

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



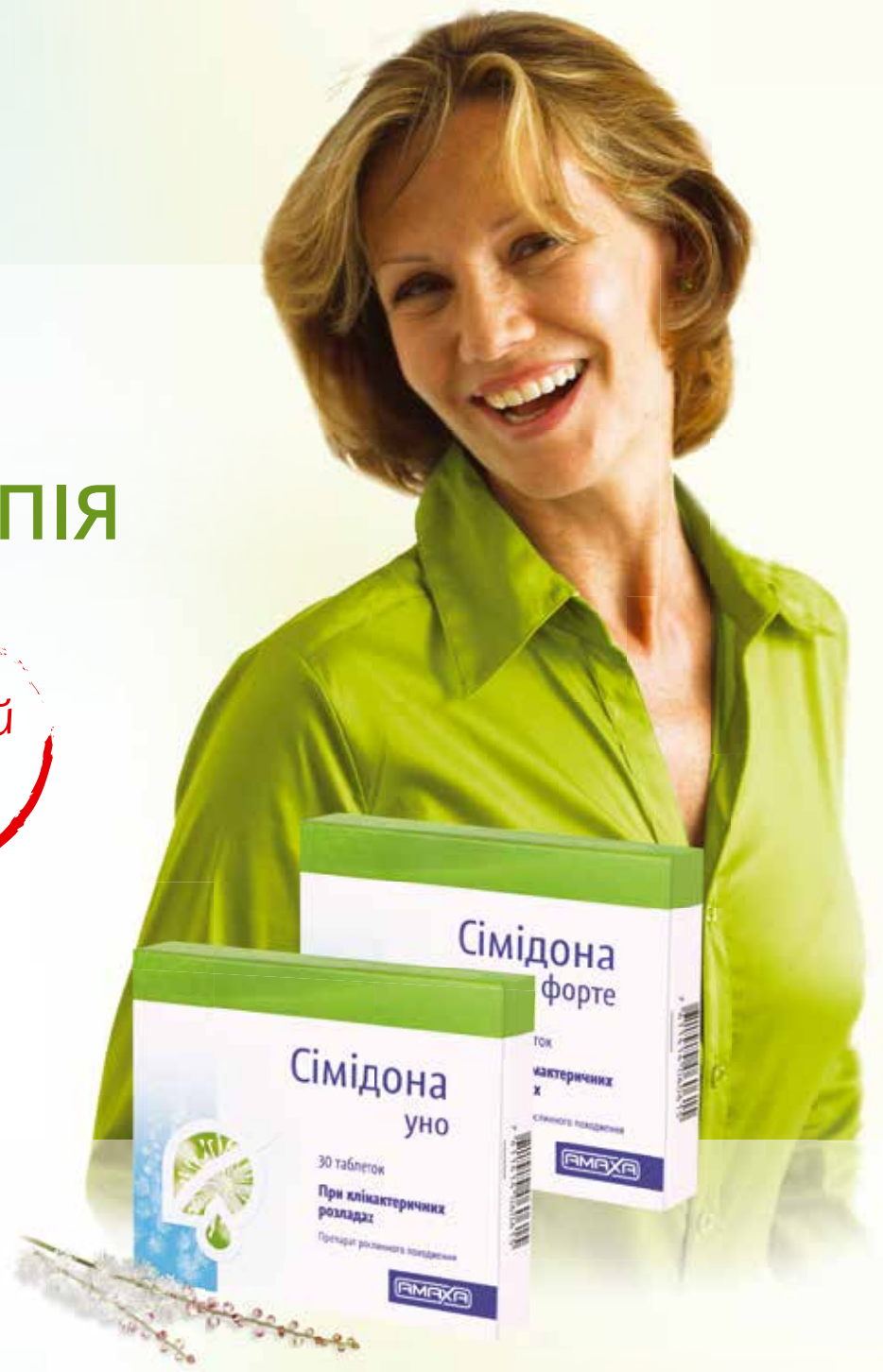
КОМПЛЕКСНА НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

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 періоді 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. ructus EMA (Европейська 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 ознайомтесь 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

Дозозависимые эффекты экстракта *Cimicifuga racemosa* Ze 450* (препарат Симидона) в лечении климактерических расстройств: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

Менопауза – естественный биологический процесс, знаменующий переход жизни женщины из репродуктивной фазы в пострепродуктивную. В то же время глубокие физиологические изменения в пери- и постменопаузальном периоде могут вызывать различные жалобы, в частности вазомоторные (приливы, потливость), психовегетативные (бессонница, нервозность, раздражительность, депрессия, приступы сердцебиения), соматические (боли в суставах), мочеполовые и сексуальные симптомы (изменения либидо, диспареуния, вагинальная сухость). Эти проявления варьируют по частоте и тяжести в зависимости от образа жизни, демографических и социально-культурных характеристик [1-3]. Основными симптомами являются приливы и ночная потливость, которые наблюдаются у 24-93% женщин и значительно снижают качество жизни [3-8].

