

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Восточная
Европа

2023, том 13, № 6

Reproductive Health. Eastern Europe
International Scientific Journal

2023 Volume 13 Number 6

Благодарю Вас за любовь,
Похожую на муки,
За то, что Вы мне дали вновь
Изведать боль разлуки.
За упоительную власть
Пленительного тела,
За ту божественную страсть,
Что в нас обоих пела.

Александр Вертинский



**Исенова С.Ш., Исина Г.М., Пернебекова У.А., Баймусанова Г.Н.,
Умирова Р.У., Базарбаева Ж.У., Рахимжанова А.К.**

**ДОБАВКИ С НЕСКОЛЬКИМИ ПИТАТЕЛЬНЫМИ МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ
ДЛЯ ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Алимбаева Г.Н.

**ВИТЕКС СВЯЩЕННЫЙ – ОСОБОЕ МЕСТО
В ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ**

ISSN 2226-3276 (print)
ISSN 2414-3634 (online)



9 772226 327001



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Планирование беременности

Беременность

Кормление грудью



Состав на 1 капсулу:

- рыбий жир 438,6 мг, в т.ч. докозагексаеновая кислота (ДГК) 250,0 мг,
- элементарное железо 30,0 мг,
- фолаты 600,0 мкг, в т.ч.
 - фолиевая кислота 300,0 мкг
 - 5-метилтетрагидрофолат 300,0 мкг,
- йод (йодид калия) 200,0 мкг,
- витамин D₃ (холекальциферол) 15,0 мкг (600 ME)



РЕКЛАМА. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Не является лекарственным препаратом. Не предназначена для лечения.

Имеются противопоказания и побочные реакции.

Производитель: Куртис Хелс Капс Сп. з о.о., Заявитель: Амакса Фарма ЛТД.

СРР № АМ.01.48.01.003.R.000100.07.19. от 22.07.2019



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.6.004>



Исенова С.Ш.¹ ✉, Исина Г.М.¹, Пернебекова У.А.¹, Баймусанова Г.Н.¹, Умирова Р.У.¹, Базарбаева Ж.У.¹, Рахимжанова А.К.²

¹ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

² Европейский университет прикладных наук, Потсдам, Германия

Добавки с несколькими питательными микроэлементами для женщин во время беременности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Исенова С.Ш., Исина Г.М., Пернебекова У.А., Рахимжанова А., Баймусанова Г.Н., Умирова Р.У., Базарбаева Ж.У.; научный дизайн – Исенова С.Ш., Рахимжанова А.К., Пернебекова У.А.; исполнение заявленного научного исследования – Баймусанова Г.Н., Умирова Р.У., Базарбаева Ж.У.; интерпретация заявленного научного исследования – Исенова С.Ш., Исина Г.М., Пернебекова У.А.; создание научной статьи – Исенова С.Ш., Исина Г.М., Рахимжанова А.К., Пернебекова У.А.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Подана: 23.11.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: isienova10@mail.ru

Резюме

Микронутриенты играют ключевую роль в здоровье матери и ребенка, особенно во время беременности и лактации. Объединение нескольких микроэлементов в одну добавку было предложено в качестве экономически эффективного способа достижения многочисленных преимуществ для женщин во время беременности. Компоненты в составе комплекса хорошо сочетаются между собой, содержатся в достаточных и безопасных количествах и соответствуют европейским рекомендациям для беременных и кормящих женщин. Известно, что дефицит питательных микроэлементов имеет склонность к кумуляции, и большой эффект может быть достигнут при многократном приеме добавок, а не при приеме одного питательного вещества. Однако взаимодействие также может привести к плохому усвоению некоторых питательных веществ. Высокие дозы некоторых питательных веществ также могут нанести вред матери или ее ребенку.

Прием железа и других микронутриентов, таких как фолиевая кислота, витамин D, омега-3, йод, значительно снижает встречаемость анемии у матерей и частоту инфекционно-воспалительных осложнений беременности, а также уменьшает вероятность низкого веса ребенка и микросомии при рождении.

Ключевые слова: микронутриенты при беременности, поливитаминные комплексы, недостаток витаминов

Issenova S.¹✉, Issina G.¹, Pernebekova U.¹, Baimusanova G.¹, Umirova R.¹, Bazarbaeva Zh.¹, Rakhimzhanova A.²

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

² University of Europe for Applied Sciences, Potsdam, Germany

Multi-Nutrient Supplements for Women During Pregnancy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: contribution to the concept – Issenova S., Issina G., Pernebekova U., Rakhimzhanova A., Baimusanova G., Umirova R., Bazarbaeva Zh.; scientific design – Issenova S., Rakhimzhanova A., Pernebekova U.; execution of the declared scientific research – Baimusanova G., Umirova R., Bazarbaeva Zh.; interpretation of the declared scientific research – Issenova S., Issina G., Pernebekova U.; creation of a scientific article – Issenova S., Issina G., Rakhimzhanova A., Pernebekova U.

Submitted: 23.11.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: isienova10@mail.ru

Abstract

Micronutrients play a key role in the health of mother and child, especially during pregnancy and lactation. The article talks about combining multiple micronutrients into one supplement has been proposed as a cost-effective way to achieve multiple benefits for women during pregnancy. The article also discusses in detail the components in the complex that combine well with each other, are contained in sufficient and safe quantities and comply with European recommendations for pregnant and lactating women. Micronutrient deficiencies are known to interact, and greater benefits can be achieved by taking multiple supplements rather than taking a single nutrient. However, the interaction may also result in poor absorption of some nutrients. High doses of some nutrients can also harm the mother or her baby.

Taking iron and other micronutrients, such as folic acid, vitamin D, omega 3, iodine, significantly reduces the incidence of anemia in mothers and the incidence of infectious and inflammatory complications of pregnancy, and also reduces the likelihood of low birth weight and microsomia at birth.

Keywords: micronutrients during pregnancy, multivitamin complexes, vitamin deficiency

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

В современных условиях при обычном питании развитие дефицита микронутриентов неизбежно. Наиболее опасен дефицит питательных веществ для беременных и кормящих женщин – снижение количества необходимых микронутриентов может привести к срыву компенсаторно-приспособительных возможностей матери и плода и развитию патологии беременности. Во время беременности возрастает суточная потребность организма в витаминах и минеральных веществах на 30–50%, при этом у 60–70% женщин, становящихся на учет по беременности, выражен недостаток витаминов и микроэлементов [1].

Длительное время считалось, что при беременности наибольшую опасность представляет дефицит фолиевой кислоты, витамина Е и йода, приводящий в

большинстве случаев к прерыванию беременности и ВПР плода. Однако в свете последних достижений фундаментальной науки и доказательной медицины ясно, что развитие плода и нормальное протекание беременности невозможны и в условиях дефицита других витаминов, минералов и микроэлементов, в том числе витамина D, железа, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Оптимальный микронутриентный статус женщины перед зачатием и на протяжении всей беременности благоприятно отражается на соматическом здоровье, когнитивных способностях и продолжительности жизни будущего ребенка [1, 2].

■ ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) обновили рекомендации о дотации микронутриентов в период беременности, где предпочтение отдается многокомпонентным витаминно-минеральным комплексам (ВМК) с обязательным включением в их состав железа в дозировке 30–60 мг и витамина В9 [3].

