

---

DOI

Шелленберг Р.<sup>1</sup>, Циммерманн К.<sup>2</sup>, Древе Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт здравоохранения и науки, Хюттенберг, Германия

<sup>2</sup> Фармацевтическая компания Max Zeller Söhne AG, Романсхорн, Швейцария

Schellenberg R.<sup>1</sup>, Zimmermann Ch.<sup>2</sup>, Drewe J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute for Health Care and Science, Hüttenberg, Germany

<sup>2</sup> Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Switzerland

## Дозозависимая эффективность экстракта Vitex Agnus Castus ZE 440 у пациенток с предменструальным синдромом\*

Dose-Dependent Efficacy of the Vitex Agnus Castus Extract ZE 440 in Patients Suffering from Premenstrual Syndrome

---

### Резюме

---

**Основания:** было показано, что препараты Vitex agnus castus L. (VAC) эффективны в лечении нарушений менструального цикла, масталгии и симптомов предменструального синдрома (ПМС). Вместе с тем зависимость эффективности от дозировки до сих пор не установлена. Это исследование было направлено на выявление клинической эффективности трех разных доз экстракта VAC Ze 440 в сравнении с плацебо в лечении пациенток, которые страдают ПМС.

**Методы:** исследование проводили с использованием плацебо в параллельных группах в нескольких медицинских центрах. Всего в нем приняли участие 162 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет, которые страдали ПМС. На протяжении трех менструальных циклов они получали плацебо или Ze 440 в разных дозах (8, 20 и 30 мг), при этом настоящая информация о препарате не была доступна ни пациенткам, ни врачам. Тяжесть симптомов ПМС, среди которых были раздражительность, изменение настроения, гнев, головная боль, а также вздутие живота и нагрубание молочных желез, пациентки оценивали по визуальной аналоговой шкале.

**Результаты:** лечение во всех случаях переносилось легко. Общее уменьшение балльной оценки симптомов (TSS) в группе пациенток, которые получали препарат в дозе 20 мг, было существенно выше, чем в группах пациенток, которые получали плацебо и препарат в дозе 8 мг. С другой стороны, высшая доза (30 мг) существенно не уменьшала тяжесть симптомов по сравнению с лечением препаратом в дозе 20 мг, и это означает, что рациональной является доза 20 мг. Аналогичные результаты наблюдались и по балльным оценкам отдельных симптомов ПМС.

**Выводы:** это исследование показало, что экстракт VAC Ze 440 эффективен в уменьшении симптомов ПМС в случае его применения в дозе 20 мг. Следовательно, страдающим от ПМС пациенткам VAC Ze 440 желательно назначать именно в этой суточной дозе.

**Ключевые слова:** Vitex agnus castus, фитотерапия, предменструальный синдром, доза-реакция, рандомизированное клиническое исследование, Ze 440.

---

\* На правах рекламы. Статья опубликована в журнале «Phytomedicine» 19.14 (2012): 1325–31. DOI: 10.1016/j.phymed.2012.08.006

---

**Abstract**

---

**Background.** Preparations of *Vitex agnus castus* L. (VAC) have been shown to be effective to treat irregular menstrual cycles, cyclical mastalgia and symptoms of the premenstrual syndrome (PMS). However, the dose-effect relationship for the treatment of PMS has not yet been established. This study aimed to investigate the clinical effects of three different doses of the VAC extract Ze 440 in comparison to placebo in patients suffering from PMS.

**Methods.** In a multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, 162 female patients with PMS (18–45 years) were randomized to either placebo or different doses of Ze 440 (8, 20 and 30 mg) over three menstrual cycles. PMS symptoms' severity was assessed by patients using visual analog scales (VAS) for the symptoms irritability, mood alteration, anger, headache, bloating and breast fullness.

**Results.** Each of the treatments was well tolerated. Improvement in the total symptom score (TSS) in the 20 mg group was significantly higher than in the placebo and 8 mg treatment group. The higher dose of 30 mg, on the other hand, did not significantly decrease symptom severity compared to the 20 mg treatment, providing a rationale for the usage of 20 mg. Corresponding results were observed with the single PMS symptom scores.

**Conclusion.** This study demonstrated that the VAC extract Ze 440 was effective in relieving symptoms of PMS, when applied in a dose of 20 mg. Therefore, for patients suffering from PMS, 20 mg Ze 440 should be the preferred daily dose.