Ключевую роль в появлении приливов играет дефицит эстрогенов, однако точные патофизиологические механизмы не установлены [9-11]. После того как в крупных эпидемиологических исследованиях долгосрочной заместительной гормональной терапии, таких как Women's Health Initiative и Million Women Study [12-15], был продемонстрирован небольшой, но статистически значимый повышенный риск инвазивного рака грудной железы, наблюдается повышенный интерес к негормональным методам лечения пациенток с климактерическими симптомами.

Cimicifuga racemosa L. (цимицифуга ветвистая, клопогон кистевидный) – многолетнее растение родом из Северной Америки, которое на протяжении многих веков применялось для лечения различных патологических состояний. На сегодняшний день одобрены показаниями для назначения препаратов цимицифуги являются нейровегетативные и эмоциональные симптомы, связанные с менопаузой. Экстракты цимицифуги описаны в монографии Европейского научного объединения по фитотерапии (ESCAP, 2003) и монографии Комитета по растительным медицинским продуктам Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA, 2010) [16, 17].

Точный механизм действия цимицифуги остается предметом обсуждений. В одних исследованиях было продемонстрировано отсутствие эстрогеноподобного эффекта, тогда как в других работах указывалось на селективное эстрогенмодулирующее влияние на некоторые ткани, например, костную [18-20]. Кроме того, эффект от приема экстракта цимицифуги частично может объясняться его способностью связывать серотонин в головном мозге [21, 22]. Если экстракт цимицифуги действительно не обладает эффектами эстрогенов, то при его клиническом применении можно ожидать благоприятного влияния на вазомоторные и психологические симптомы климактерия без повышения риска развития рака грудной железы и матки, а также сердечно-сосудистого риска.

В ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) были продемонстрированы клинически значимые эффекты цимицифуги [20, 23-26, 31]. Целью настоящего исследования было изучить дозозависимое влияние экстракта цимицифуги Ze 450 на климактерические симптомы.

Материалы и методы

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проводившееся в 4 клинических центрах Германии, включили 180 женщин с менопаузальными расстройствами. Пациенток случайным образом распределили на три группы для получения плацебо, 6,5 мг или 13 мг экстракта цимицифуги Ze 450 в течение 12 недель. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом медицинской ассоциации г. Франкфурта. Исследование проводилось в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинской декларации. У всех пациенток перед включением было получено письменное информированное согласие.

В исследовании могли участвовать женщины в возрасте от 40 лет, страдающие менопаузальным синдромом с нейровегетативными компонентами (стабильными в последние 2 недели), обратившиеся к врачу для лечения. Диагноз подтверждали с помощью шкалы климакса (Metka & Fischl). Кроме того, до начала лечения и после 12 недель терапии определяли менопаузальный индекс Куппермана.

Критерии исключения: психическое заболевание (текущее или в анамнезе), потенциально влияющее на способность участвовать в исследовании; потребление наркотических средств, злоупотребление алкоголем; сопутствующая терапия психотропными средствами (в частности, бензодиазепинами, антидепрессантами, гипнотиками, нейролептиками) или гормональными препаратами (тамоксифен, кломифен, заместительная гормональная терапия); гипертиреоз; злокачественные опухоли; продолжающееся климактерическое кровотечение и жалобы, связанные с миомой; получение других исследуемых препаратов в последние 4 недели до включения в настоящее исследование; беременность или лактация; тяжелые заболевания внутренних органов; трансплантация органов в анамнезе; пременопауза в отсутствие контрацепции; повышенная чувствительность к любому ингредиенту исследуемого препарата; индекс массы тела >30 кг/м².

В исследовании применялись таблетки, содержащие 6,5 мг сухого экстракта корневищ и корней *Cimicifuga racemosa* Ze 450 (экстрагент – этанол (60 об.%) в разведении 4,5-8,5:1 производства Max Zeller Sohne AG, г. Романсхорн, Швейцария), и идентичного вида таблетки плацебо. Препараты назначались по 2 таблетки 1 раз в день утром во время еды. В трех разных группах применялись: плацебо + плацебо; плацебо + 6,5 мг Ze 450 (низкая доза); 6,5 мг Ze 450

+ 6,5 мг Ze 450 (высокая доза). Комплаенс оценивали по количеству оставшихся таблеток (показатель ≤25% расценивали как хорошую приверженность к лечению).

