



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА VAC ZE 440 (ПРЕФЕМИН) ПРИ НМЦ И ПМС

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ*

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения менструального цикла (НМЦ) и предменструальный синдром (ПМС) являются частыми изменениями, возникающими у женщин в течение репродуктивного периода жизни. Частота НМЦ у молодых женщин составляет около 20% [1]. Около 20–40% женщин страдают от ПМС, причем 40–50% из них имеют преграды в межличностных отношениях и деятельности на работе [2–5]. Обычно самые тяжелые симптомы наблюдаются в дни, которые предшествуют менструации [6]: возникают психоэмоциональные изменения, среди которых отмечается раздражительность, изменение настроения, гнев/напряженность, тревога и депрессия. Кроме того, имеют место симптомы физического неблагополучия, в частности, вздутие живота, головная боль, усталость и боль в груди (мастодиния) [4]. В настоящее время научные доказательства свидетельствуют, что эти нарушения могут быть связаны с изменениями в регуляции гормонов и нейромедиаторов, в частности серотонина и дофамина, а прменопаузальная мастодиния может быть связана с латентной гиперпролактинемией [7–12]. Большинство женщин, страдающих НМЦ и ПМС, занимаются самолечением препаратами, которые отпускаются без рецепта, в частности, витаминами, минеральными добавками и другими вспомогательными препаратами или препаратами растительного происхождения [13].

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ VAC

Плоды авраамова дерева (*Vitex agnus-castus*, витекса священного [VAC]) используют как лекарственное растение более 2500 лет, что было задокументировано в древнем Египте, Греции и Риме. На протяжении последних 60 лет экстракты VAC широко применяли в Европе в сфере гинекологии, в частности, при ПМС и НМЦ, в том числе полименорее, олигоменорее и аменорее, а также в случае циклического возникновения дискомфорта в груди и дисфункциональных маточных кровоточениях [14–17, 36, 38].

Влияние VAC на ПМС, мастодинию и НМЦ изучали во время открытых клинических исследований с конца 50-х годов XX века до настоящего времени. В открытых материалах ранних исследований содержится информация о

высокой эффективности использования жидкого препарата VAC в лечении мастодинии [18]. Кроме того, в двух контролируемых рандомизированных клинических испытаниях препаратом VAC успешно лечили масталгию [19, 36]. К тому же, существуют научно обоснованные доказательства эффективности VAC в нормализации нерегулярных МЦ [20, 38] и лечении женского бесплодия [38]. Ремиссия или существенное облегчение наблюдались у 60–80% женщин, которые принимали экстракт VAC, похожий процент успешности имел место также во время исследований с привлечением больших групп пациентов [14, 21–27, 38].

В 1992 г. использование VAC в лечении мастодинии, нарушений МЦ и предменструальных расстройств было одобрено Комиссией E Германии (German Commission E), представляющей собой аналог Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США.

Клиническая эффективность и безопасность экстрактов VAC подтверждена в ходе плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) женщин, страдающих от ПМС [25, 28–30, 36]. Плацебо-контролируемые РКИ у женщин с нарушениями лютеиновой фазы и снижением фертильности показали увеличение концентрации лютеиновых гормонов и количества случаев возникновения беременности [31, 38].

Терапия с экстрактами VAC способствует достоверному облегчению симптомов, в то время как частота возникновения нежелательных реакций является низкой [15]. Всестороннее изучение безопасности экстрактов VAC, в частности, результатов клинических исследований, программ постмаркетинговых наблюдений, а также схем, предусматривающих добровольное информирование, подтвердило, что нежелательные реакции при приеме VAC являются редкими, легкими и обратимыми [34].

В большинстве клинических исследований длительность лечения составляла три менструальных цикла (МЦ), однако большинство авторов считает, что терапия на протяжении более 3 месяцев предотвращает рецидив симптомов, тем более что экстракт VAC хорошо переносится при длительном приеме [25–27, 33, 38].