Эксперты ВОЗ (2016 г., 2020 г.) и специалисты Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG, 2015) призывают соблюдать осторожность в отношении широко распространенного рутинного приема сложных ВМК. Большинство ВМК для беременных содержат избыточное количество минералов (медь, марганец, хром, молибден и др.), положительное действие которых во время беременности не доказано и не рекомендуется. Взаимодействие также может привести к плохому усвоению некоторых питательных веществ. Высокие дозы некоторых питательных веществ также могут нанести вред матери или ее ребенку [4].

Некоторые поливитаминные комплексы могут быть небезопасны и содержать максимально допустимые дозы витаминов. Многие из них, наоборот, не содержат рекомендованное среднесуточное количество витаминов. Нередко в них есть витамины и микроэлементы, которые при одномоментном употреблении разрушаются или не усваиваются. Например, кальций препятствует всасыванию железа, а витамин В1 разрушается в присутствии витамина В2 и В3. Поэтому если и принимать витамины, то лучше в отдельности и только те, которые действительно необходимы. Про дозировки и совместимость – логично, остается только поверить. Насчет приема по отдельности – сложно, не все смогут подобрать препараты и не всем хватит терпения правильно принимать целую горсть разных таблеток, ничего не забывая.

ВМК Прегна-5 включает пять ключевых компонентов: ДГК, железо, йод, фолаты и витамин D3, объединенных в одной капсуле. Каждый из этих компонентов тщательно подобран, чтобы обеспечить оптимальное сочетание, содержащееся в достаточных и безопасных количествах, соответствуя европейским рекомендациям для беременных и кормящих женщин.

Наиболее распространенным известным дефицитом микронутриентов, вызывающим анемию, является дефицит железа у беременных, поскольку у них ежедневная потребность в железе выше, чем в среднем в популяции.

Несмотря на то что уровень железодефицитной анемии среди беременных в нашей стране снизился с 2010 по 2020 г. с 41,6% до 27%, есть регионы Казахстана, где по настоящее время уровень анемии достигает от 36,3% до 55,1% – Восточно-Казахстанская, Кызыл-Ординская, Павлодарская, Северо-Казахстанская области (Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам РК, 2020 г.) [6].

Фолиевая кислота ежедневно также рекомендуется в качестве рутинной дородовой добавки для предотвращения дефектов нервной трубки плода, а также пороков сердца. Железо и фолиевая кислота (IFA – iron and folic acid) часто сочетаются в одной таблетке, например, ежедневная добавка IFA Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ), которая может включать 30 или 60 мг элементарного железа и 0,4 мг фолиевой кислоты [7].

Одним из широко исследуемых витаминов сегодня является витамин D. С учетом открытия новых свойств витамин D приобрел новый статус – D-гормон. Биоактивная форма витамина D образуется в почках, плаценте и других тканях и представляет собой жирорастворимый гормон, связывающийся с рецепторами витамина D в тонком кишечнике.

Выявлено, что недостаточность витамина D в крови беременной чаще сопровождается преэклампсией, гестационным диабетом, бактериальным вагинозом. Дефицит витамина D во время беременности приводит к маленькому весу ребенка при рождении, внутриутробной задержке роста бедренной кости плода, сердечной недостаточности у новорожденного, частым острым инфекциям нижних дыхательных путей [8].

Сопоставимыми с витамином D по степени влияния на протекание беременности и здоровье плода являются омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Данные вещества не синтезируются в организме человека и являются незаменимыми. Основным воздействием омега-3 ПНЖК является замедление процессов биотрансформации провоспалительной арахидоновой кислоты, что обеспечивает выраженное противовоспалительное и цитопротекторное (прежде всего нейропротекторное) действие. Данные эффекты важны как для матери, так и для плода [9, 10].

Исследования показывают, что применение диеты, богатой омега-3 ДЦПНЖК, включая ДГК, может снизить риск распространенных осложнений беременности, таких как задержка внутриутробного развития, преэклампсия и преждевременные роды [10].

Во время беременности потребность в йоде увеличивается более чем на 50%. Рекомендуется, чтобы беременные женщины получали не менее 150 мкг йода в сутки, преимущественно через ВМК. Особенно это актуально для проживающих в районах с йододефицитом, что составляет до 90% территории Казахстана, где рекомендуется увеличивать профилактическую дозу йода. Согласно последним рекомендациям ВОЗ, суточная потребность в йоде для беременных составляет 300 мкг. Недостаток йода может привести к задержке развития плода, выкидышам, врожденному кретинизму, а также вызвать изменения в щитовидной железе у матери, включая развитие зоба [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование направлено на оценку эффективности и безопасности перорального приема нутриента, который содержит профилактическую дозу элементарного железа и витамина D, среди беременных женщин в Республике Казахстан.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. Место проведения исследования:
 - исследование проводилось в женских консультациях и клиниках;
 - фокус на беременных женщин группы высокого риска;
 - географическое местоположение: г. Алматы, Казахстан.
2. Структура исследования:
 - Исследование включало два визита:
 - a. Первый визит:
 - время проведения: 9–12-я неделя беременности;
 - цель: взятие на учет по беременности.
 - b. Второй визит:
 - время проведения: 30-я неделя беременности;
 - условия: не менее 120 дней после первого визита;
 - особенности: в рамках отдаленного наблюдения; без проведения специальных процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики.

Участники исследования: общее количество участниц – 300 беременных женщин.

Режим приема: Прегна-5 от британской компании Amaha Ltd на протяжении всей беременности.

Состав Прегна-5: уникальная комбинация 5 жизненно необходимых и взаимосочетаемых витаминов и минералов для здоровья матери и ее будущего ребенка.

Содержание препарата: дозировки йода, железа, омега-3, витамина D и фолиевой кислоты, соответствующие рекомендациям FIGO.

Диагноз наличия или отсутствия анемии в крови ниже 110 г/л подтверждался общим анализом крови (автоматический гемоанализатор Swelab, Swelab alfa lyse, Swelab alfa diluent, «Boule Medical AB», Швеция), оценка обмена железа проводилась путем определения сывороточного железа.

Диагноз наличия или отсутствия дефицита витамина D подтверждался анализом крови на уровень D 25-ОН (основной метаболит витамина D, присутствующий в крови). При этом <10 нг/мл – выраженный дефицит; <20 – дефицит; 20–30 – недостаточность; 30–100 – адекватный уровень (целевые значения при коррекции дефицита витамина D – 30–60); >150 – возможен токсический эффект.

Не планировалось никакого специального вмешательства, а обеспечение нутриентной поддержки было прописано беременным после получения информированного согласия. Эффективность и безопасность нутриентной поддержки ВМК были проанализированы, используя данные, полученные на первом и на втором визите, а также по исходу беременности – сроки, метод родоразрешения и состояние новорожденного при рождении.

Статистическая обработка

В данном исследовании статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного обеспечения RStudio (версия 2022.02.3 Build 492) и инструмента Tableau Public (версия 2022.2). Анализ охватывал данные 300 наблюдений, включая информацию о беременных женщинах, принимавших препарат Прегна-5, результаты их анализов крови и другие параметры, связанные с беременностью и здоровьем новорожденных.