Все обследования проводили до начала лечения, через 6 и 12 недель. Тяжесть менопаузальных симптомов определяли с помощью модифицированного менопаузального индекса Куппермана [24, 32-34] (КМІ; суммарная оценка отдельных симптомов – приливов, потливости, бессонницы, нервозности/раздражительности, депрессии/меланхолии, вертиго, трудностей концентрации, боли в суставах, головной боли и приступов сердцебиения; максимальная оценка – 48 баллов; легкие, средней тяжести и ярко выраженные симптомы – соответственно ≤20, 21-35 и >35 баллов) [32]. Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивали по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Во время каждого визита проводили рутинные клинико-лабораторные исследования. Тиреоидные гормоны (Т3, Т4), тиреотропный, лютеинизирующий, фолликулостимулирующий гормоны и эстрадиол определяли только в начале исследования.

Первичной конечной точкой было сравнение изменения общего КМІ в группах активной терапии (в низкой и высокой дозе) и группе плацебо в конце лечения (после 12 недель). Вторичная конечная точка включала оценку отдельных подпунктов КМІ; коэффициент отклика (снижение суммарной оценки КМІ на ≥50% по сравнению с исходной); качество жизни и безопасность лечения.

Результаты

Из 232 пациенток, прошедших скрининг, 180 соответствовали необходимым критериям и были включены в исследование. Средний возраст участниц составил 51,7 года, средний индекс массы тела – 25,2 кг/м². Большинство женщин (51,2%) находились в раннем периоде менопаузы (<5 лет с момента последней менструации), 25,9 и 22,9% – в поздней менопаузе и пременопаузе соответственно. Легкие, средней тяжести и тяжелые менопаузальные симптомы отмечались у 17,5; 65,7 и 16,9% пациенток соответственно. По основным клинико-демографическим параметрам группы статистически не различались.

В отношении первичной конечной точки (снижение суммарной оценки КМІ) экстракт цимицифуги дозозависимо и статистически значимо превосходил плацебо (рис. 1). Достоверное снижение каждого подпункта КМІ наблюдалось только в группе, принявшей самую высокую дозу. Клиническая значимость была наибольшей для вазомоторных симптомов (приливы, потливость), в меньшей степени эффект проявлялся для психовегетативных симптомов (бессонница, нервозность/раздражительность, депрессия/меланхолия) и наименьшей (но статистически значимой) – для соматических симптомов (боль в суставах).

* Торговое название в Украине: Симидона уно (6,5 мг экстракта Ze 450), Симидона форте (13,0 мг экстракта Ze 450)

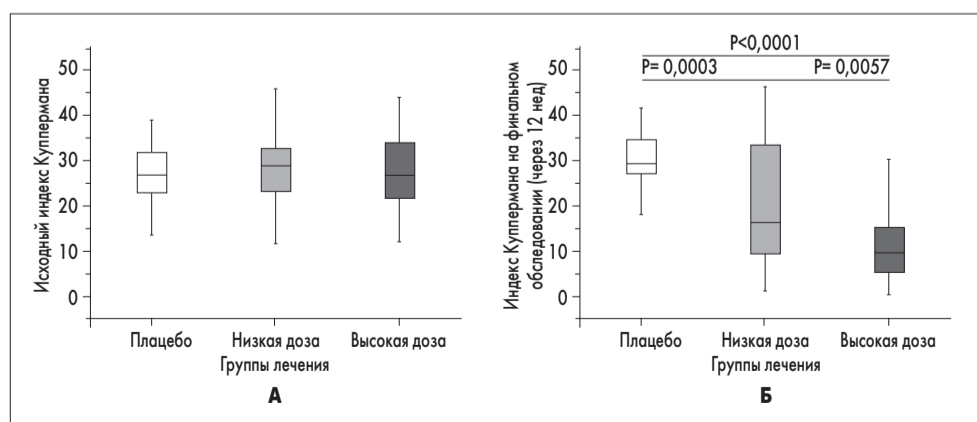


Рис. 1. Индекс Куппермана: до лечения (А) и после 12 недель терапии (Б) (ИТ-популяция, n=166) плацебо, низкой и высокой дозой экстракта цимицифуги

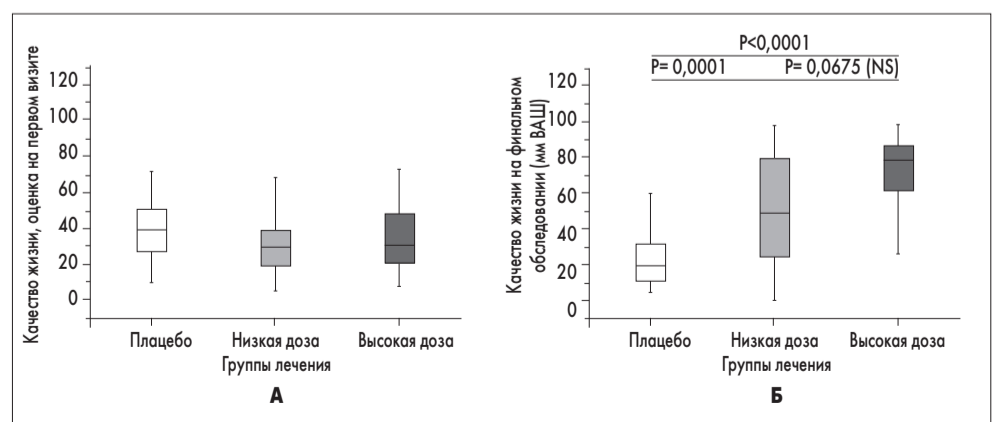


Рис. 2. Качество жизни, оцененное по ВАШ: до лечения (А) и после 12 недель терапии (Б) (ИТ-популяция, n=166) плацебо, низкой и высокой дозой экстракта цимицифуги

Выраженность терапевтического эффекта в конце лечения зависела от исходной тяжести симптомов. У пациенток с легкими и среднетяжелыми симптомами в группе низкой дозы экстракта суммарная оценка снизилась на $5,4 \pm 8,3$ и $9,6 \pm 11,5$ балла, в группе высокой дозы экстракта – на $10,5 \pm 4,4$ и $17,8 \pm 8,6$ балла, тогда как в группе плацебо она повысилась на $12,2 \pm 4,7$ и $0,6 \pm 7,8$ балла соответственно. У женщин с исходно ярко выраженными симптомами суммарная оценка КМІ в группах плацебо, низкой и высокой дозы экстракта снизилась на $4,8 \pm 8,5$, $5,8 \pm 12,0$ и $20,1 \pm 9,5$ балла соответственно.

У пременопаузальных пациенток только высокая доза экстракта продемонстрировала статистически значимое преимущество над плацебо (снижение КМІ на $20,9 \pm 7,6$ vs $1,1 \pm 7,8$ балла). У женщин в ранней и поздней постменопаузе эффективность экстракта была сопоставимой (КМІ дозозависимо и статистически значимо снизился при лечении экстрактом цимицифуги и повысился в группе плацебо).

Доля отклика (снижение КМІ на $\geq 50\%$) в группах плацебо, низкой и высокой дозы экстракта составила 7,4; 40,4 и 69,1% соответственно ($p < 0,001$). Разница между группами низкой и высокой дозы также была достоверной ($p = 0,002$).

Улучшение качества жизни было дозозависимым и коррелировало с уменьшением выраженности симптомов (рис. 2).

Анализ подгрупп показал, что и низкая (6,5 мг), и высокая (13 мг) дозировки Ze 450 продемонстрировали значительное преимущество по сравнению с плацебо у пациенток с легкой и средней степенью выраженности симптомов. Для пациенток с ярко выраженными симптомами была эффективна только высокая доза (13 мг) Ze 450. Только высокая доза достоверно влияет на снижение общей оценки симптомов у пациенток на всех этапах менопаузы; низкая доза превосходит плацебо только в ранней и поздней стадии постменопаузы.

Лечение хорошо переносилось, серьезные неблагоприятные события не зарегистрированы. У 20 пациенток отмечались несерьезные неблагоприятные события (в том числе 9 были потенциально связаны с терапией: 5, 2 и 2 в группах плацебо, низкой и высокой дозы экстракта соответственно).

Обсуждение

Исследование продемонстрировало, что экстракт цимицифуги Ze 450, назначаемый на 12 недель, дозозависимо и статистически значимо уменьшает климактерические симптомы по суммарной оценке КМІ. Это уменьшение было наиболее выраженным в отношении вазомоторных и психологических симптомов. Кроме того, назначение экстракта Ze 450 улучшало качество жизни и хорошо переносилось.

Анализ подгрупп показал, что обе дозы экстракта (при большем эффекте высокой дозы) обеспечивают более выраженное терапевтическое воздействие по сравнению с плацебо у пациенток с легкими и среднетяжелыми симптомами. В то же время у пациенток с ярко выраженными симптомами эффективной была только высокая доза (13 мг) экстракта Ze 450. Кроме того, по сравнению с плацебо и низкой дозой только высокая доза достоверно улучшала симптоматику на всех стадиях менопаузы, тогда как низкая доза превосходила плацебо только на ранней и поздней постменопаузальной стадии.

Таким образом, экстракт *Cimicifuga racemosa* Ze 450 является эффективной и хорошо переносимой негормональной альтернативой заместительной гормональной терапии для облегчения менопаузальных симптомов. В будущих исследованиях целесообразно изучить эффекты Ze 450 при более длительном лечении, например в течение 6-12 мес, поскольку большинство женщин с симптомами менопаузы нуждаются в долгосрочной терапии.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Schellenberg R., Saller R., Hess L. et al. Dose-Dependent Effects of the *Cimicifuga racemosa* Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evid Based Complement Alternat Med. 2012; 2012: 260301.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

