

Эффективность *Vitex agnus castus* у пациенток с предменструальным синдромом и предменструальным дисфорическим расстройством

Систематический обзор

Предменструальный период характеризуется повышенной чувствительностью, колебаниями эмоционального состояния и изменениями поведения (Vigod et al., 2010). В классическом случае такие клинические проявления являются циклическими, рецидивирующими, начинаются в поздней лютеиновой фазе менструального цикла и прекращаются вскоре после начала менструального кровотечения (Ryu, Kim, 2015).

Согласно статистическим данным, в течение всего репродуктивного периода около 70-85% женщин отмечают по крайней мере один предменструальный симптом, в то время как у 20-30% женщин диагностируют предменструальный синдром (ПМС) (Vigod et al., 2010; Dueñas et al., 2011). ПМС, ранее называемый синдромом предменструального напряжения (СПМН), включает в себя физические и психологические симптомы, проявляющиеся в конце лютеиновой фазы менструального цикла и в большинстве случаев не оказывающие существенного влияния на жизнедеятельность и работоспособность (Valadares et al., 2006; Demarque et al., 2013). Тем не менее приблизительно у 2-8% всех женщин отмечаются тяжелые симптомы или более выраженная форма ПМС, в настоящее время известная как предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) (Yonkers et al., 2008). В то время как симптомы ПМС и ПМДР практически одинаковы, основанием для диагноза ПМДР является наличие выраженного эмоционального расстройства и/или значительного негативного влияния на качество жизни женщины (Vigod et al., 2010; Delara et al., 2012).

Также важно исключить другие патологические состояния и вероятность того, что данные проявления являются симптомами психических нарушений, обострившихся в предменструальном периоде. В соответствии с Руководством по диагностике и статистической классификации психических расстройств 5-го пересмотра, диагностика ПМДР подразумевает необходимость подтверждения наличия и выраженности симптомов путем ведения дневника и ежедневной их оценки в течение минимум двух последовательных менструальных циклов.

Существует несколько вариантов ведения пациенток с клиническими проявлениями ПМС и ПМДР. При этом в действующих руководствах отмечена приоритетность нефармакологических методов, таких как физические упражнения, применение различных техник для снятия стресса и/или здоровое питание с ограничением кофеина и алкоголя. В случаях ПМС и ПМДР средней и тяжелой степени показано назначение фармакологических препаратов из группы антидепрессантов или лекарственных средств, подавляющих функцию яичников (Steiner, 2000; Steiner et al., 2006; Panay, 2011). Несмотря на хорошо доказанную эффективность антидепрессантов (Marjoribanks et al., 2013) и оральных контрацептивов (Lopez et al., 2009) при ПМС и ПМДР, необходимо оценить другие варианты лечения у пациенток с непереносимостью или недостаточной эффективностью вышеуказанных препаратов (Fisher et al., 2016).

Так, для лечения ПМС и ПМДР были предложены средства, относящиеся к альтернативной или комплементарной медицине, включающие использование экстракта прутняка обыкновенного – *Vitex agnus castus* (Wong et al., 1998; Sarris, 2007; Sarris et al., 2011; Melzer et al., 2013). Прутьняк обыкновенный представляет собой древовидный кустарник, плоды которого содержат ряд активных соединений, в том числе флавоноиды, эфирные масла, дитерпены и гликозиды. Некоторые из этих веществ обладают гормоноподобной активностью, проявляют седативные, противовоспалительные, обезболивающие свойства (Jarry et al., 1994; Webster et al., 2006; Choudhary et al., 2009; Вебстер и соавт., 2011). При наличии высокой потребности и поиске нутрицевтиков или препаратов альтернативной/комплементарной медицины для

лечения женщин с ПМС и ПМДР, необходима критическая оценка научных данных в пользу применения *Vitex agnus castus*. Таким образом, целью настоящего исследования было проведение систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивающих эффективность *Vitex agnus castus* в лечении ПМС и ПМДР.

Методы

Был проведен систематический обзор научных публикаций в PubMed и базе данных SciELO до 18 июня 2016 года. Поиск проводили с использованием ключевых слов: «предменструальный синдром», «предменструальное дисфорическое расстройство», «ПМС», «ПМДР», «*Vitex agnus castus*», «*Vitex*», «*Agnus castus*». Критериями включения были РКИ у пациенток с ПМС или ПМДР, в которых:

- сравнивали применение *Vitex agnus castus* с плацебо или активным лечением;
- присутствовало описание и характеристики ослепленности;
- проводилась статистика по выбыванию из исследования или отмене препарата.

Были исключены клинические испытания, в которых препарат исследовали в качестве неосновной опции лечения или эффект от его применения оценивали как вторичный результат терапии. Поиск проводился двумя независимыми исследователями (Cerqueira R.O., Leclerc E.), которые достигли консенсуса касательно включенных в обзор РКИ.

Результаты

В результате поиска в базах данных PubMed и SciELO было найдено в общей сложности 29 ссылок на исследования. Повторяющихся не было. После прочтения заголовков и рефератов статей было определено 11 потенциально удовлетворяющих условиям поиска исследований. После детального ознакомления с полнотекстовыми вариантами статей с учетом соответствия критериям включения было

Таблица. Характеристика исследований, в которых изучалась эффективность *Vitex agnus castus* у пациенток с ПМС и ПМДР

Автор, год, страна исследования	Дизайн исследования	Диагноз	Количество участниц	Вмешательство (лечение)	Оценка эффективности	Переносимость лечения
VAC* в сравнении с плацебо, Schellenberg, 2001, Германия	Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое в течение трех последовательных МЦ**	ПМС	170	Экстракт VAC (Ze 440) в дозе 20 мг 1 таблетка/сут	Прием VAC сопровождался выраженным улучшением симптомов в сравнении с плацебо	7 женщин (3 – в группе плацебо, 4 – в группе VAC) сообщили о незначительных побочных эффектах, которые не сопровождалась отменой препарата
He et al., 2009, Китай	Проспективное рандомизированное двойное слепое в течение трех последовательных МЦ	ПМС средней и тяжелой степени	227	Экстракт VAC (BNO 1095) в дозе 4 мг 1 таблетка/сут	В группе приема VAC отмечено более выраженное уменьшение тяжести ПМС в сравнении с плацебо	19 случаев побочных явлений (9 – в группе лечения, 10 – в группе плацебо). Наиболее часто – головная боль, которая отмечалась у двух пациенток в каждой из групп.
Ma et al., 2010a, b, Китай	Проспективное рандомизированное двойное слепое в течение трех последовательных МЦ	ПМС средней и тяжелой степени	67	Экстракт VAC (BNO 1095) в дозе 4 мг 1 таблетка/сут	В группе приема VAC отмечено более выраженное уменьшение тяжести по шкале ПМДР в сравнении с плацебо	Нет информации
Zamani et al., 2012, Иран	Проспективное рандомизированное двойное слепое в течение шести последовательных МЦ	ПМС	128	40 капель VAC на стакан фруктового сока Только в течение 6 дней перед менструацией	Уменьшение тяжести ПМС на фоне приема VAC было более выраженным, чем в группе плацебо	Нет информации
Schellenberg et al., 2012, Германия	Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в течение трех последовательных МЦ	ПМС	162	Экстракт VAC (Ze 440) в дозе 8, 20 или 30 мг 1 таблетка/сут	Экстракт VAC в дозе 20 мг отмечен в качестве оптимальной дозы	В общей сложности отмечено 10 случаев развития побочных эффектов, не приведших к отмене лечения
VAC в сравнении с активным препаратом, Lauritzen et al., 1997, Германия	Проспективное рандомизированное контролируемое двойное слепое мультицентровое в течение трех последовательных МЦ	СПМН***	175	Экстракт VAC (агнолит) в дозе 3,5-4,2 мг 1 капсула/сут и плацебо 1 капсула/сут Пиридоксина гидрохлорид 100 мг по 2 капсулы с 16-го по 35-й день МЦ и плацебо по 1 капсуле с 1-го по 15-й день МЦ	В среднем уменьшение выраженности ПМС было более значимым в группе VAC, чем в группе пиридоксина	Побочные эффекты (жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, кожные проявления, головная боль) отмечены у 5 пациенток в группе пиридоксина и у 12 – в группе VAC
Atmaca et al., 2003, Турция	Проспективное рандомизированное простое слепое на протяжении 8 недель	ПМДР	42	Экстракт VAC в дозе 20-40 мг/сут Флуоксетин в дозе 20-40 мг/сут	В обеих группах отмечено улучшение симптомов. Флуоксетин в большей степени был эффективен в отношении психологической составляющей ПМС, экстракт VAC – физических проявлений ПМС.	О побочных эффектах сообщили 17 пациенток (9 – из группы флуоксетина и 8 – из группы VAC). 2 участницы (9,5%) из группы флуоксетина и 1 (5,0%) из группы VAC выбыли из исследования. Наиболее частыми побочными эффектами в группе флуоксетина были тошнота, головная боль и бессонница. В этой же группе 2 пациентки жаловались на развитие сексуальной дисфункции. В группе VAC наиболее часто отмечались тошнота и головная боль.
Ciotta et al., 2011, Италия	Проспективное рандомизированное двойное слепое в течение двух месяцев	ПМДР	57	Экстракт VAC в дозе 40 мг/сут Флуоксетин в дозе 20 мг/сут	Улучшение симптомов отмечено в обеих группах. Прием флуоксетина сопровождался более выраженным улучшением, чем VAC.	Частота побочных эффектов не описана

Примечания: * – *Vitex agnus castus*; ** – менструальный цикл; *** – синдром предменструального напряжения, устаревшее название ПМС.

отобрано 8 РКИ. Исследования, включенные в настоящий обзор, были проведены в период с 1997 по 2012 год. Основные характеристики и результаты исследований представлены в таблице.

Оценка эффективности препаратов на основе Vitex agnus castus

В анализируемых исследованиях были использованы различные формы препаратов Vitex agnus castus. Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Schellenberg R. et al. (2001) проведено у женщин с ПМС в течение трех менструальных циклов. В окончательный анализ было включено 170 пациенток. Основным критерием оценки была динамика изменений общей суммы баллов выраженности следующих симптомов: раздражительность, изменение настроения, гнев, головная боль, другие связанные с менструальным циклом симптомы, включая вздутие живота и нагрубание молочных желез, оцениваемые по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). По прошествии трех менструальных циклов средние значения показателя ВАШ в группах приема Vitex agnus castus и плацебо уменьшились соответственно на 128,5 и 78,1 балла со значительным преимуществом у пациенток, получавших экстракт прутняка обыкновенного ($p < 0,001$). Побочные явления отметили 4 пациентки в исследуемой группе (акне, множественные абсцессы, межменструальное кровотечение и крапивница) и 3 – в группе контроля (акне, раннее наступление менструации, расстройство желудка).

Ma L. et al. (2010 a, b) провели два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования у 67 женщин с диагнозом ПМС (от умеренной до тяжелой степени тяжести) в течение трех менструальных циклов. Основным критерием оценки был процентный балл выраженности ПМДР и других симптомов во время лютеиновой фазы третьего менструального цикла с начала лечения. В этом исследовании общий балл выраженности симптомов ПМС в группе приема Vitex agnus castus был значительно ниже, чем в группе плацебо ($p = 0,015$). Выявленные различия были особенно показательны в отношении негативного влияния на качество жизни ($p = 0,047$) и задержки жидкости в организме ($p = 0,036$). Так, если в группе, получавшей экстракт прутняка обыкновенного, улучшение составило от 80,1 до 92,4%, то в группе плацебо – от 48,9 до 73,7%.

В 2012 г. Zamani M.I. et al. провели рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое перекрестное исследование у 128 пациенток с ПМС в течение шести менструальных циклов. Для оценки эффективности лечения сравнивали средний балл по ВАШ в группах приема Vitex agnus castus и плацебо. Так, согласно полученным результатам, у пациенток, получавших прутняк обыкновенный, уменьшение выраженности ПМС было более значимым, чем в группе плацебо ($p < 0,0001$). Ни одна из участниц не сообщила о побочных эффектах.

He Z. et al. (2009) провели проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое с параллельными группами многоцентровое исследование с участием 227 женщин. За пациентками, страдающими ПМС от умеренной до тяжелой степени тяжести, проводили наблюдение в течение трех менструальных циклов. Основным критерием оценки было изменение выраженности ПМДР до и после лечения. Так, в группе приема Vitex agnus castus на фоне терапии средний балл выраженности ПМДР к концу третьего цикла снизился с 29,23 до 6,41, а в группе плацебо – с 28,14 до 12,64. Авторы исследования отметили значительное преимущество экстракта прутняка обыкновенного в сравнении с плацебо у пациенток с ПМДР. При проведении исследования было зарегистрировано 19 случаев побочных эффектов: 9 – в группе лечения и 10 – в группе плацебо. Наиболее часто это была головная боль, которая отмечалась у двух пациенток в каждой из групп.

В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом исследовании приняли участие 162 женщины с ПМС (Schellenberg R. et al., 2012). Пациентки были рандомизированы на следующие группы: плацебо ($n = 40$), прием экстракта прутняка обыкновенного в дозе 8 мг ($n = 42$), 20 мг ($n = 41$) и 30 мг ($n = 39$). Наблюдение проводили в течение трех последовательных менструальных циклов. В окончательный анализ были включены 142 участницы исследования. Основным оцениваемым показателем было изменение общего балла на основании самооценки по ВАШ следующих симптомов: раздражительность, изменение настроения, гнев, головная боль, вздутие живота, нагрубание молочных желез. Согласно выводам авторов, назначение экстракта прутняка обыкновенного в дозе 20 и 30 мг было более эффективным, чем в дозе 8 мг и плацебо, без существенных различий между дозами 20 и 30 мг. Никаких серьезных нежелательных явлений не отмечено. В общей сложности зафиксировано 10 побочных явлений в следующих группах: плацебо – 3 случая, включая непереносимость принимаемого препарата по утрам, недомогание и сильную головную боль; прием препарата в дозе 8 мг – 2 случая (легкая головная боль, незначительные высыпания), препарат в дозе 20 мг – 1 (легкая гипертензия) и препарат в дозе 30 мг – 4 случая (головная боль, вульвовагинальный кандидоз, вздутие живота).

Характеристика исследований, в которых оценивали сравнительную эффективность экстракта Vitex agnus castus с другими препаратами, представлена в таблице.

Обсуждение

Результаты настоящего систематического обзора 8 РКИ, в которых оценивалась эффективность Vitex agnus castus в лечении ПМС или ПМДР, подтверждают целесообразность его клинического применения у женщин с такой патологией. Это первый обзор, посвященный использованию экстракта прутняка обыкновенного для лечения ПМС/ПМДР. В большинстве анализируемых исследований при диагностике данных состояний использовали критерии и подходы, представленные в Руководстве по диагностике и статистической классификации психических расстройств 5-го пересмотра. Во всех плацебо-контролируемых испытаниях экстракт Vitex agnus castus был более эффективным, чем плацебо. Кроме того, он оказывал более выраженное действие в облегчении симптомов ПМС, чем пиридоксина гидрохлорид. В отношении психологического компонента ПМС флуоксетин, препарат группы ингибиторов обратного захвата серотонина, был более эффективен.

Авторы обзора отметили очень хорошую переносимость Vitex agnus castus по результатам всех исследований. В большинстве случаев побочных эффектов были незначительными и преходящими. Доза и режим приема препаратов на основе Vitex agnus castus были лучше описаны в более свежих исследованиях. Так, согласно выводам Schellenberg R. et al. (2012), оптимальной дозой Vitex agnus castus среди трех возможных вариантов (8, 20, 30 мг) является 20 мг в сутки. Zamani M.I. et al. (2012) показали, что прием

экстракта прутняка обыкновенного в течение 6 дней до менструации является эффективным и превосходит плацебо. Выводы, представленные в настоящем систематическом обзоре, должны интерпретироваться с учетом ограничений включенных в него РКИ. Следует отметить, что для оценки основных результатов экстракт Vitex agnus castus использовали в различных формах и дозах.


Кроме того, различные типы экстрактов прутняка обыкновенного и определенный недостаток информации в исследованиях ограничивает их сравнение. Это обусловлено тем, что даже небольшие различия в дозе и фармакокинетическом профиле этих препаратов могут существенно повлиять на выраженность эффекта. В последующих клинических испытаниях необходимо четкое следование критериям диагностики ПМДР согласно Руководству по диагностике и статистической классификации психических расстройств 5-го пересмотра, детальное описание типа и дозы экстракта Vitex agnus castus, а также оценка выраженности симптомов ПМС в течение не менее чем трех последовательных менструальных циклов. Также необходимо оценить долгосрочную эффективность данных препаратов у женщин, ответивших на краткосрочное лечение.

Таким образом, несмотря на вышеуказанные ограничения, результаты РКИ свидетельствуют об эффективности использования экстракта Vitex agnus castus в лечении ПМС и ПМДР в качестве безопасной и действенной альтернативы медикаментозным средствам.

Реферативный обзор подготовила Мария Арефьева


По материалам R.O. Cerqueira et al. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review Arch Womens Ment Health (2017) 20:713-719.







Порушення менструального циклу?

Циклодинон®






нормалізує менструальний цикл¹



відновлює гормональну рівновагу²



не містить гормонів³

Розкриваючи силу рослин

Циклодинон®. Показання. Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Противопоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняка звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняка звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та ковтання.

1. В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54.
2. W.Wutke et al 1997, Geb Fra 57, 569-574
3. Інструкція для медичного застосування препарату

Циклодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/0267/01/01 від 24.01.19. **Циклодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/0267/02/01 від 24.01.19. **ТОВ «Біонорика»** Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.