Сначала была проведена предобработка данных, включая удаление выбросов и заполнение пропущенных значений. Далее был проведен корреляционный анализ для выявления связей между уровнем гемоглобина и витамина D3 в разные периоды беременности, а также массой тела новорожденных при рождении.

Результаты корреляционного анализа показали умеренно положительные связи между уровнем гемоглобина и массой тела новорожденных. Высокие уровни гемоглобина были связаны с нормальной массой новорожденных. Слабые положительные связи были также обнаружены между уровнем витамина D3 и массой тела новорожденных. Высокие уровни витамина D3 также предсказывали нормальную массу новорожденных.

Итак, статистическая обработка данных с использованием RStudio и Tableau Public позволила выявить значимые связи между показателями гемоглобина и витамина D3 в контексте беременности и массой тела новорожденных. Эти результаты подчеркивают важность нутриентной поддержки у беременных женщин, особенно тех, которые находятся в группе высокого риска.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 300 беременных, получавших нутриентную поддержку, большинство пациенток (222 беременные – 74,0%) относилось к группе высокого риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений – наличие в анамнезе бесплодия, привычного невынашивания, перинатальных потерь, экстрагенитальной патологии, 132 беременные (44%) – после применения вспомогательных репродуктивных технологий, а также 54,7% беременных в возрасте более 36 лет.

В ходе исследования у пациенток уточняли данные анамнеза: предшествующие, а также сопутствующие экстрагенитальные и гинекологические заболевания. По данным нашего исследования, у 77% диагностированы экстрагенитальные заболевания: болезни мочеполовой системы встречались у 28,3% беременных, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 16,7%, ЖДА – 14%, хроническая артериальная гипертензия – у 10%.

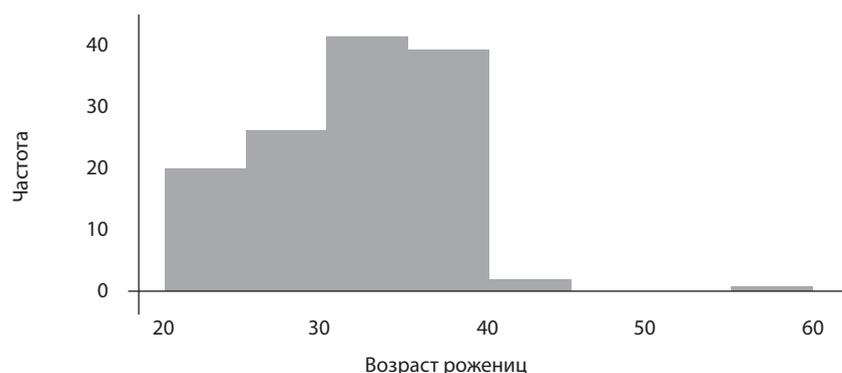


Рис. 1. Средний возраст исследуемых беременных
Fig. 1. Average age of the pregnant women studied

Средний возраст пациенток составил $34,48 \pm 3,5$ года с минимальным значением – 20 лет и максимальным – 48 лет. Более половины пациенток составляют возрастную группу от 30 до 40 лет (рис. 1).

При изучении паритета родов исследуемые группы были репрезентативны по паритету родов: повторнородящих было 59%, первородящих – 41%.

Определение индекса массы тела (ИМТ) матери в 9–12 недель беременности входило в протокол обследования беременных в женской консультации как интегральный показатель, отражающий медицинские и социальные проблемы. Среди беременных исследуемой группы не наблюдалось пациенток с недостаточной массой тела.

При первом визите нормальный диапазон ИМТ (от 18,5 до 25) наблюдался у 74% беременных, избыточная масса тела (ИМТ 25–30) – у 20%, ожирение первой степени (ИМТ 30–35) – у 4%, а второй степени (ИМТ 35–40) – у 1,7%. При втором визите доля беременных с нормальным ИМТ снизилась до 63%, избыточная масса тела увеличилась до 26,7%, ожирение первой степени – до 7,7%, а второй степени – до 2,7%. Такие изменения обусловлены физиологическим набором массы тела в ходе беременности, включая рост плода, увеличение веса амниотической жидкости и плаценты.

Анализ уровня гемоглобина в исследуемой группе представлен на рис. 2.

В динамике измерения двух показателей гемоглобина обычно наблюдалось незначительное снижение среднего уровня с 117 до 112 г/л, что можно объяснить физиологической гемодилюцией, характерной для второй половины беременности. Тем не менее были зафиксированы случаи значительного повышения уровня гемоглобина с 76 до 136 г/л, что связано с эффективностью проводимой нутриентной поддержки.

Несмотря на наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта и раннего токсикоза, а также изменения вкусовых предпочтений, в частности снижение интереса

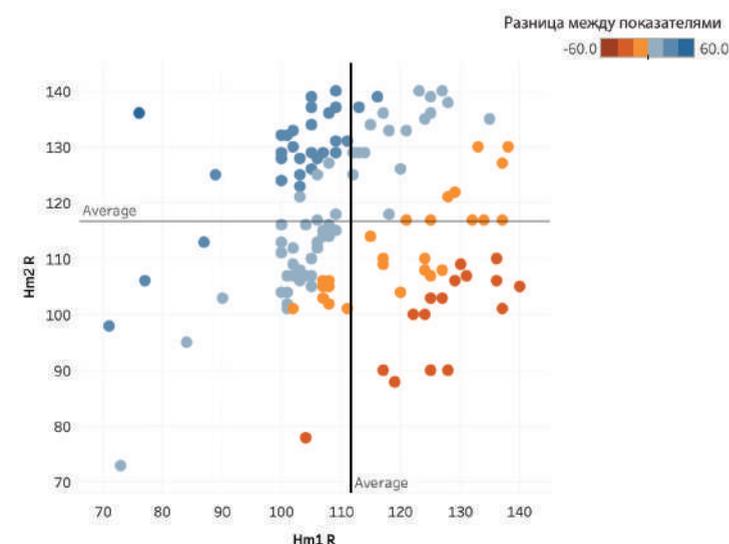


Рис. 2. Анализ уровня гемоглобина в исследуемой группе
Fig. 2. Analysis of hemoglobin levels in the study group

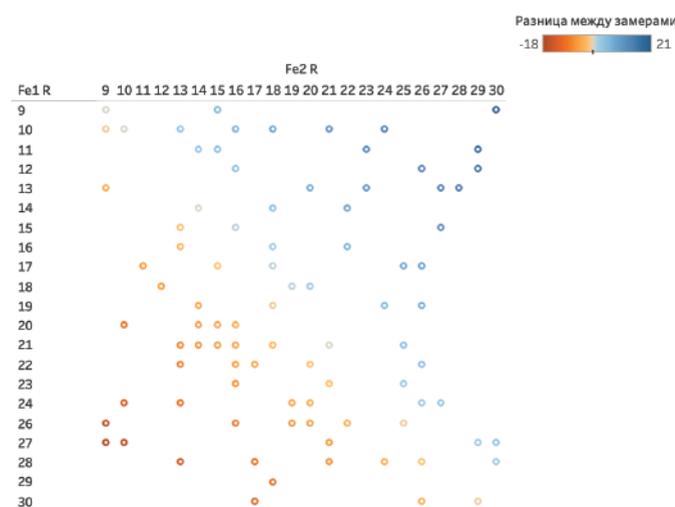


Рис. 3. Определение уровня сывороточного железа
Fig. 3. Determination of serum iron level

к мясной пище, уровень гемоглобина у беременных из исследуемой группы, принимавших Прегна-5 с профилактической дозой элементарного железа 30 мг, не демонстрировал значительных отклонений и не приводил к усилению анемии. Эффективность применения ВМК также можно оценить по уровню сывороточного железа, что подтверждается анализом данного показателя (рис. 3).