**Keywords:** *Vitex agnus castus*, chasteberry, premenstrual syndrome, dose-response, randomized controlled trial, Ze 440.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Предменструальный синдром (ПМС) представляет собой расстройство, которое часто возникает у женщин в течение репродуктивного периода жизни во время лютеиновой фазы менструального цикла (МЦ). На симптомы ПМС жалуются до 20% женщин, а 3–8% из них в это время испытывают затруднения в межличностном общении или в работе [1]. Обычно самые тяжелые симптомы наблюдаются в дни, которые предшествуют менструации [2]: в частности, у пациенток возникают психоэмоциональные изменения, среди которых отмечаются раздражительность, перепады настроения, гнев/напряженность, тревога и депрессия. Кроме того, имеют место симптомы физического неблагополучия, в частности вздутие живота, головная боль, усталость и боль в молочных железах (мастодиния) [1].

Точная этиология этого расстройства до сих пор не ясна, хотя ряд исследований указывает на изменения в регуляции нейрогормонов и медиаторов, в частности серотонина [3] и дофамина [4]. Предменструальная мастодиния может быть связана с латентной гиперпролактинемией. Поскольку секреция пролактина происходит под контролем продуцируемого гипоталамусом дофамина, неудивительно, что этот гормон, имеющий сродство с бромокриптином, является эффективным средством лечения циклической мастодинии. В то же время это лечение сопровождается существенными нежелательными явлениями, в частности тошнотой и рвотой [5]. Большой процент женщин (до 80%), страдающих ПМС, занимаются самолечением препаратами, которые

---

отпускаются без рецепта, среди которых вспомогательные средства и препараты естественного происхождения, витамины и минеральные препараты [6].

Препараты, изготовленные из *Vitex agnus castus* L. (витекса священного) (VAC, синонимы: авраамово дерево, монашеский перец), традиционно используют для лечения многочисленных гинекологических расстройств. В открытых материалах ранних исследований содержится информация о высокой эффективности использования жидкого препарата VAC в лечении мастодинии [7]. Кроме того, в двух контролируемых рандомизированных клинических испытаниях препаратом VAC успешно лечили масталгию [8]. К тому же существуют научные обоснованные доказательства эффективности VAC в нормализации нерегулярного МЦ [9] и лечении женского бесплодия [10]. В 1992 г. использование VAC в лечении мастодинии, нарушений МЦ и предменструальных расстройств было одобрено Комиссией Е Германии (German Commission E), аналогом Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США.

С целью изучения применения препаратов VAC в лечении ПМС было проведено несколько рандомизированных клинических испытаний: с параллельным использованием плацебо [9], пиридоксина [11] и флуоксетина [12] для сравнения. Каждое из них подтвердило клиническую эффективность VAC, отметив слабую выраженность и обратимость наблюдавшихся нежелательных явлений [13].

Вместе с тем принцип активного действия VAC и фармакологический механизм, которым обусловлено облегчение симптомов ПМС, пока не выяснены окончательно. Исследования *in vitro* показали связывание с  $\mu$ -опиоидными [14] и  $\beta$ -эстрогенными [15] рецепторами. Возможно, более важным могло бы оказаться связывание с рецепторами дофамина D2, а также ингибирование процесса выделения пролактина из клеток гипофиза [16]. Характеристическими составными VAC, кроме прочих, являются горькие гликозиды (иридоиды), бициклические дитерпены, флавоноиды и флавоны [17].

Важными факторами, которые могут влиять на эффективность лечения лекарственными растительными препаратами, являются способ их получения (например, применяющийся для экстракции растворитель), а также используемое количество лекарственного сырья (что определяется количеством нативного экстракта и коэффициентом экстракции DER – drug-extract ratio). Однако дозировки, использовавшиеся во время клинических испытаний, существенно отличались. Так, в исследовании эффективности VAC для лечения мастодинии [3] применяли жидкий препарат, в котором содержание VAC соответствовало 30–40 мг лекарственного сырья в сутки. В текущем исследовании мы использовали Ze 440 – экстракт плодов VAC (экстрагент – 60% этанол) в дозировке 20 мг нативного экстракта, что соответствует приблизительно 180 мг лекарственного сырья VAC в сутки. Эта доза обеспечивала эффективное облегчение симптомов ПМС во время прежде проведенного двойного слепого рандомизированного исследования с параллельным использованием плацебо [18]. Активное лечение значительно и достоверно превосходило плацебо и легко переносилось. Кроме того, хорошая переносимость аналогичной дозы была продемонстрирована в открытом