*Статья подготовлена редакцией журнала «Репродуктивная Эндокринология» по материалам Амакса Украина (Amaxa Pharma)

ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТ КАЧЕСТВА ПРОИЗВОДСТВА

Важными факторами, которые могут влиять на эффективность и безопасность терапии лекарственными растительными препаратами, являются происхождение растений или плодов, способ получения препарата (например, используемый растворитель для экстракции), а также количество лекарственного сырья (что определяется количеством нативного экстракта и коэффициентом экстракции DER – drug-extract ratio) [34, 35].

Экстракт VAC Ze 440 – сухой экстракт, произведенный из плодов VAC путем экстракции этанолом 60%, исследовали в РКИ и нескольких обсервационных исследованиях [25, 30, 36, 38]. На основании этих исследований Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) признало экстракт VAC, полученный экстракцией этанолом 60%, единственным экстрактом со статусом «широкое медицинское применение» для лечения ПМС [37]. С учетом этих критериев выгодно выделяется представленный в Украине швейцарский препарат Префемин, 1 таблетка которого содержит 20 мг нативного экстракта VAC Ze 440 (экстрагент – 60% этанол).

ДОЗАЗАВИСИМАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ VAC ZE 440

Качество производства экстракта VAC Ze 440 является важным, но не единственным фактором, влияющим на эффективность терапии НМЦ и ПМС. Дозировки, использовавшиеся во время описанных выше клинических испытаний, существенно отличались. Действие различных дозировок Ze 440 (8, 20 и 30 мг) было оценено в ходе плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, опубликованного в 2012 году. Лечение в течение трех МЦ, во время которых одноразовая суточная доза составляла 20 и 30 мг, продемонстрировало заметное и намного большее облегчение симптомов по сравнению с приемом плацебо [36]. Кроме того, хорошая переносимость аналогичной дозы была продемонстрирована в открытом исследовании женщин с ПМС [25]. Низкая доза экстракта VAC в целом малоэффективна.

В связи с важностью вопроса эффективности лечения в зависимости от дозы представляется важным более детально остановиться на двух исследованиях – применении экстракта VAC Ze 440 при ПМС [36] и НМЦ [38].

ДОЗАЗАВИСИМАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ VAC ZE 440 У ПАЦИЕНТОК С ПМС [36]

Поскольку было подтверждено, что доза экстракта Ze 440 20 мг является безопасной и эффективной в лечении симптомов ПМС [25, 30], целью данного исследования было сравнение клинического эффекта более высокой (30 мг) и более низкой (8 мг) доз в лечении страдающих ПМС пациенток.

С помощью визуально-аналоговой шкалы (VAS) пациентки оценивали тяжесть каждого из симптомов, считаящимся основными при ПМС [39]: раздражительность, перепады настроения, гнев, головная боль, вздутие живота, мастодиния (масталгия). Каждый из показателей пациентки оценивали в диапазоне от 0 мм (симптомы отсутствуют) до

100 мм (симптомы невыносимые). Значение VAS каждого из симптомов суммировали, а сумму определяли как общую балльную оценку тяжести симптомов (TSS).

С целью обеспечения воспроизводимости исходных значений тяжесть симптомов должна была повышаться более чем на 30% во время перехода от фолликулярной к лютеиновой фазе МЦ [39]. В исследование включали только тех пациенток, у которых имелись такие ухудшения. Основным показателем эффективности терапии было изменение величины TSS в промежуток времени от первого до последнего визита женщины к врачу. Начальное и конечное значение определяли как среднее значение суммы баллов за трое суток перед началом менструации в первом и третьем МЦ соответственно. Дополнительным показателем эффективности было изменение каждого из шести отдельных симптомов по результатам оценивания самой пациенткой, оценивания тяжести симптомов врачом, оценивания пациентками и врачами переносимости лечения, желания пациенток продолжать лечение после завершения исследования, коэффициент отклика на лечение, а также комплаентность.

Основной показатель эффективности лечения был задан как изменение величины TSS в промежуток времени от начала до конца лечения, которая определялась по шести основным показателям ПМС. В таблице приведены результаты анализа основного показателя эффективности лечения с указанием средних и усредненных значений, а также диапазонов значений в пределах окончательной выборки. Между группами женщин, которым давали препарат в дозе 20 мг и 30 мг, статистически значимых отличий выявлено не было.

Таблица 1. Общая балльная оценка тяжести симптомов (TSS) исходно, в конце исследования и их отличия в пределах окончательной выборки (n = 142)

Параметры	Плацебо (n = 35)	8 мг Ze 440 (n = 36)	20 мг Ze 440 (n = 35)	30 мг Ze 440 (n = 36)
Исходно, мм				
Усредненное значение	257,0	261,8	279,8	284,8
Среднее значение	255,0	244,5	289,0	290,5
Min; Max*	63; 570	33; 535	76; 541	21; 560
Конец исследования, мм				
Усредненное значение	224,5	247,4	68,7	94,5
Среднее значение	216,0	246,5	39,0	65,5
Min; Max	48; 545	27; 551	2; 337	2; 396
Отличия, мм				
Усредненное значение	-32,5	-14,4	-211,1	-190,3
Среднее значение	-27,0	-13,0	-180,0	-199,5
Min; Max	-489; 260	-339; 345	-537; -11	-548; 3109
Величина p	p < 0,0001 в сравнении с дозой 20 мг	p < 0,0001 в сравнении с дозой 20 мг	Референтные значения	p = 0,599 в сравнении с дозой 20 мг

* минимальное и максимальное значения

В группе приема Ze 440 в дозе 20 мг сравнительно с группой плацебо имело место существенное уменьшение симптомов по шести показателям. Кроме того, снижение оценки всех шести симптомов в группе 20 мг Ze 440 значительно превосходило таковое в группе 8 мг Ze 440. Установлено, что при самой высокой дозе (30 мг Ze 440) существенного отли-

чия в этих показателях по сравнению с дозой 20 мг не было. Также не было существенного отличия для большинства симптомов между группой пациенток, которые принимали 8 мг Ze 440, и группой плацебо. Этот результат частично отличается от данных, полученных в ранее проведенных исследованиях, где было выявлено уменьшение симптомов ПМС при приеме сухого экстракта VAC (BNO 1095) в дозе 4 мг [40]. Вместе с тем имеет место предельный эффект ($p = 0,066$) в исследовании Wilcoxon в отношении симптома «нагрубание молочных желез», когда реакцию пациенток группы плацебо сравнивали с реакцией группы пациенток, принимавших препарат в дозе 8 мг. Нагрубание молочных желез и мастодиния – это симптомы ПМС, которые также успешно лечат малыми дозами препаратов VAC [17, 19].

Во время этого исследования 22,7% пациенток параллельно принимали оральные контрацептивы, которые, как известно, влияют на предменструальные симптомы и могут исказить результаты лечения, а также стать причиной ошибки в оценке результатов исследования. Поэтому в данном исследовании была проведена оценка результатов статистического анализа в начальном моменте и общая балльная оценка симптомов ПМС, а также учтена разница в балльных оценках исходно и в конце исследования с использованием в качестве ковариаты приема оральных контрацептивов. Полученные результаты оказались сходны с вышеописанными: не было выявлено статистически значимого влияния приема оральных контрацептивов ни на один из оцениваемых параметров.

Показатель эффективности лечения (т. е. уменьшение TSS не менее чем на 50%) в группе плацебо и группе приема Ze 440 в дозе 8 мг составил 11% и 14% соответственно. Эффективность лечения в группе приема Ze 440 в дозе 20 мг была наивысшей (81%), в то время как в группе приема Ze 440 в дозе 30 мг этот показатель составил 61%. В группах приема Ze 440 в дозе 20 мг и 30 мг имело место статистически значимое отличие по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$, точный критерий Фишера).

Существенные нежелательные явления во время исследования не наблюдались. В группе плацебо имели место 3 нежелательных явления у 3-х пациенток. В группе 8 мг Ze 440 задокументировано 2 нежелательных явления у 2-х пациенток. В группе 20 мг Ze 440 нежелательный эффект возник у одной пациентки. В группе 30 мг Ze 440 наблюдались 4 нежелательных эффекта у 4-х пациенток.

Таким образом, в представленном исследовании было показано, что этанольный экстракт VAC Ze 440 в дозе 20 мг (Префемин) представляет собой оптимальную дозу для лечения ПМС. При сравнении этой дозы с плацебо было установлено существенное уменьшение всех шести основных симптомов ПМС по результатам самостоятельного оценивания пациентками. Доза 8 мг Ze 440 была эффективна только относительно уменьшения нагрубания молочных желез. В связи с этим для облегчения симптомов мастодинии могут быть достаточными меньшие дозы VAC. В то же время результаты свидетельствуют, что для существенного уменьшения симптомов ПМС во время комплексного лечения нужны более высокие дозы VAC. С другой стороны, преимущество дозы 30 мг над дозой 20 мг не подтверждено: для обеих доз

уменьшение симптомов было более или менее одинаковым, и это дает основания утверждать, что рациональным является применение дозы в 20 мг. Это также согласовывается с рекомендациями, изложенными в монографии «Agnus castus», выпущенной Европейским научным товариществом по фитотерапии [41] и Комитетом по медицинским препаратам растительного происхождения ЕМА [37].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ VAC ZE 440 (ПРЕФЕМИН) У ПАЦИЕНТОК С НМЦ [38]

В то время как результаты последних клинических исследований подтвердили преимущества использования экстрактов VAC при ПМС, исследования с целью изучения его действия для лечения НМЦ и отдельных симптомов, в частности, полименореи, олигоменореи и аменореи, проводили в меньшем количестве. Кроме перечисленных симптомов, в рассматриваемом неинтервенционном обсервационном исследовании, проведенном в Швейцарии с октября 2009 по октябрь 2011 года с вовлечением 43 врачей, оценивали влияние экстракта VAC на другие симптомы, связанные с менструальным кровотечением, в том числе на гиперменорею, менометрорагию, межменструальное кровотечение, кровотечение во время овуляции, а также предменструальное, послеменструальное кровотечение и дисменорею. Оценку эффективности и безопасности рекомендованной однократной суточной дозы 20 мг экстракта VAC Ze 440 в терапии уменьшения симптомов, связанных с НМЦ и менструальными кровотечениями, проводили на момент первого посещения и посещения после лечения в течение трех МЦ.

В это обсервационное исследование были включены 211 женщин, страдающих от НМЦ, средний возраст которых составил $35,3 \pm 8,8$ лет. Доля женщин моложе 25 лет составила 12%, в возрасте от 25 до 39 лет – 50%, женщин старше 40 лет 35%, возраст 3% женщин указан не был. Нормальную массу тела имели 53% женщин, избыточный вес – 29%, ожирение – 10%, дефицит веса – 6%. Пременопаузальные симптомы были зафиксированы в 30% случаев, ПМС – у 27% женщин, 25% участниц исследования не реализовали свое желание иметь детей. Кроме того, возможными основными заболеваниями или расстройствами, ведущими к НМЦ, были эндометриоз, синдром поликистозных яичников и миома матки, неправильное питание и чрезмерно интенсивные занятия спортом.

Большинству пациенток (88%) давали дозу экстракта VAC Ze 440 20 мг в виде одной таблетки, покрытой оболочкой (Префемин). По условию этого исследования, врачам было разрешено назначать большие дозы, в результате 5% женщин принимали по 2 таблетки в сутки. Доза, назначенная 14 участницам (7%), не была указана. Из 211 участниц исследования 207 (98%) женщин пришли на прием после завершения курса лечения, 4 пациентки на финальный прием не явились.

Во время первичного визита 145 пациенток (69%) страдали НМЦ. Полименорея была у 45 (21%), олигоменорея – у 40 (19%), аменорея – у 20 (9%) женщин. Дисменорея выявлена у 127 женщин (60%), гиперменорея – у 67 (32%), менометрорагия – у 31 (15%), межменструальное кровотечение – у 41 (19%), кровотечение во время овуляции – у 10 (5%), предменструальное кровотечение – у 26 (12%), послеменструальное – у 16 (8%) пациенток.

Информация по уменьшению симптомов после лечения в течение трех МЦ представлена на рисунке.

После лечения экстрактом VAC Ze 440 (Префемин) в течение трех МЦ доля пациенток, у которых уменьшились проявления НМЦ в целом, а также таких симптомов, как



Рисунок. Эффективность терапии экстрактом VAC Ze 440 (Префемин) на момент финального визита (%)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Van Hooff, M.H., Voorhorst, F.J., Kaptein, M.B., et al. "Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14–16 year old adolescents." *Hum Reprod* 14 (1999): 2223–9.
- Ginsburg, K.A., Dinsay, R. "Premenstrual syndrome." In: *Practical Strategies in Obstetrics and Gynecology*. Ed. by S.B. Ransom. WB Saunders, Philadelphia, Pa (2000): 684–94.
- Mishell, D.R. "Premenstrual disorders: epidemiology and disease burden." *Am J Manag Care* 11 (2005): 473–9.
- Rapkin, A.J., Winer, S.A. "Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness." *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 9 (2009): 157–70.
- Tschudin, S., Coda Berteza, P., Zemp, E. "Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample." *Arch Womens Ment Health* 13 (2010): 485–94.
- Doll, M. "The premenstrual syndrome: effectiveness of Vitex agnus castus." *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 32.5 (2009): 186–91.
- Meier, B., Berger, D., Hoberg, E., et al. "Pharmacological activities of Vitex agnus castus extract in vitro." *Phytomedicine* 7 (2000): 373–81.
- Mansfield, M.J., Emans, S.J. "Adolescent menstrual irregularity." *J Reprod Med* 29 (1984): 399–410.
- Dickerson, L.M., Mazyck, P.J., Hunter, M.H. "Premenstrual syndrome." *Am Fam Physician* 67 (2003): 1743–52.
- Sliutz, G., Speiser, P., Schultz, A.M., et al. "Agnus castus extract inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells." *Horm Metab Res* 25 (1993): 253–5.
- Jarry, H., Leonhardt, S., Gorkow, C., et al. "In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of Agnus castus: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay." *Exp Clin Endocrinol* 102 (1994): 448–54.
- Wuttke, W., Jarry, H., Christoffel, V., et al. "Chaste tree (Vitex agnus castus) – pharmacology and clinical indications." *Phytomedicine* 10 (2003): 348–57.
- Singh, B.B., Berman, B.M., Simpson, R.L., et al. "Incidence of premenstrual syndrome and remedy usage: a national probability sample study." *Altern Ther Health Med* 4 (1998): 75–9.
- Mergner, R. "Zyklusstörungen: Therapie mit einem Vitex-agnus-castus-haltigen Kombinationsarzneimittel." *Der Kassenarzt* 7 (1992): 51–60.
- Roemheld-Hamm, B. "Chasteberry." *Am Fam Physician* 72 (2005): 821–4.
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOPE). *Agni Casti Fructus (Agnus Castus)*. ESCOP Monographs. 2nd ed. Thieme. New York (2003): 8–13.
- Halaska, M., Beles, P., Gorkow, C., et al. "Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study." *Breast* 8 (1999): 175–81.
- Roeder, D. "Therapie von Zyklusstörungen mit Vitex agnus-castus." *Zeitschrift für Phytotherapie* 15 (1994): 157–63.
- Wuttke, W., Splitt, G., Garkow, C., Sieder, C. "Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus-haltigen Arzneimittel – Ergebnisse einer randomisierten plazebokontrollierten Doppelblindstudie." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 57 (1997): 569–74.
- Milewicz, A., Gejdel, E., Sworen, H., et al. "Vitex agnus castus – Extrakt zur Behandlung von Regelttempoanomalien infolge latenter Hyperprolaktinämie – Ergebnisse einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie." *Arzneimittel-Forschung* 43.7 (1993): 752–6.
- Kayser, H.W., Istanbuloglu, S. "Eine Behandlung von Menstruationsstörungen ohne Hormone." *Hippokrates* 25 (1954): 717–8.
- Fikentscher, H. "Ätiologie, Diagnose und Therapie der Mastopathie und Mastodynie. Erfahrungen bei der Behandlung mit Mastodynie." *Med Klein* 72 (1977): 1327–30.
- Loch, E.G., Bohnert, K.J., Peeters, M., et al. "Die Behandlung von Blutungsstörungen mit Vitex agnus-castus-Tinktur." *Frauenarzt* 32 (1991): 867–70.

24. Dittmar, F.W., Bohnert, K.J., Peeters, M., et al. "Prämenstruelles Syndrom: Behandlung mit einem Phytopharmakon." *TW Gynäkologie* 5 (1992): 60–8.
25. Berger, D., Schaffner, W., Schrader, E., et al. "Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS)." *Arch Gynecol Obstet* 264 (2000): 150–3.
26. Feldmann, H.U., Albrecht, M., Lamertz, M., et al. "Therapie bei Gelbkörperschwache bzw. prämenstruellem Syndrom mit Vitex agnus castus Tinktur." *Gyne* 11 (1990): 421–5.
27. Propping, D., Bohnert, K.J., Peeters, M., et al. "Vitex agnus-castus. Behandlung gynäkologischer Krankheitsbilder." *Therapeutikon* 5 (1991): 581–5.
28. Milewicz, A., Gejdel, E., Sworen, H., et al. "Vitex agnus castus Extrakt zur Behandlung von Regeltempoanomalien infolge latenter Hyperprolactinaemie. Ergebnisse einer randomisierten, Placebokontrollierten Doppelblindstudie." *Arzneimittelforschung* 43 (1993): 752–6.
29. Wuttke, W., Splitt, G., Gorkow, C., et al. "Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus haltigen Arzneimittel." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 57 (1997): 569–74.
30. Schellenberg, R. "Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study." *BMJ* 322 (2001): 134–7.
31. Westphal, L.M., Polan, M.L., Trant, A.S., et al. "A nutritional supplement for improving fertility in women: a pilot study." *J Reprod Med* 49 (2004): 289–93.
32. Daniele, C., Thompson Coon, J., Pittler, M.H., et al. "Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events." *Drug Saf* 28 (2005): 319–32.
33. Peters-Welte, C., Albrecht, M. "Regeltempostörungen und PMS. Vitex agnus-castus in einer Anwendungsbeobachtung." *TW Gynäkologie* 7 (1994): 49–52.
34. Chaste tree fruit (Vitex agnus-castus). Standards of analysis, quality control and therapeutics. American Herbal Pharmacopoeia. Santa Cruz (CA) (2001).
35. Blumenthal, M. "Monographie zu Agni casti fructus." *Bundesanzeiger* 226 (1992).
36. Schellenberg, R., Zimmermann, C., Drewe, J., et al. "Dosedependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome." *Phytomedicine* 19 (2012): 1325–31.
37. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community Herbal Monograph on Vitex agnus-castus L., fructus. European Medicines Agency (2010).
38. Eltbogen, R., et al. "Vitex-agnus-castus-Extrakt (Ze 440) zur Symptombehandlung bei Frauen mit menstruellen Zyklusstörungen." *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* 25.2 (2015): 10–15
39. Dickerson, L.M., Mazyck, P.P.J., Hunter, M.H. "Premenstrual syndrome." *American Family Physician* 67.8 (2003): 1743–52.
40. He, Z., Chen, R., Zhou, Y., et al. "Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: a prospective, randomized, multicenter placebo controlled study in China." *Maturitas* 63.1 (2009): 99–103.
41. E/S/C/O/P Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, 2nd ed. European Scientific Cooperative on Phytotherapy & Georg Thieme Verlag. Exeter/Stuttgart/New York (2003).
42. Falch, B.S., Bitzer, J., Polasek, W. "Die Behandlung des prä-menstruellen Syndroms (PMS)." *Phytotherapie* 3 (2003): 1–8.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА VAC ZE 440 (ПРЕФЕМИН) ПРИ НМЦ И ПМС

Обзор исследований

Нарушения менструального цикла (НМЦ) и предменструальный синдром (ПМС) являются частыми изменениями, которые возникают у женщин в течение репродуктивного периода жизни. Большинство женщин, страдающих от НМЦ и ПМС, занимаются самолечением препаратами, которые отпускаются без рецепта, в частности, витаминами, минеральными добавками и другими вспомогательными препаратами или препаратами растительного происхождения.

Плоды аврамова дерева (*Vitex agnus-castus*, витекса священного [VAC]) традиционно используются для лечения этих заболеваний. Эффективность растительных препаратов напрямую зависит от качества исходного сырья, способа экстракции, стандартизации экстракта и способа производства. Экстракт VAC Ze 440 – сухой экстракт, произведенный из плодов витекса священного путем экстракции этанолом 60% (в Украине представлен препаратом Префемин), исследовали в рандомизированных контролируемых испытаниях и нескольких наблюдательных исследованиях. На основании этих исследований Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) признало экстракт VAC, полученный путем экстракции 60% этанолом, единственным экстрактом со статусом «широкое медицинское применение» для лечения предменструального синдрома.

Экстракты VAC имеют дозозависимую эффективность. Особое внимание в статье уделено анализу рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований применения экстракта VAC Ze 440 в терапии ПМС и НМЦ. Согласно данным исследований, дозировка 20 мг VAC Ze 440 (Префемин) является оптимальной в комплексном лечении ПМС и НМЦ и имеет наибольшую клиническую эффективность.

Терапия с экстрактом VAC Ze 440 (Префемин) способствует достоверному облегчению симптомов, в то время как частота возникновения нежелательных реакций является низкой. Всестороннее изучение безопасности экстрактов VAC, в частности, результатов клинических исследований, программ постмаркетинговых наблюдений, а также схем, которые предусматривают добровольное информирование, подтвердило, что нежелательные реакции при приеме VAC являются редкими, легкими и обратимыми. Отличная переносимость экстрактов VAC представляет собой неоспоримое преимущество, учитывая соотношение риск/польза при лечении гормонами или фармакологическими препаратами.

Ключевые слова: нарушения менструального цикла, предменструальный синдром, лечение, VAC, Ze 440, Префемин.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТУ VAC ZE 440 (ПРЕФЕМІН) ПРИ ПМЦ ТА ПМС

Огляд досліджень

Порушення менструального циклу (ПМЦ) і передменструальний синдром (ПМС) є частими змінами, що виникають у жінок протягом репродуктивного періоду життя. Більшість жінок, які страждають на ПМЦ та ПМС, займаються самолікуванням препаратами, що відпускаються без рецепту, зокрема вітамінами, мінеральними добавками та іншими допоміжними препаратами або препаратами рослинного походження.