Средний уровень сывороточного железа у беременных, принимавших ВМК, в процессе прогрессирующей беременности оставался в пределах физиологически нормальных значений, варьируя от 19,34 до 18,36 мкмоль/л. Это наблюдалось, несмотря

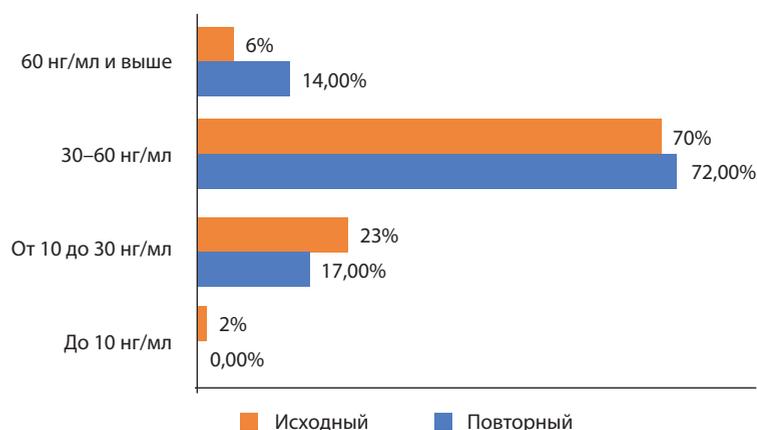


Рис. 4. Уровень витамина D3 в исследуемой группе
Fig. 4. Vitamin D3 level in the study group

на повышенный расход минерала из-за увеличивающегося срока беременности и потребностей растущего плода.

На рис. 4 представлены данные уровня витамина D у беременных исследуемой группы.

Исходный дефицит витамина D (менее 30 нг/мл) отмечался у каждой пятой беременной (23%). У 70% беременных уровень витамина D3 был в пределах 30–60 нг/мл и выше 60 нг/мл – у 6% пациентов исследуемой группы.

На фоне приема Прегна-5 отмечена положительная динамика прироста содержания витамина D в крови матери благодаря наличию 600 МЕ (15 мкг) витамина D3 в каждой капсуле (рис. 4). Результаты, полученные в нашем исследовании, позволяют использовать витамин D с начала I триместра беременности.

Одной из главных причин неблагополучия плода в утробе является осложненное течение беременности. Среди часто встречающихся осложнений беременности: бессимптомная бактериурия наблюдалась у 3,7% беременных, а железодефицитная анемия – у 14%. Во втором триместре беременности наиболее распространенными являются гипертензивные состояния, встречающиеся у 9% беременных, и гестационный сахарный диабет, фиксируемый в 1,7% случаев.

На фоне полноценной нутриентной поддержки, несмотря на высокий риск невынашивания и недонашивания беременности, нами получены следующие результаты: своевременные роды у беременных исследуемой группы произошли в подавляющем большинстве случаев – 98,3%, лишь в 1,7% случаев произошли преждевременные роды в сроке от 24 до 35 недель гестации. Индуцированные роды произошли в 5,6% наблюдений, показаниями явились гипертензивные нарушения при беременности (преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии).

Анализируя исходы беременности, следует отметить, что в большинстве случаев (65,1%) методом родоразрешения были роды через естественные родовые пути, у 34,9% женщин выполнено абдоминальное родоразрешение.

По причине аномалий родовой деятельности операция кесарева сечения произведена лишь в 1,9% случаев, а дистресс плода в родах не зарегистрирован ни в одном наблюдении, что позволяет предположить, что существует потенциальная связь между характером родовой деятельности, состоянием плода в родах и использованием ВМК, имеющего в составе омега-3 ПНЖК, витамин D3, способствующими нормальному течению родового акта. Однако, хотя тенденция и может существовать, важно интерпретировать эти результаты с осторожностью, поскольку другие искажающие факторы или более крупная выборка могут изменить выводы.

Элективное оперативное родоразрешение произведено 33,2%, показаниями явились сочетанные акушерские факторы – рубец на матке, крупный плод, тазовое предлежание плода, применение ВРТ, возраст первородящей более 35 лет и т. д.

Кесарево сечение в экстренном порядке произведено в связи со слабостью родовой деятельности в 1,9% случаев.

Анализ массы тела новорожденных исследуемой группы представлен на рис. 5.

Масса новорожденных составила более 2500,0 г у 93,3% рожениц.

Частота рождения крупного плода (>4000 г) составила 6,3%, что соответствует популяционному уровню.

Признаки синдрома задержки роста плода I степени были выявлены лишь в 1 случае (0,3%), что значительно меньше, чем в популяции (по данным ВОЗ, частота

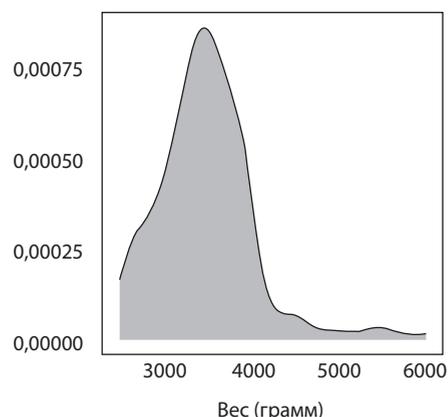


Рис. 5. Масса тела новорожденных
Fig. 5. Newborn body weight

ЗРП составляет в среднем 7% в развитых странах и от 5 до 33% в развивающихся, в среднем в развивающихся странах – 17%) [12].

Нами проведен корреляционный анализ между уровнем гемоглобина и витамина D3 при первом и втором визите и массой тела новорожденного при рождении (рис. 6).

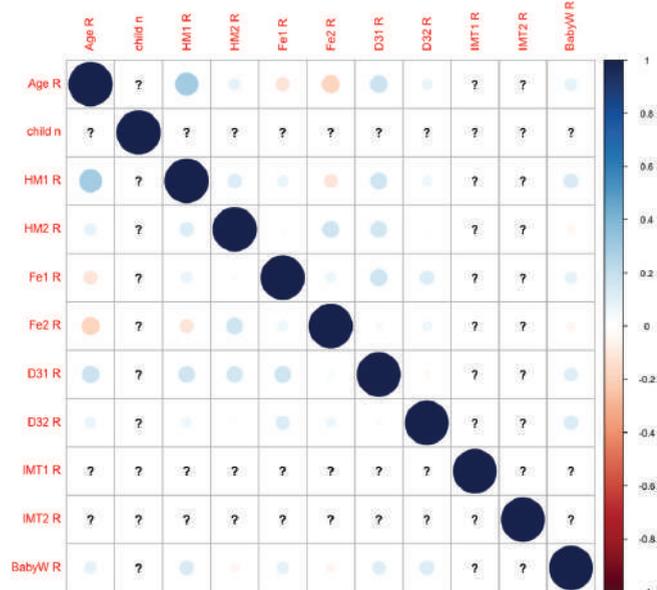


Рис. 6. Корреляционный анализ между уровнем гемоглобина, витамина D3 и массой плода при рождении
Fig. 6. Correlation analysis between the level of hemoglobin, vitamin D3 and fetal weight at birth

Коэффициенты корреляции указывают на силу и направление линейной связи между парами переменных. Вот интерпретация результатов корреляции:

- HM1 R (гемоглобин 1):
 - Коэффициент корреляции: 0,268.
 - Существует умеренно положительная корреляция между показателем гемоглобина при первом визите и массой тела новорожденного при рождении. Исходный высокий уровень гемоглобина свидетельствует о нормальной массе плода при рождении, низком риске ЗВУР.
- HM2 R (гемоглобин 2):
 - Коэффициент корреляции: 0,071.
 - Существует слабая положительная корреляция между показателем второго замера гемоглобина и весом ребенка. Увеличение показателя связано с небольшим увеличением веса ребенка, но корреляция не является сильной.
- D31 R (витамин D3 1):
 - Коэффициент корреляции: 0,154.
 - Существует слабая положительная корреляция между уровнем витамина D3 при первом и втором визите и весом ребенка. Высокий уровень витамина D3 предполагает рождение новорожденного с нормальной массой тела, но корреляция не является сильной.

■ ВЫВОДЫ

Резюме исследования препарата Прегна-5 от Британской компании Amaha Ltd в акушерской практике:

1. Клиническая эффективность: на основании нашего опыта использования Прегна-5 у пациенток в репродуктивном периоде и при беременности препарат демонстрирует высокую эффективность. Наблюдается положительная динамика в уровне витамина D3 у беременных.
2. Здоровье матери и плода: препарат способствует отсутствию тяжелой степени анемии, снижению процента избыточной массы тела и ожирения среди беременных. 92% беременностей благодаря применению Прегна-5 доходят до доношенного срока. Также отмечается низкий процент (7,4%) развития преэклампсии.
3. Роды и здоровье новорожденных: в 65,6% случаев наблюдаются естественные роды. Отсутствуют случаи рождения детей с экстремально низкой или очень низкой массой тела. Синдром задержки развития плода диагностирован лишь в 2% случаев.
4. Толерантность и безопасность препарата: Прегна-5 отличается хорошей переносимостью у пациенток, минимизацией аллергических реакций и простотой в использовании. Формула Прегна-5 включает пять ключевых нутриентов, идеально сбалансированных для максимальной эффективности и соответствия строгим европейским стандартам качества.
5. Рекомендации для клинической практики: на основе полученных результатов Прегна-5 рекомендуется для широкого применения в акушерской практике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Radzinsky V.E., Soloviova A.V., Kuznetsova O.A., Smirnova T.V. Preconception Care: Proven Benefits. Essential Micronutrients as Part of Multivitamin Combinations. *Doctor.Ru*. 2020;19(6):30–35. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35
2. Radzinskij V.E., Klimova O.I., Mingaleva N.V. et al. Against shortages: following the new WHO recommendations (2020). Overcoming the lack of vitamins and minerals as a component of pregnancy management: results of the Russian open observational program "Gera". *News bulletin*. 2022; 8 p.
3. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. *Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. Wen SW, Guo Y, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, Perkins SL, Walker MC. Folic Acid Supplementation in Pregnancy and the Risk of Pre-Eclampsia-A Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Feb 22;11(2):e0149818. doi: 10.1371/journal.pone.0149818.
5. Issenova S.Sh., Tleukul N., Aripkhanova A., Boran A., Makulbekova N Features of the course and management of pregnancy after the use of in vitro fertilization. *Scientific and practical journal Reproductive Medicine*. 2023;2(55):17–23.
6. Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan, 2020. *Statistical collection "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2020*. Astana, 2021; 45–50 pp. <http://www.enbek.gov.kz>
7. UNICEF. Folic acid tablets, iron tablets, and iron + folic acid fixed dose combination tablets. Technical Bulletin No. 25. Copenhagen: UNICEF Supply Division; 2018 ([https://www.unicef.org/supply/files/UNICEF-Technical_Bulletin_25_branding_Ver.3_-_reviewed_Final_12122018_\(1\).pdf](https://www.unicef.org/supply/files/UNICEF-Technical_Bulletin_25_branding_Ver.3_-_reviewed_Final_12122018_(1).pdf), accessed 19 May 2020).
8. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD004905.
9. Lee LK, Shahar S, Chin AV, Yusoff NA. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MC): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Feb;225(3):605–12. doi: 10.1007/s00213-012-2848-0.
10. Malcolm CA, McCulloch DL, Montgomery C, Shepherd A, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 Sep;88(5):F383–90. doi: 10.1136/fn.88.5.f383.
11. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. *Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
12. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction – part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;29(24):3977–87. doi: 10.3109/14767058.2016.1152249.

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.6.010>

Алимбаева Г.Н.

Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан

Витекс священный – особое место в лечении гинекологических проблем

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.11.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: gulyaa10@gmail.com

Резюме

В работе показаны особенности стандартизации лекарственных препаратов растительного происхождения (ЛПРП), основанных на экстракте плодов Витекса священного. Лечебный эффект ЛПРП является многокомпонентным и зависит от производственных процессов, дозы и формы выпуска. В помощь практическому врачу показаны основные механизмы лечебного действия экстракта плодов Витекса священного. На примере инструкций ЛС и БАДов, содержащих VAC и доступных в РК, рассмотрены вопросы идентичности или различий, казалось бы, аналогичных препаратов. Важно, что в лекарственных справочниках не указывается действующее вещество препаратов Прутняка, поскольку оно остается неизвестным. На сегодняшний день в качестве API (активный фармацевтический компонент) рассматривается весь экстракт. На основании результатов высокоэффективной жидкостной хроматографии (Япония) уточнены сходство и различия лекарственных препаратов VAC, а также ненадлежащее качество ряда БАДов, содержащих VAC. В статье рассмотрены сильные и слабые стороны исследований эффективности экстрактов VAC, в том числе дозозависимых. Показан собственный опыт применения препарата Префемин у подростков 18–19 лет с предменструальным синдромом и предменструальным дисфорическим расстройством.

Ключевые слова: экстракт плодов *Vitex agnus castus*, предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство

Alimbayeva G.
Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

Vitex Agnus Castus – a Special Place in the Treatment of Gynecological Problems

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.11.2023
Accepted: 11.12.2023
Contacts: gulyaa10@gmail.com

Abstract

The paper shows the features of the standardization of herbal medicines (HM) based on the extract of the fruits of *Vitex agnus castus*. The therapeutic effect of HM is multicomponent and depends on the production processes, dose and form of release. To help the practitioner, the main mechanisms of the therapeutic effect of the extract of the fruits of *Vitex agnus castus* are shown. On the example of instructions for medicines and dietary supplements containing VAC and available in the Republic of Kazakhstan, the issues of identity or differences of seemingly similar drugs are considered. It is important that the active substance of VAC preparations is not indicated in the medicinal reference books, since it remains unknown. Based on the results of high-performance liquid chromatography (Japan), the similarities and differences of VAC drugs, as well as the inadequate quality of a number of dietary supplements containing VAC, were clarified. The article discusses the strengths and weaknesses of studies on the effectiveness of VAC extracts, including dose-dependent ones. Shown own experience with the use of the Prefemin in adolescents 18–19 years old with premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder.

Keywords: *Vitex agnus castus* fruit extract, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder

Современная фитотерапия – это медицинская практика, основанная на научных исследованиях. Фитотерапия пользуется официально зарегистрированными лекарственными средствами из растительного сырья [1]. Лекарственные средства (ЛС), полученные на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС), принято называть «лекарственными средствами растительного происхождения» (ЛСРП). Необходимый лечебный эффект лекарственного препарата (ЛП), его биологическая доступность обеспечиваются не только фармакологическим действием ЛП, но и лекарственной формой (ЛФ), выбранной для их создания и применения [1]. Традиционные, исторические методы изготовления фитопрепаратов имели ряд недостатков: нестандартизованность исходного сырья, заготовленного в неконтролируемых условиях, приводила к вариабельной непредсказуемой эффективности, которую трудно было оценить в клинических исследованиях [1, 2]. Современные стандартизованные фитопрепараты в большинстве своем лишены этих недостатков благодаря новым технологиям полного цикла производства.

В практической деятельности врача нередко возникают вопросы об идентичности разных препаратов, их взаимозаменяемости и сопоставимой эффективности. Если с химическими препаратами, содержащими одинаковую формулу, вопрос заключается только в дозе этого вещества, то с ЛСРП дело обстоит сложнее. Как правило, активное вещество растительного препарата не сводится к одному компоненту, оно значительно сложнее. Такая сложная составляющая ЛСРП имеет несколько точек приложения в организме, и эффект препарата определяется этими составляющими, кроме того, эффект также и дозозависимый. В связи с этим различные препараты, содержащие одно и то же активное вещество, например экстракт плодов Витекса священного, но в разных дозах, сравнивать только по количественному содержанию представляется слишком прямолинейным.

Одним из активно используемых в гинекологии ЛСРП является экстракт плодов Прутняка обыкновенного, или Витекса священного. Представитель семейства вербеновых *Vitex Agnus Castus* (VAC) нашел свое применение как лечебное средство много веков назад [2, 3]. В обстоятельной работе авторов Д.И. Бурчакова и Е.В. Ших (2020) описывается применение Витекса священного от древнейших времен до наших дней [2]. По свидетельству Гиппократ (IV век до н. э.), в Древней Греции растение использовалось для остановки маточных кровотечений [2]. Кроме того, Гиппократ рекомендовал применение VAC для лечения женских болезней, отмечая особый эффект при воспалении и заживлении ран. Диоскорид Педаний (55 год н. э.) отмечал, что при внутреннем применении VAC в сочетании с вином стимулируется выделение молока, ослабляется воспаление матки и улучшается менструальная функция, а при наружном применении он лечит раны и ядовитые укусы. Во всех трактатах отмечалась способность VAC «смирять плотское желание». В арабском мире (IX–XII век н. э.) VAC применялся большей частью как успокаивающее средство, а в сочетании с другими травами использовался для лечения безумия и эпилепсии. Столь ценное средство стало распространяться за границы своего ареала. В трактате Джерарда (1633) дополнительно описано применение VAC при головной боли [2]. В 1753 г. описание растения вошло в ботаническую классификацию Карла Линнея под названием *Vitex Agnos Castus*, или «символизирующий целомудрие». Народная медицина имеет опыт использования различных частей растения: листья, цветы, плоды – и в разных формах – отвар, порошок, настойка и т. д. [3]. Однако в официальной медицине стандартизованным считается только экстракт плодов VAC, из которого производят лекарственные формы в виде таблеток, покрытых оболочкой, или спиртовой раствор [4, 5].

В настоящее время известно, что компоненты этого лекарственного средства обладают гормоноподобным (пролактин-ингибирующим) действием, имеют антидепрессивное, седативное и противовоспалительное свойство [2, 3, 5], в то же время в лекарственных справочниках не указывается действующее вещество препаратов Прутняка, поскольку оно остается неизвестным. На сегодняшний день в качестве API (активный фармацевтический компонент) рассматривается весь экстракт.

Витекс священный – древовидный куст с длинными матово-зелеными листьями, многочисленными лиловыми цветами и небольшими плодами, по виду и вкусу напоминающими черный перец, произрастает в субтропических странах Средиземноморского бассейна и известен далеко за границами своего ареала [1, 2, 5].

С 50-х годов XX века началось систематическое изучение экстрактов плодов VAC [2]. Однако точный и полный механизм его действия до настоящего времени не

установлен, и это связано с тем, что в стандартизованных экстрактах дополнительно содержатся многие вещества [2, 3]. В настоящее время неоспоримым фактом является то, что VAC – дофаминиметик [2], взаимодействующий с D₂-рецепторами, иными словами, он действует как агонист рецепторов дофамина. Для того чтобы понять клинические эффекты препаратов Витекса, в первую очередь необходимо представлять, как функционирует дофаминергическая система. Дофамин в организме человека выполняет множество функций посредством дофаминергической системы [2, 4]. В настоящее время установлено как минимум четыре активных пути действия дофамина (табл. 1) [2].

Таким образом, дофамин является активным регулятором ответа организма на стресс, а экстракт VAC позволяет поддерживать оптимальные уровни дофамина [6]. В условиях хронического стресса при длительном возбуждении возможна сенсibilизация ЦНС к дофамину, и, как результат, даже на небольшие стимулы человек отвечает избыточным возбуждением. В такой ситуации компоненты экстракта VAC конкурируют с дофамином за рецепторы и ослабляют его избыточный эффект, то есть балансируют интенсивность ответа организма на стресс. Описанные свойства компонентов экстракта VAC являются оптимальным решением для ослабления (устранения) симптомов ПМС/ПМДР [2, 7].

Известен значимый эффект экстракта VAC при таком симптоме, как мастодиния, который не может быть в полной мере объяснен только снижением пролактина [8], поскольку уровни этого гормона существенно не различаются при наличии и отсутствии симптома. Установлено, что компонент экстракта VAC флавоноид кастицин проявляет опиоидную активность, что связано с обезболивающим эффектом. Другие компоненты (энкефалин и динорфин) через опиоидные рецепторы вызывают некоторый диуретический эффект и способны частично подавлять пульсовую выброс ЛГ [2, 9]. Опиоидная и диуретическая активность компонентов экстракта дополняет и усиливает основной дофаминергический эффект препаратов Витекса [10, 11].

В экстракте VAC доказано содержание таких веществ, как иридоиды, флавоноиды, алкалоиды, органические кислоты, бициклические терпены и кумарины [1, 2]. Кроме того, присутствуют вещества, содержащиеся и в других растениях: рутин, лютеолин, апигенин, кемпферол. При этом особый интерес представляют вещества, характерные именно для рода Витекс: витексин, витексилактон, кастицин, агнузид и другие [2]. Нужно ли современному врачу знать столь сложные детали, составляющие экстракт

Таблица 1
Нейрофизиологические пути дофаминергической системы [2]
Table 1
Neurophysiological pathways of the dopaminergic system [2]

Нигростриарный путь – отвечает за двигательную активность. Активация дофаминовых рецепторов этой системы устраняет гипертонус мышц, скованность и заторможенность. При гибели нейронов этой системы развивается болезнь Паркинсона
Мезолимбический и мезокортикальный пути – отвечают за регуляцию памяти, эмоции, поведение, ощущение удовольствия и награды. Повышение активности дофамина в этой системе придает человеку чувство уверенности, собранности, внимания. Избыточная активация нейронов приводит к перевозбуждению, а в крайней степени – психозу
Тубероинфундибулярный путь (нейроны TIDA), или связь гипоталамуса с гипофизом. Именно здесь посредством D ₂ -рецепторов дофамина происходит прямой контроль уровня пролактина в физиологических пределах

плодов VAC? Вероятно, нет. Однако понимание сложности состава, определяющего лечебное действие препаратов VAC, раскрывает перед нами особую проблему стандартизации сырья и возможности клинического сравнения эффектов существующих препаратов [2, 3] (табл. 2, 3).

Согласно данным литературы, в основе механизма действия экстракта плодов Витекса лежит взаимодействие его вторичных метаболитов с дофаминовыми рецепторами гипоталамо-гипофизарной системы. Наряду с этим в опытах *in vitro* показано, что фармакологический эффект фракций данного растительного сырья обусловлен взаимодействием с опиоидными рецепторами центральной нервной системы, а также непосредственно с эстрогенной активностью, то есть экстракт обладает комплексным действием [2–4] (табл. 4).

После фракционирования экстракта установлено, что ни одна из фракций экстракта не демонстрирует самостоятельно большую активность, чем суммарный экстракт. Это доказывает синергическое действие компонентов на дофаминовую нейромедиаторную систему и обосновывает целесообразность использования суммарного экстракта плодов Витекса священного [3, 4].

В практической работе врача возникают ситуации, когда необходимо сравнить действие лечебных препаратов или решить вопрос о возможности замены одного

Таблица 2
Вещества, дополнительно содержащиеся в экстракте VAC [2]
Table 2
Substances additionally contained in VAC extract [2]

Иридоиды – классические горечи, возбуждают аппетит и улучшают пищеварение
Флавоноиды – обуславливают антиоксидантные, ангиопротекторные, гепатопротекторные, желчегонные, диуретические, нейротропные и другие важнейшие фармакологические свойства
Алкалоиды (щелочь) – это группа азотсодержащих органических веществ природного происхождения, обладающих выраженной физиологической активностью от лечебной до смертельной. Примеры алкалоидов: стрихнин, атропин, кофеин, никотин, морфин и др.
Органические кислоты – участвуют в следующих процессах пищеварения, ощелачивая организм: активируют перистальтику кишечника, нормализуют ежедневный стул, замедляют рост гнилостных бактерий, брожение в толстом кишечнике, стимулируют выделение желудочного сока
Бициклические терпены – в той или иной степени обладают антисептическим, противовоспалительным и спазмолитическим действием. Отдельные представители могут иметь седативный, аналептический, отхаркивающий, мочегонный эффект. Это обуславливает их применение в клинической практике по самым разнообразным показаниям
Кумарин – главное назначение такого средства заключается в седативном воздействии на организм: предотвращение головной боли, депрессии, хронической тревожности

Таблица 3
Вещества, характерные для плодов рода Витекс [2]
Table 3
Substances that are characteristic of fruits of the genus Vitec [2]

Витексин – проявляет антиоксидантную, антиканцерогенную, противовоспалительную, антигипералгезирующую и нейропротективную активность
Витексилактон – антипролиферативное действие
Кастицин – антипролиферативный, обезболивающий, противовоспалительный, иммуномодулирующий, опиоидергический эффекты
Витекостерон – фитоэстроген
Агнузид – противовоспалительный, эстрогенный эффекты

Таблица 4
Установленные механизмы действия экстракта VAC [2–4]
Table 4
Established mechanisms of action of VAC extract [2–4]

D₂-дофаминергический механизм снижения пролактина.
Конкурирование за рецепторы дофамина и снижение ответной реакции на стресс или балансировка дофаминергического ответа на стресс.
Опиоидэргический эффект на снижение боли, частичное подавление выброса ЛГ.
Легкий диуретический эффект

препарата аналогичным. В отношении химических препаратов такие вопросы решаются относительно легко с учетом состава и дозировки лечебного средства. ЛСРП, как мы видим из описания выше, сравнивать и оценивать значительно сложнее.

В РК доступно 5 видов ЛСРП и 4 БАДа, содержащих VAC. Из 5 ЛСРП 2 препарата (Мастодинон таблетки и настойка) относятся к категории гомеопатического средства и кроме VAC содержат в своем составе другие растительные компоненты (табл. 5). Все 4 БАДа также имеют сложный состав. Содержание в ЛС или БАД других компонентов делает практически невозможным определение основного действующего соединения, и в связи с этим провести какое-либо сравнение средств становится проблематично. Из препаратов для сравнения можно выделить только 3 препарата, содержащих экстракт плодов VAC: Префемин, Циклодинон и Цефанорм. Для практического врача знакомство с инструкцией показывает, что в препаратах Циклодинон и Цефанорм одинаковое в количественном отношении содержание экстракта плодов VAC – по 4 мг, одинаковый режим приема – по 1 таблетке в сутки, и врач вправе ожидать аналогичного лечебного эффекта, даже несмотря на то, что показания препаратов несколько различаются, так, у Цефанорма они шире. Подобным методом врач уже не может сказать, что препарат Префемин аналогичен вышеуказанным двум препаратам, так как дозировка экстракта плодов VAC в препарате Префемин 20 мг, а режим приема – 1 раз в день. Как указано в Европейской монографии по растительному препарату Vitex Agnus Castus, только Префемин 20 мг аннотирован не для облегчения симптомов ПМС, а для «качественной терапии широкого спектра патологических проявлений ПМС/ПМДР» [6], что было доказано при проведении клинических исследований [11].

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Сложный состав и многофакторный эффект ЛСРП предъявляют повышенные требования к методам исследования и оценки как качественного состава препаратов, так и клинических эффектов. Так, в 2014 году с целью объективизации состава препаратов было проведено исследование 7 лекарственных препаратов – 1 из Японии и 6 из Европы, а также 17 продуктов здорового питания (БАД), 6 из Японии и 11 из США, содержащих экстракт VAC, методом ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) [12]. Сравнивались основной профиль и 26 аутентичных пиков. Было установлено, что лекарственные препараты имели схожие профили ВЭЖХ, а продукты здорового питания (БАДы) как различались по профилю, так и имели выраженные различия в каждом пике [12]. Измеренные количества двух маркеров в 5 традиционных лекарственных препаратах, указанных в Европейской фармакопее (EP), Фармакопее США (USP) или монографиях ВОЗ о ягодах Витекса, были намного ниже, чем в 2 лекарственных препаратах, определенных как «хорошо зарекомендовавшие себя

Таблица 5
Основные характеристики ЛСРП и БАДов, содержащих VAC, доступные в РК
Table 5
Main characteristics of herbal medicines and dietary supplements containing VAC, available in the Republic of Kazakhstan

Префемин (Ze 440) № 30	Мастодинон капли для приема внутрь, 100 мл	Мастодинон таблетки № 30	Циклодинон (BNO 1095)	Цефанорм капсулы № 30	Брестажин № 30табл.	Мастофит 200 мг № 100 табл.
Предменструальный синдром, нарушение менструального цикла	Предменструальный синдром (напр. мастодиния, напряжение молочных желез, психоэмоциональная неустойчивость, запоры, отеки, головная боль, мигрень), мастопатия, нарушения менструального цикла	Мастодиния, мастопатия, фиброно-кистозная мастопатия	Нарушение менструального цикла	Нарушения менструального цикла, предменструальный синдром	Мастодиния, мастопатия, фиброно-кистозная мастопатия	Мастодиния, мастопатия, фиброно-кистозная мастопатия
Растительный лекарственный препарат	Растительный гомеопатический лекарственный препарат	Растительный гомеопатический лекарственный препарат	Растительный лекарственный препарат	Рецептурный растительный лекарственный препарат	БАД	БАД
20 мг нативного экстракта (плоды Прутьника обыкновенного), DER этанол 60% м/м	Agnus castus D1 (Витекс священный, или Авраамово дерево) 20 г, Saurophyllum thalictroides D4 (стеблелист василистниковидный), 10 г, Суламен D4 (цикламен европейский) 10 г, Ignatia D6, чилибуха игнация) 10 г, Iris D2 (Ирис разноцветный) 20 г, Lilium tigrinum D3 (лилия тигровая) 10 г, спирт этиловый 15%, спирт этиловый 43%	Прутьник обыкновенный Dil. D1 ² 162 мг, Стеблелист Dil. D4 81 мг, Цикламен Dil. D4 81 мг, Игнация Dil. D6 81 мг, Ирис Dil. D2 162 мг, Лилия тигровая D3 81 мг	4,0 мг нативного экстракта (плоды Прутьника обыкновенного), DER этанол 70% (об/об)	Прутьника обыкновенного плодов экстракт сухой (7–13:1) 4,0 мг (экстрактанол) – 60%	Индол-3-карбинол – 200 мг, 3,3'-Дииндолилметан – 100 мг, экстракт Прутьника обыкновенного (Vitex agnus castus L.) – 150 мг; экстракт пассифлоры (Passiflora incarnata L.) – 100 мг, экстракт эшшольции калифорнийской (Eschscholzia californica Cham.) – 100 мг	Экстракта брокколи 1051,2 мг, экстракт фикуса пузырчатого 120 мг, экстракт Витекса священного 4,8 мг
180 мг растительного сырья	30 мг растительного сырья	16,2 мг растительного сырья	36 мг растительного сырья	40 мг растительного сырья	150 мг растительного сырья	4,8 мг растительного сырья
1 таб/день	2 раза в день по 30 капель	1 таб.*2 р/день	1 таб/день	по 1 капсуле 1 раз в День	по 1 таблетке 1–2 раза в день после еды	по 2 таблетки 3 раза в день
Рекомендован ЕМА для комплексного лечения ПМС			Рекомендован ЕМА для симптоматического лечения ПМС			

в использовании» Европейским агентством по лекарственным средствам. Что касается БАДов, то количества двух маркеров агнузида/кастицина для 17 продуктов сильно различались [12]. Кроме того, соотношение количества этих же маркеров примерно в половине продуктов для здоровья было значительно выше, чем в стандартном неочищенном лекарственном средстве. Такое соотношение маркеров было ближе к одному из родственных китайских растений, *Vitex negundo* L. Использование комбинации ВЭЖХ и соотношения количеств маркерных соединений в препаратах из ягод VAC впервые позволило получить объективную оценку.

Высокоточное исследование ВЭЖХ было проведено также и в 2019 году в отношении 11 продуктов, продаваемых в Японии (один лекарственный препарат и 10 пищевых добавок), содержащих или заявленных как содержащие экстракт Витекса (плоды *Vitex agnus-castus* L.) [13]. Характеристики лекарственного средства были аналогичны профилю эталонного стандарта сухого экстракта плодов *V. agnus-castus*, полученного в соответствии с Европейской директивой по качеству лекарственных средств (EDQM), в то время как профили некоторых пищевых добавок показали большую изменчивость [13]. Результаты теста показали низкое качество рецептуры двух пищевых добавок. Эти результаты привлекают внимание к проблемам качества многих пищевых добавок, таким как неправильное или некачественное происхождение, различное содержание активного ингредиента и/или несанкционированные производственные процедуры [13].

Оценка эффективности лекарственных препаратов требует такого же объективного подхода. Особая сложность клинических исследований заключается в том, что само расстройство ПМС и ПМДР клинически неоднородно, имеет разнообразную симптоматику и нередко «наслаивается» на социальные и бытовые проблемы пациентки. Подобрать однородные группы крайне сложно. При лечении (облегчении симптомов) ПМС/ПМДР исследователи сталкиваются с эффектом плацебо, достигающим до 40% [14]. Достаточно эффективной является и когнитивно-поведенческая терапия [14], которая «включается» в исследование как на этапе первичного опроса о симптоматике, так и при последующих визитах. Данные литературы раскрывают как положительные стороны исследований, так и неизбежные слабые позиции. Особые сложности возникают при организации исследования дозозависимых эффектов препаратов VAC.

Несомненный интерес представляют работы Р. Шелленберга и соавторов (R. Shellenberg, Germany) [15, 16]. Одно из сравнительных исследований Ze 440 и плацебо для смягчения симптомов ПМС было проведено в апреле – декабре 1998 г. (опубликовано в 2001 году). К исследованию были приглашены 178 женщин, а включены 170. Исследуемые отмечали разнообразные симптомы из 9 аффективных и 5 физических в разных комбинациях и оценивали их выраженность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Среди исследуемых 23 женщины (13%) использовали КОК, как указывают авторы, случайно по 11 женщин в каждой группе. Состав КОК не указан. Применение препарата 20 мг Ze 440 и плацебо показало, что эффективность препарата более чем в 2 раза превосходила плацебо (52% против 24%) [15]. Большой эффект был получен в отношении аффективных симптомов (раздражительность, изменение настроения, гнев), а также головной боли и набухания молочных желез. При исключении подгруппы женщин, принимающих оральные контрацептивы, результаты не изменились.

Второе исследование Р. Шелленберга [16] по оценке дозозависимой эффективности препаратов VAC проведено с ноября 2005 г. по декабрь 2006 г., опубликовано в 2012 и 2020 годах. Дизайн исследования определял 4 группы: плацебо, 8 мг, 20 мг и 30 мг экстракта VAC. Для исследования были отобраны 178 женщин, все этапы исследования прошли 140 участниц [16]. Из общего числа 22,7% принимали КОК и до начала исследования, их параллельный прием в тех же дозах был разрешен и в течение исследования. В исследовании не указано, как принимающие КОК были распределены в группах, не указывается состав КОК. В результате 3 циклов приема препарата или плацебо были получены следующие результаты эффективности: симптомы отсутствовали либо были слабо выражены у 23% в группе плацебо, у 22% в группе 8 мг и у 80% в группе 20 мг. При этом в группе 20 мг Ze 440 полный эффект достигнут у 49% и еще у 31% сохранялись слабые симптомы, доза 30 мг не имела преимуществ перед дозировкой 20 мг [16].

Прежде чем постараться понять значимость приведенных исследований, обратимся к современному определению понятий ПМС/ПМДР и анализу рекомендованных методов терапии. