

Префемін

екстракт прутняка звичайного Ze 440
20 мг

ПМС, ПМДС

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



КОМПЛЕКСНА НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Сімідона

екстракт циміцифуги Ze 450
6,5 мг/13 мг

Патологічний
клімакс

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



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

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

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

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

Дозозависимая эффективность экстракта *Vitex agnus castus* Ze 440 (препарат Префемин) у женщин с предменструальным синдромом

Предменструальный синдром (ПМС) представляет собой расстройство, которое часто возникает у женщин в течение репродуктивного периода их жизни. Более 20% женщин жалуются на симптомы ПМС, а 3-8% из них имеют проблемы с межличностным общением или на работе (Rapkin, Winer, 2009). ПМС выражается разнообразными симптомами, возникающими в лютеиновой фазе цикла, при этом наиболее тяжелые симптомы проявляются в дни, предшествующие менструации (Doll, 2009). Различают психологические симптомы ПМС, в частности раздражительность, перепады настроения, гнев/напряженность, тревогу и депрессию, и физические, например вздутие живота, головную боль, патологическую усталость и боль в груди (мастодинию) (Rapkin, Winer, 2009).

Препараты, содержащие прутняк обыкновенный (аврамово дерево, витекс священный, *Vitex agnus castus* – *ИАС*), традиционно использовались для лечения различных гинекологических заболеваний. В настоящее время экстракты *ИАС* рекомендованы немецкой экспертной «Комиссией Е», составляющей монографию по лекарственным растениям, для лечения нарушений ритма менструального цикла, а также ПМС, включая предменструальную мастодинию.

Этиология ПМС выяснена не до конца; исследования подтверждают изменения в регуляции нейrogормонов и нейротрансмиттеров, таких как серотонин (Dickerson et al., 2003) и дофамин (Sliutz et al., 1993; Jarry et al., 1994).

В многочисленных исследованиях также было продемонстрировано, что ключевую роль в патогенезе циклической предменструальной мастодинии играет пролактин. У многих страдающих предменструальной мастодинией пациенток диагностируется латентная гиперпролактинемия. Как известно, пролактин является стрессовым гормоном: он секретируется при ежедневно и часто возникающих стрессовых ситуациях. Латентная гиперпролактинемия может также выступать причиной бесплодия, обусловленного недостаточностью второй фазы цикла. В экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что смягчение симптомов предменструальной мастодинии и латентной гиперпролактинемии объясняется дофаминергической активностью экстракта *ИАС* (связывание с рецепторами дофамина D₂ и ингибирование секреции пролактина клетками гипофиза). Кроме того, входящие в состав экстракта *ИАС* активные компоненты связываются с μ -опиоидными и β -эстрогеновыми рецепторами.

Эффективность экстракта *ИАС* при ПМС продемонстрирована в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях; помимо плацебо, в качестве активного контроля применялись пиридоксин и флуоксетин. Во всех этих исследованиях наблюдался выраженный клинический

эффект *ИАС*, при этом побочные реакции были легкими и имели транзиторный характер.

Важными факторами, влияющими на эффективность фитопрепаратов, являются происхождение сырья, способ получения экстракта (то есть используемый экстрагент) и содержание нативного экстракта в препарате. С учетом этих критериев выгодно выделяется экстракт Ze 440 – швейцарский препарат Префемин, 1 таблетка которого содержит 20 мг нативного экстракта (экстрагент – 60% этанол).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Schellenberg и соавт. (2001) были установлены высокая эффективность и хорошая переносимость экстракта *ИАС* Ze 440 у пациенток с ПМС. Недавно эти же авторы провели новое исследование, целью которого было сравнить клинические эффекты более высокой (30 мг) и более низкой (8 мг) доз экстракта *ИАС* Ze 440 (R. Schellenberg et al., 2012).

В данное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проводившееся в соответствии с критериями Надлежащей клинической практики (GCP), включали женщин в возрасте 18-44 лет со стабильными симптомами ПМС, диагностированного согласно руководству DSM III-R. Кроме того, пациентки должны были соответствовать критериям, предложенным Национальным институтом психического здоровья (NIMH, США) и Университетом Калифорнии (США): повышение интенсивности симптомов ПМС на 30% во время 6-дневного интервала перед менструацией по сравнению с периодом с 5-го по 10-й день цикла плюс наличие по крайней мере одного аффективного и соматического симптома в течение 5 дней до менструации в предыдущем цикле (аффективные симптомы: депрессия, вспышки гнева, раздражительность, тревога, спутанность сознания, социальная изоляция; соматические симптомы: болезненность грудных желез, вздутие живота, головная боль, повышенная потливость конечностей). Симптомы должны были облегчаться с 4-го по 13-й день цикла.

В течение исследования запрещалось принимать диуретики, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, нестероидные противовоспалительные препараты, простагландины, психотропные агенты, ингибиторы обратного захвата серотонина и γ -линоленовую кислоту. Нефармакологические методы, в частности физиотерапия (акупунктура и пр.) и психотерапевтические вмешательства (гипнотерапия и т.д.), также не разрешались.

Пациентки оценивали интенсивность 6 симптомов ПМС – раздражительность, перепады настроения, гнев, головная боль, вздутие живота и напряженность грудных желез – по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале. Эти симптомы были включены, поскольку они могут рассматриваться как основные симптомы ПМС (Dickerson et al., 2003).

Главными критериями исключения были аффективное расстройство, анемия, тяжелые хронические заболевания и др. Оценки всех симптомов, которые могли варьировать от 0 (симптом отсутствует) до 100 мм (непереносимая выраженность симптома), суммировали и получали общую оценку тяжести ПМС (Total Symptom Score – TSS).

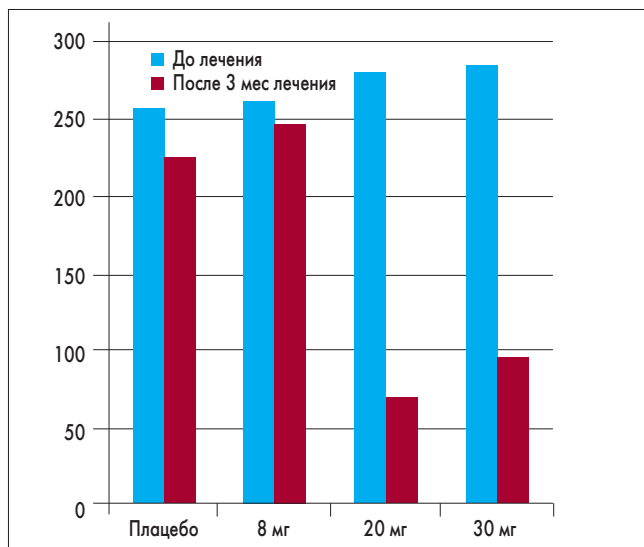


Рис. 1. Динамика суммарной оценки симптомов ПМС (TSS)

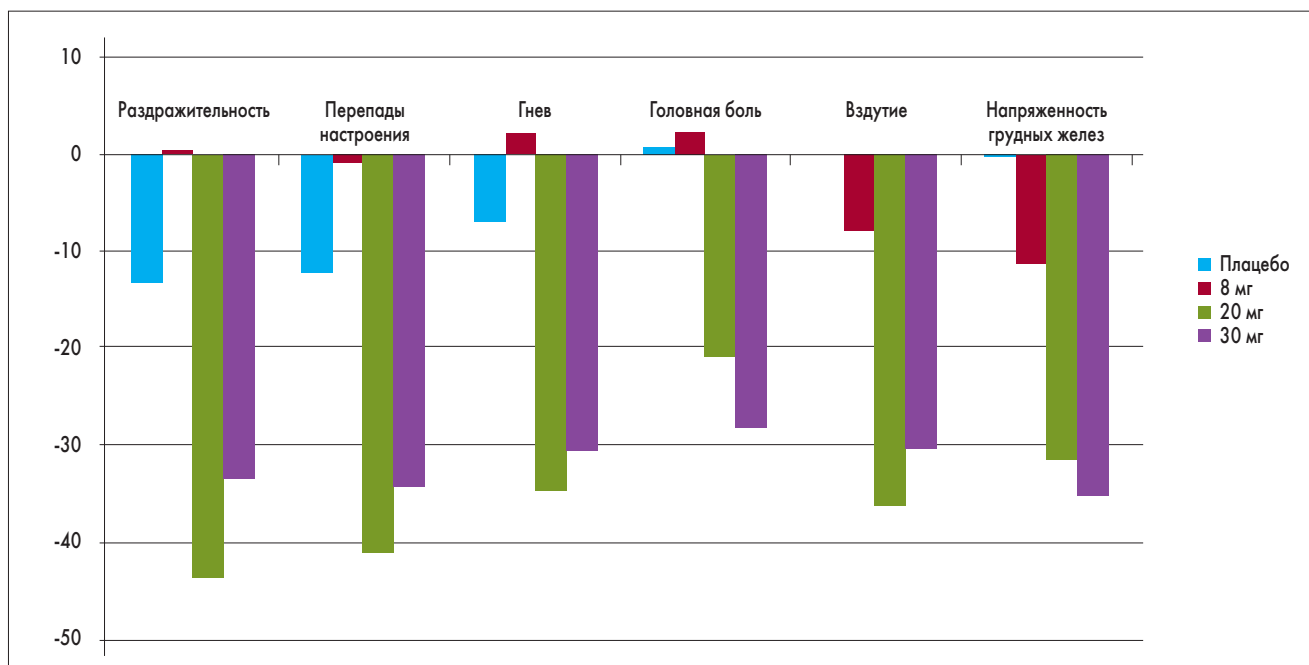


Рис. 2. Динамика отдельных симптомов ПМС

Скрининг прошли 178 пациенток, из них 162 соответствовали необходимым критериям. Этим пациенткам случайным образом разделили на 4 группы для получения плацебо либо экстракта *ИАС* Ze 440 в дозах 8, 20 или 30 мг. Препараты назначались по 1 таблетке 1 раз в день во время еды на протяжении трех последовательных менструальных циклов.

Обследования проводили до начала лечения и затем в течение 3 дней до предполагаемого начала менструации во всех трех циклах. Первичной конечной точкой было изменение оценки TSS к финальному визиту. Кроме того, оценивали динамику каждого из 6 симптомов по отдельности, тяжесть симптомов по мнению врача, переносимость лечения, желание пациенток продолжить терапию по окончании исследования, долю отклика и комплайнс.

По исходным клинико-демографическим характеристикам группы статистически не различались. Оральные контрацептивы получали 22,7% пациенток.

Анализ первичной конечной точки показал, что нет отличий между группой дозы 8 мг vs плацебо ($p < 0,0001$). Между дозами 20 мг vs 30 мг не было статистически значимых отличий (рис. 1).

Результаты по вторичным конечным точкам представлены на рисунке 2. Наблюдалось статистически значимое преимущество дозы 20 мг vs плацебо по всем 6 симптомам (раздражительность $p < 0,0001$; перепады настроения $p = 0,0001$; гнев $p = 0,0001$; головная боль $p = 0,0255$; вздутие $p < 0,0001$; напряженность грудных желез $p = 0,002$). Кроме того, по всем симптомам доза 20 мг Ze 440 превосходила дозу 8 мг. Более высокая доза (30 мг) не продемонстрировала преимуществ по сравнению с дозой 20 мг. В отношении большинства симптомов доза 8 мг существенно не отличалась от плацебо. Это не согласуется с данными предыдущих исследований, в которых изучались эффекты 4 мг экстракта *ИАС* BNO 1095.

Как известно, оральные контрацептивы (которые на протяжении исследования принимали 22,7% пациенток) влияют на симптомы ПМС, поэтому они могли исказить терапевтические эффекты Ze 440. Однако статистический анализ показал отсутствие различий по оцениваемым параметрам (отдельным симптомам ПМС и суммарному показателю TSS) между пациентками, получавшими и не получавшими оральные контрацептивы.

В конце исследования отсутствие симптомов или их легкий характер отметили 23 и 22% пациенток в группах плацебо и 8 мг Ze 440 соответственно. В группе 20 мг симптомы отсутствовали у 49% женщин. Группы 20 и 30 мг между собой статистически не различались. Разница между группами 20 и 30 мг vs группы плацебо была высокостатистически значимой ($p < 0,0001$).

Доля отклика (уменьшение TSS на $\geq 50\%$) в группах плацебо и Ze 440 в дозе 8 мг составила 11 и 14% соответственно. В группе 20 мг наблюдалась самая высокая доля отклика (81%), в группе 30 мг этот показатель достиг 61%. Преимущество доз 20 и 30 мг над плацебо было статистически значимым ($p < 0,001$).

И пациентки, и исследователи высоко оценили переносимость лечения. В частности, в группе Ze 440 в дозе 20 мг очень хорошую переносимость отметили 91% пациенток и 69% врачей, хорошую переносимость – 9 и 31% соответственно.

По окончании исследования примерно 2/3 пациенток в группах 20 и 30 мг пожелали продолжить лечение; в группе 8 мг этот показатель составил 38%.

Серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Результаты лабораторных тестов (гематология, биохимия), жизненно важных показателей и физических данных в конце лечения продемонстрировали отсутствие различий между группами и по сравнению с исходными параметрами.

Таким образом, результаты исследования Schellenberg и соавт., проведенного в строгом соответствии со всеми принципами доказательной медицины, убедительно продемонстрировали эффективность экстракта *ИАС* Ze 440 в дозе 20 мг (препарат Префемин) в облегчении всех основных симптомов ПМС. Кроме того, экстракт *ИАС* Ze 440 хорошо переносился. Улучшение оценки TSS в группе 20 мг было значительно более выраженным по сравнению с группой плацебо и группой, в которой применялась доза 8 мг. Аналогичные результаты наблюдались и в отношении отдельных симптомов ПМС. Доза 30 мг не продемонстрировала существенных преимуществ над дозой 20 мг, тогда как доза 8 мг в целом была недостаточно эффективной. Следовательно, именно доза 20 мг является предпочтительной суточной дозой в данной популяции женщин. Эти данные имеют огромную практическую значимость, поскольку другие препараты *Vitex agnus castus*, представленные на фармацевтическом рынке Украины и позиционируемые для лечения ПМС, содержат более низкие или даже гомеопатические дозы экстракта *ИАС*.

По материалам статьи:
Schellenberg R. et al. Dose-dependent efficacy of the *Vitex agnus castus* extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine*. 2012 Nov 15; 19 (14): 1325-31.

Подготовил Алексей Терещенко