Плоди аврамова дерева (*Vitex agnus-castus*, вітекса священного [VAC]) традиційно використовуються для лікування цих захворювань. Ефективність рослинних препаратів безпосередньо залежить від якості вихідної сировини, способу екстракції, стандартизації екстракту і способу виробництва. Екстракт VAC Ze 440 – сухий екстракт, вироблений із плодів вітекса священного шляхом екстракції етанолом 60% (в Україні представлений препаратом Префемін), досліджували в рандомізованих контрольованих дослідженнях і декількох спостережливих випробуваннях. На підставі цих досліджень Європейське медичне агентство (European Medicines Agency, EMA) визнало екстракт VAC, отриманий шляхом екстракції 60% етанолом, єдиним екстрактом зі статусом «широке медичне застосування» для лікування передменструального синдрому.

Екстракти VAC мають дозозалежну ефективність. Особливу увагу в статті приділено аналізу рандомізованих контрольованих і спостережливих досліджень застосування екстракту VAC Ze 440 в терапії ПМС і ПМЦ. Згідно з даними досліджень, дозування 20 мг VAC Ze 440 (Префемін) є оптимальним в комплексному лікуванні ПМС та ПМЦ і має найбільшу клінічну ефективність.

Терапія з екстрактом VAC Ze 440 (Префемін) сприяє достовірному полегшенню симптомів, у той час як частота виникнення небажаних реакцій є низькою. Всебічне вивчення безпеки екстрактів VAC, зокрема, результатів клінічних досліджень, програм постмаркетингових спостережень, а також схем, які передбачають добровільне інформування, підтвердило, що небажані реакції при прийомі VAC є рідкісними, легкими і оборотними. Відмінна переносимість екстрактів VAC являє собою незалежну перевагу, враховуючи співвідношення ризик/користь при лікуванні гормонами або фармакологічними препаратами.

Ключові слова: порушення менструального циклу, передменструальний синдром, лікування, VAC, Ze 440, Префемін.

THE EFFICACY OF THE EXTRACT VAC ZE 440 (PREFEMIN) AT MCD AND PMS

Studies review

Menstrual cycle disorders (MCD) and premenstrual syndrome (PMS) are frequent changes that occur in women during the reproductive period of life. Most women suffering from PMS and MCD, are engaged in self-medication drugs without a prescription, such as vitamins, mineral supplements and other ancillary drugs or herbal medicines.

The fruits of the chaste tree (*Vitex agnus-castus*, VAC) traditionally have been used to treat these diseases. The efficacy of herbal medicines is directly dependent on the quality of the feedstock, the extraction method, standardizations of extract and production process. Extract VAC Ze 440 – a dry extract which produced from the fruits of chaste tree by extraction with ethanol 60% (in Ukraine represented by drug Prefemin), was investigated in randomized controlled trials and several observational studies. Based on these studies the European Medicines Agency recognized VAC extract which was obtained by extraction with 60% ethanol, the exclusive extract with status "wide medical use" for the treatment of premenstrual syndrome.

Efficacy of VAC extracts is dose-dependent. An article pays special attention to the analysis of randomized controlled and observational trials of using of extract VAC Ze 440 in PMS and MCD therapy. According to studies, the dosage of 20 mg VAC Ze 440 (Prefemin) is optimal in treatment of PMS and the MCD and has the greatest clinical efficacy.

The therapy with VAC Ze 440 extract (Prefemin) promotes the significant relief of symptoms, while the incidence of adverse reactions is low. A comprehensive study of the safety VAC extracts, in particular, the results of clinical studies, observing post-marketing programs and circuits that provide voluntary information confirmed that unwanted reaction when receiving VAC are rare, light, and reversible. Excellent tolerability of VAC extracts is a distinct advantage, given the risk/benefit ratio in the treatment by hormone or pharmacological drugs.

Keywords: menstrual cycle disorders, premenstrual syndrome, treatment, VAC, Ze 440, Prefemin.