRAŽANČIĆ«

Osijek – Bizovac, 20.–22. listopada 2004.

Teme skupa:

1. tema: Preeklampsija

Uvodno predavanje: J. Đelmiš

Koreferati: I. Tadin, Marina Ivanišević, D. Habek, B. Peter

2. tema: Neurorizično novorođenče

Uvodno predavanje: Snježana Škrablin Kučić

Koreferati: I. Kostović, Vlatka Bošnjak Mejaški, M. Veličković

Okrugli stol: Multidisciplinarni pristup neurorizičnom djetetu: J. Grgurić, Zlata Modrušan Mozetić, Biserka Rešić, Krunoslava Bošnjak Nađ, Marta Ljubešić, Jadranka Blašković Kokeza, Krasanka Hafner, Vesna Benjak

3. tema: Porod nakon carskog reza

Uvodno predavanje: I. Tadin

Koreferati: Vesna Košec, I. Kuvačić, O. Petrović, M. Podobnik, K. Kuna

4. Pozvana predavanja

A. Kurjak: Prosudba fetalnog ponašanja pomoću 4D ultrazvuka

D. Habek: Operacijsko dovršenje vaginalnog poroda

I. Banović i I. Tadin: Indukcija poroda

M. Stanojević: Retinopatija nedonoščadi.

5. Slobodna priopćenja

Informacije: Dr. Dubravko Habek i Dubravka Fičok, Ginekološko-porodnički odjel KB Osijek, Huttlerova 4, 31 000 Osijek, tel.: 031/512-302. **Kotizacija:** specijalisti 1000,00 Kn, specijalizanti 500,00 Kn, primalje 250,00 Kn. Specijalisti članovi Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu HLZ-a 800,00 Kn. **Smještaj sudionika:** Hotel Termia, Bizovačke Toplice; Hotel Central, Trg A. Starčevića 6, Osijek; Hotel Mursa, B. Kašića 2a, Osijek.

Zbornik radova. Bit će tiskan prije kongresa. Sažetke slobodnih priopćenja valja poslati do 1. kolovoza 2004. na adresu: *Gynaecologia et Perinatologia, Uredništvo, Petrova 13, 10000 Zagreb.* Sažetak treba biti napisan na najviše 1 stranici (33 redaka). Pisci uvodnih referata i koreferata su dobili posebnu obavijest.