исследовании женщин с ПМС [19]. Поскольку было подтверждено, что доза экстракта Ze 440 20 мг является безопасной и эффективной в лечении симптомов ПМС, целью нашего исследования было сравнение клинического эффекта более высокой (30 мг) и более низкой (8 мг) доз в лечении страдающих ПМС пациенток.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### **Организация исследования**

Данное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное проспективное исследование проводили в период с ноября 2005 г. по декабрь 2006 г. в соответствии с надлежащей клинической практикой и согласно утвержденной методике. Все лечащие врачи медицинских центров, участвовавшие в нем, прошли соответствующее обучение. В каждой из клиник исследования выполняли одни и те же лица.

### **Пациентки**

Амбулаторных больных исследовали путем проведения трех исходных оценок состояния на протяжении двух недель, чтобы убедиться в стойкости симптомов ПМС. Диагностику ПМС выполняли в соответствии с рекомендациями Калифорнийского университета Сан-Диего (University California, San Diego), Национального института психического здоровья (National Institute of Mental Health) [3], а также согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM III-R), разработанному Американской психиатрической ассоциацией.

Пациентки отбирались для участия в исследовании по следующим критериям: диагностированный ПМС согласно критериям DSM III-R, наличие письменного информированного согласия, возраст 18–45 лет. Кроме того, они должны были отвечать таким дополнительным требованиям: повышение интенсивности симптомов ПМС на 30% во время 6-дневного интервала перед менструацией по сравнению с периодом с 5-го по 10-й день МЦ, а также наличие на протяжении пяти суток перед менструацией в предыдущем МЦ по крайней мере одного из аффективных и соматических симптомов (аффективные – депрессия, вспышки гнева, раздражительность, тревога, спутанность сознания, социальная самоизоляция; соматические – нагрубание молочных желез, вздутие живота, головная боль, отек конечностей). Симптомы должны были уменьшаться с 4-го по 13-й день МЦ.

Основными критериями исключения из группы были аффективные расстройства, анемия, пищевые расстройства, тяжелые хронические заболевания, злоупотребление в прошлом алкоголем или наркотическими средствами, слабоумие или другие сложные когнитивные расстройства, дисменорея, эндометриоз, участие в других исследованиях в течение 6 предыдущих недель, нарушение работы гипофиза, менопауза, неоплазии, беременность или кормление грудью, тяжелые заболевания (сердечно-сосудистые, центральной нервной системы, эндокринные, почечные, печеночные или дыхательные), а также ненадлежащая контрацепция.

---

### **Лекарственный препарат, применявшийся в ходе исследования**

В ходе исследования проводили лечение активным веществом VAS, которое назначали в трех дозах, или плацебо. Все таблетки были покрыты оболочкой, имели одинаковый внешний вид, размер и цвет. Активное вещество представляло собой экстракт витекса священного Ze 440 (экстрагент – этанол 60%, коэффициент экстракции лекарственного препарата 6–12:1, стандартизованный по содержанию кастицина), который назначали в дозе 8, 20 или 30 мг (производство фармкомпании Max Zeller Söhne AG, Романсхорн, Швейцария). Необходимо было принимать одну таблетку раз в сутки, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости во время приема пищи, в течение трех МЦ. Каждой пациентке, которых определяли методом случайного отбора, во время первого визита к врачу выдавали 126 таблеток. Соблюдение правил лечения оценивали путем подсчета количества неиспользованного лекарственного препарата, которое было возвращено, а также путем опроса пациентки относительно приема ею лекарства. Пациенток, принявших как минимум 75% таблеток, считали соответствующими установленным требованиям.

Был разрешен параллельный прием лекарственных препаратов, которые пациентки принимали до исследования, в тех же дозах, за исключением случаев, когда их прием можно было прервать. Допускалось систематическое употребление оральных контрацептивов, а их доза оставалась неизменной на протяжении всего периода лечения. Во время исследования был запрещен параллельный прием таких медицинских препаратов: диуретики, гормоны, вызывающие выделение гонадотропина, нестероидные противовоспалительные препараты, простагландины, психотропные препараты, ингибиторы всасывания серотонина,  $\gamma$ -линоленовая кислота. Также запрещалось одновременное немедицинское лечение, в частности физические и физиотерапевтические процедуры (например, акупунктура и гипноз). Важным являлось документирование точно установленных требований относительно времени и продолжительности приема любого из сопутствующих препаратов, а также их дозировка.

### **Показатели эффективности**

С помощью визуально-аналоговой шкалы (VAS) пациентки оценивали тяжесть каждого из симптомов, считающихся основными при ПМС [3]:

- 1) раздражительность;
- 2) перепады настроения;
- 3) гнев;
- 4) головная боль;
- 5) вздутие живота;
- 6) нагрубание молочных желез.

В более ранних исследованиях эти признаки также принимали в качестве параметров эффективности терапии [18, 20]. 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 (total symptom score, 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 [3]. В исследование включали только тех пациенток, у которых имелись такие ухудшения.

Основным показателем эффективности терапии было изменение величины TSS в промежутки 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 пациенткой и врачами переносимости лечения, желания пациенток продолжать лечение после завершения исследования, коэффициент отклика на лечение, а также комплаентность.

### **Оценка безопасности**

В ходе включения пациенток в исследование проводили тщательный медицинский осмотр и лабораторную диагностику (гематологические, биохимические тесты, а также тест на беременность). Промежуточные медицинские осмотры проводили по решению исследователя. Посещение врача на 12-й неделе (конец исследования) было обязательным, его проводили с целью повторного полного медицинского осмотра и лабораторных анализов (гематологического и биохимического). Кроме того, врачи оценивали наличие побочных эффектов и их тяжесть. Во время каждого визита пациентки регистрировали информацию об одновременном приеме других лекарственных препаратов.

### **Статистика и анализ**

План рандомизации пациенток получали с использованием валидированной компьютерной программы (Mathematica, Wolfram Research Inc., США).

Основной показатель эффективности определяли как изменение между величиной TSS во время окончательного визита по сравнению с исходным уровнем (разница конечного и начального результатов). Лечение считалось эффективным, если суммарная оценка тяжести симптомов уменьшалась более чем на 50%.

## **■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Распределение пациенток**

Всего было обследовано 178 пациенток, 162 из которых вошли в исследование и были разделены на группы случайным образом (начальная выборка). Исходные значения тяжести симптомов были зарегистрированы у 142 пациенток (окончательная выборка). Лечение проводилось в отношении 140 женщин, поскольку из-за нарушений были исключены по 1 пациентке в группах плацебо и группе приема Ze 440. Для всех групп были определены начальные характеристики (табл. 1), по демографическим параметрам статистически значимых отличий между группами не было. 22,7% женщин принимали оральные контрацептивы, их дозы оставались неизменными на протяжении всего периода лечения.

**Таблица 1**  
**Демографические параметры**

Количество пациенток (выборка)	Плацебо (n = 40)	8 мг Ze 440 (n = 42)	20 мг Ze 440 (n = 41)	30 мг Ze 440 (n = 39)
Возраст, лет				
Усредненный (CO*)	31,3 (7,2)	29,4 (7,7)	30,5 (7,7)	32,0 (8,8)
Средний	29,2	26,5	27,2	34,7
Масса тела, кг				
Усредненная (CO)	67,5 (13,2)	64,7 (9,7)	64,4 (12,6)	68,7 (10,3)
Средняя	64,5	62,5	62,0	68,0
Рост, см				
Усредненный (CO)	167,7 (5,9)	167,5 (5,2)	168,0 (5,5)	167,9 (7,0)
Средний	168,0	167,5	168,0	168,0
Возраст менархе, лет				
Усредненный (CO)	12,8 (1,0)	12,9 (1,1)	13,3 (1,4)	12,9 (1,3)
Средний	13,0	13,0	13,0	13,0
Длительность МЦ, сутки				
Усредненная (CO)	28,0 (1,5)	28,1 (1,3)	28,0 (1,2)	28,2 (1,6)
Средняя	28,0	28,0	28,0	28,0
Длительность менструации, сутки				
Усредненная (CO)	4,6 (1,2)	4,7 (1,2)	4,3 (0,9)	4,7 (1,1)
Средняя	4,0	5,0	4,0	5,0

Примечание: \* CO – стандартное отклонение.

### Основной показатель эффективности лечения

Основной показатель эффективности лечения был задан как изменение величины TSS в промежутки времени от начала до конца лечения, которая определялась по шести показателям: раздражительность,

**Таблица 2**  
**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

Примечание: \* минимальное и максимальное значения.

перепады настроения, гнев, головная боль, вздутие живота и нагрубание молочных желез. В табл. 2 приведены результаты анализа основного показателя эффективности лечения с указанием средних и усредненных значений, а также диапазонов значений в пределах конечной выборки. Между группами пациенток, которым давали препарат в дозе 20 мг и 30 мг, статистически значимых отличий выявлено не было.

#### **Дополнительные показатели эффективности лечения**

В качестве дополнительных показателей эффективности лечения оценивали отдельные симптомы. Изменение тяжести симптомов в промежутки времени от начала до конца лечения анализировали, пользуясь той же моделью, что и в случае основного показателя эффективности лечения в конечный момент. В этот же период рассчитывали разницу тяжести отдельных симптомов. Сводная информация представлена в табл. 3.

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 отличия 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 [21]. 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 [8, 22].

#### **Влияние оральных контрацептивов на ПМС**

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 мы оценивали результаты статистического анализа в начальный момент и общую балльную оценку симптомов ПМС, а также разницу в балльных оценках исходно и в конце исследования, используя как ковариату\* прием оральных контрацептивов. Полученные результаты оказались сходны с вышеописанными: не было выявлено статистически значимого влияния приема оральных контрацептивов ни на один из оцениваемых параметров.

#### **Оценка симптомов исследователем**

Оценивание симптомов проводилось в начале и в конце курса лечения по 5-балльной шкале. Сводные результаты представлены в табл. 4, где описаны выборки перед лечением и в конце курса терапии.



**Таблица 3**

**Сводные статистические данные по балльным оценкам отдельных симптомов – отличие между окончанием исследования и исходным состоянием 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)
<b>Раздражительность, мм</b>				
Усредненное значение	-13,2	0,4	-43,3	-33,6
Среднее значение	-5,0	-5,0	-48,0	-34,5
Величина p в сравнении с плацебо	Референтные значения	0,240	<0,0001	0,023
Величина p в сравнении с дозой 20 мг	<0,0001	<0,0001	Референтные значения	0,205
<b>Перепады настроения, мм</b>				
Усредненное значение	-12,3	-0,9	-41,1	-34,3
Среднее значение	-7,0	-3,0	-44,0	-30,0
Величина p в сравнении с плацебо	Референтные значения	0,223	0,0001	0,012
Величина p в сравнении с дозой 20 мг	0,0001	<0,0001	Референтные значения	0,367
<b>Гнев, мм</b>				
Усредненное значение	-6,9	2,3	-34,7	-30,6
Среднее значение	-3,0	-1,5	-31,0	-19,0
Величина p в сравнении с плацебо	Референтные значения	0,438	0,0001	0,007
Величина p в сравнении с дозой 20 мг	0,0001	< 0,0001	Референтные значения	0,560
<b>Головная боль, м</b>				
Усредненное значение	0,7	2,4	-20,8	-28,2
Среднее значение	0,0	0,5	-4,0	-14,5
Величина p в сравнении с плацебо	Референтные значения	0,936	0,026	<0,001
Величина p в сравнении с дозой 20 мг	0,026	0,015	Референтные значения	0,137
<b>Вздутие живота, мм</b>				
Усредненное значение	0,1	-7,9	-36,4	-30,8
Среднее значение	-1,0	-7,5	-42,0	-28,0
Величина p в сравнении с плацебо	Референтные значения	0,222	< 0,0001	0,0002
Величина p в сравнении с дозой 20 мг	< 0,0001	0,004	Референтные значения	0,552
<b>Нагрубание молочных желез, мм</b>				
Усредненное значение	-0,1	-11,5	-31,7	-35,4
Среднее значение	0,0	-2,0	-27,0	-26,5
Величина p в сравнении с плацебо	Референтные значения	0,0075	0,0002	0,0002
Величина p в сравнении с дозой 20 мг	0,0002	0,016	Референтные значения	0,607

\* Ковариата – переменная, которая может влиять на взаимосвязь между изучаемыми переменными, однако сама по себе интереса не представляет (прим. ред.).

В конце лечения симптомы отсутствовали или были слабо выражены у 23% и 22% пациенток групп приема плацебо и 8 мг Ze 440 соответственно. У 49% пациенток группы приема 20 мг Ze 440 симптомов не было, а у 31% пациенток они были слабыми. Эффективность Ze 440 в дозе 30 мг для лечения отдельных симптомов была такой же, как и в случае дозы 20 мг. Отличия между 20 мг Ze 440, 30 мг Ze 440 и плацебо были статистически не значимыми ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 4

Результаты оценивания симптомов исследователем в начале лечения (начальная выборка, n = 162) и после его завершения (окончательная выборка, n = 142)

Количество пациенток (начальная выборка)	Плацебо (n = 40)	8 мг Ze 440 (n = 42)	20 мг Ze 440 (n = 41)	30 мг Ze 440 (n = 39)
Оценка симптомов исследователем перед лечением				
Отсутствует	–	–	–	–
Слабо выраженный	–	1 (2%)	–	1 (3%)
Умеренный	19 (48%)	27 (64%)	24 (59%)	19 (49%)
Сильно выраженный	17 (43%)	11 (26%)	15 (37%)	16 (41%)
Очень сильно выраженный	3 (8%)	3 (7%)	2 (5%)	3 (8%)
Количество пациенток (окончательная выборка)	Плацебо (n=35)	8 мг Ze 440 (n = 36)	20 мг Ze 440 (n = 35)	30 мг Ze 440 (n = 36)
Оценка симптомов исследователем после лечения				
Отсутствует	1 (3%)	4 (11%)	17 (49%)	11 (31%)
Слабо выраженный	7 (20%)	4 (11%)	11 (31%)	13 (36%)
Умеренный	12 (34%)	12 (33%)	4 (11%)	8 (22%)
Сильно выраженный	14 (40%)	15 (42%)	3 (9%)	4 (11%)
Очень сильно выраженный	1 (3%)	1 (3%)	–	–
Величина p (попарное сравнение с плацебо)	–	0,6165	<0,0001	<0,0001

#### Показатель эффективности лечения

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).

#### Переносимость лечения и готовность пациентки продолжать терапию

В конце курса лечения исследователи и пациентки оценивали переносимость терапии по 5-балльной шкале (0 – очень хорошая, 1 – хорошая, 2 – средняя, 3 – плохая, 4 – очень плохая). В этот период наблюдалась высокая согласованность между показателями переносимости, указанными исследователями и пациентками. Обе оценки указывали на очень хорошую (69% и 91% соответственно) или хорошую (31% и 9% соответственно) переносимость дозы 20 мг Ze 440.

Отвечая на вопрос, будут ли они продолжать лечение в рамках исследования, около 2/3 пациенток из группы приема 20 мг Ze 440 ответили положительно (можно было ответить только «да» или «нет»). Этот результат близок к ответам женщин группы приема 30 мг Ze 440. В отличие от них, только 38% пациенток группы приема 8 мг Ze 440 согласились продолжать лечение.

---

### Оценка безопасности

Существенные нежелательные явления во время исследования не наблюдались. В группе плацебо имели место 3 нежелательных явления у 3 пациенток (непереносимость исследуемого лекарственного препарата, недомогание после приема и сильная головная боль). В группе 8 мг Ze 440 задокументировано 2 нежелательных явления у 2 пациенток (слабая головная боль в начале лечения и слабое высыпание во время промежуточного этапа). В группе 20 мг Ze 440 нежелательный эффект (незначительное повышение артериального давления) возник у одной пациентки. В группе 30 мг Ze 440 наблюдалось 4 нежелательных эффекта у 4 пациенток (головная боль, вагинальная грибковая инфекция с сильным зудом, вздутие живота и высыпание на коже). Результаты гематологического и биохимического лабораторного анализа, видимые симптомы и результаты осмотров не выявили отличий между группами пациенток, отличий также не было в начале и в конце исследования.

### ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя недавние публикации показывают общую пользу применения VAC для уменьшения симптомов ПМС, вопрос о зависимости его эффективности от дозы требовал дополнительного изучения. В рамках представленного исследования мы показали, что доза 20 мг этанольного экстракта VAC Ze 440 является оптимальной для лечения ПМС. При сравнении этой дозы с плацебо было установлено существенное уменьшение всех шести 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 [8, 22]. В то же время наши 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 [17] и Комитетом по медицинским препаратам растительного происхождения Европейского медицинского агентства [23].

В одном из недавних исследований оценивали эффективность экстракта VAC в дозе 4 мг (что отвечает 40 мг лекарственного препарата растительного происхождения) в лечении выборки пациенток-китайок [21], у которых, несмотря на такую низкую дозу, в итоге наблюдалось существенное уменьшение симптомов ПМС. При сравнении этих результатов с результатами представленного исследования установлено следующее:

- 1) авторы использовали разные инструменты оценивания (дневник ПМС в исследовании с участием китайских женщин);
- 2) количество визитов пациенток, предусматривавших общение с исследователями, в китайском исследовании было больше;

3) имеют место этнические отличия между проанализированными группами (и, вероятнее всего, также отличия в восприятии ПМС).

Это проявляется и в разных эффектах от приема плацебо после трех циклов лечения, когда общая балльная оценка тяжести симптомов ПМС снизилась на 55% в китайском исследовании в сравнении с 13% в нашем исследовании.

Еще одним широко распространенным способом лечения ПМС является применение оральных контрацептивов [24]. Установлено, что прием дроспиренона и этинилэстрадиола может помочь в лечении симптомов ПМС [25]. Соответственно, параллельный прием оральных контрацептивов может исказить результаты исследования при оценке этих симптомов. Вместе с тем в данном исследовании 23% женщин принимали оральные контрацептивы, и статистический анализ показал отсутствие существенного различия эффектов от их приема в отношении всех исследуемых параметров.

Одним из физических симптомов ПМС является боль в молочных железах (мастодиния). Считается, что этот дискомфорт обусловлен латентной гиперпролактинемией, т. е. чрезмерной секрецией пролактина гипофизом в ответ на стрессовые ситуации, который приводит к стимуляции молочных желез [26]. Секреция пролактина происходит под контролем дофамина гипоталамуса. Соответственно, активация рецепторов, содержащих дофамин  $D_2$ , приводит к ингибированию секреции пролактина и может быть полезной во время лечения мастодинии и других симптомов, связанных с ПМС. Во время открытого исследования с использованием дозы 20 мг Ze 440 после завершения лечения уровень пролактина не снизились, несмотря на высокую общую эффективность терапии [19]. Это дополнительно подтверждает тот факт, что положительное влияние VAC может быть опосредствованным благодаря стимуляции секреции пролактина в ответ на стрессовые факторы, а не общему снижению концентрации пролактина в сыворотке крови. А в ходе данного исследования уровень пролактина не измерялся. Учитывая эффективность лечения, можно предположить, что у пациенток, у которых в результате приема 20 мг Ze 440 симптомы не уменьшились, повышение дозы улучшит результаты терапии. Вместе с тем, поскольку во время этого исследования участницы параллельных групп получали препарат в неизменных дозах, имеющиеся результаты не позволяют ответить на этот вопрос. Были приняты меры, направленные на снижение вариабельности данных, имеющих первоочередную важность для оценивания симптомов ПМС. Количество визитов к врачу было сведено к минимуму во избежание влияния частых медицинских осмотров на результаты самостоятельного оценивания пациентками своего состояния. Продолжительность лечения (3 МЦ) была достаточной для обеспечения возможности документирования всех основных симптомов и вместе с тем достаточно продолжительной для минимизации эффекта плацебо.

## ■ ВЫВОДЫ

Это проспективное двойное слепое рандомизированное исследование, которое проводили с использованием плацебо и путем сравнения результатов приема лекарственного препарата VAC Ze 440 в трех разных дозах, показало, что он эффективно облегчает симптомы ПМС в

---

дозе 20 мг один раз в сутки. В случае приема в дозе 8 мг один раз в сутки общую эффективность подтвердить не удалось, хотя ход кривой, которая отображает такой симптом ПМС, как нагрубание молочных желез, уменьшился. Прием в дозе 30 мг не приводил к дальнейшему улучшению терапевтического эффекта сравнительно с дозой 20 мг. В связи с этим в лечении пациенток, страдающих ПМС, нужно отдавать предпочтение начальной дозе, которая составляет 20 мг Ze 440 в сутки.

**Статья предоставлена фармацевтической компанией «Амакса Украина».**

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Rapkin A.J., Winer S.A. "Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness." *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 9.2 (2009): 157–70.
2. Doll M. "The premenstrual syndrome: effectiveness of *Vitex agnus castus*." *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 32.5 (2009): 186–91.
3. Dickerson L.M., Mazyck P.P.J., Hunter M.H. "Premenstrual syndrome." *American Family Physician* 67.8 (2003): 1743–52.
4. Sliutz G., Speiser P., Schultz A.M. "Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells." *Hormone and Metabolic Research* 25.5 (1993): 253–5.
5. Mansel R.E., Dogliotti L. "European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia." *Lancet* 335.8683 (1990): 190–3.
6. Singh B.B., Berman B.M., Simpson R.L., Annechild A. "Incidence of premenstrual syndrome and remedy usage: a national probability sample study." *Alternative Therapies in Health and Medicine* 4.3 (1998): 75–9.
7. Roeder D. "Therapie von Zyklusstörungen mit *Vitex agnus-castus*." *Zeitschrift für Phytotherapie* 15 (1994): 157–63.
8. Wuttke W., Splitt G., Garkow C., Sieder C. "Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem *Agnus castus*-haltigen Arznei mittel – Ergebnisse einer randomisierten plazebokontrollierten Doppelblindstudie." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 57 (1997): 569–74.
9. Milewicz A., Gejdel E., Sworen H. "VITEX agnus castus – Extrakt zur Behandlung von Regeltempoanomalien infolge latenter Hyperprolaktinämie – Ergebnisse einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie." *Arzneimittel-Forschung* 43.7 (1993): 752–6.
10. Gerhard I., Patek A., Monga B. "Mastodynon® bei weiblicher Sterilität. Randomisierte, plazebokontrollierte, klinische Doppelblindstudie." *Forsch Komplementarmed* 5 (1998): 272–8.
11. Lauritzen C., Reuter H.D., Repges R. "Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus*. Controlled, doubleblind study versus pyridoxine." *Phytomed* 4.3 (1997): 183–9.
12. Atmaca M., Kumru S., Tezcan E. "Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder." *Human Psychopharmacology* 18.3 (2003): 191–5.
13. Daniele C., Thompson Coon J., Pittler M.H., Ernst E. "VITEX agnus castus : a systematic review of adverse events." *Drug Safety* 28.4 (2005): 319–32.
14. Webster D.E., Lu J., Chen S.N. "Activation of the mu-opiate receptor by *Vitex agnus-castus* methanol extracts: implication for its use in PMS." *Journal of Ethnopharmacology* 106.2 (2006): 216–21.
15. Jarry H., Spengler B., Porzel A. "Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones." *Planta Medica* 69.10 (2003): 945–7.
16. Jarry H., Leonhardt S., Gorkow C., Wuttke W. "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." *Experimental and Clinical Endocrinology* 102.6 (1994): 448–54.
17. *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).
18. Schellenberg R. "Treatment for the premenstrual syndrome with *Agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study." *British Medical Journal* 322.7279 (2001): 134–7.
19. Berger D., Schaffner W., Schrader E. "Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS)." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 264.3 (2000):150–3.
20. Landen M., Nissbrandt H., Allgulander C. "Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder." *Neuropsychopharmacology* 32.1 (2007): 153–61.
21. He Z., Chen R., Zhou Y. "Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: a prospective, randomized, multicenter placebo controlled study in China." *Maturitas* 63.1 (2009): 99–103.
22. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. "Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebocontrolled double-blind study." *Breast* 8.4 (1999): 175–81.
23. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Community Herbal Monograph on *Vitex agnus-castus* L., fructus*, vol. EMA/HMPC/144006/2009. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)/European Medicines Agency, 25 Nov 2010.
24. Huber J.C., Bentz E.K., Ott J., Tempfer C.B. "Non-contraceptive benefits of oral contraceptives." *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 9.13 (2008): 2317–25.
25. Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. "Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome." *Cochrane Database Systematic Reviews* 2 (2009): CD006586.
26. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V. "Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) – pharmacology and clinical indications." *Phytomed* 10.4 (2003): 348–57.

Поступила/Received: 26.08.2020

Контакты/Contacts: juergen.drewe@zellerag.ch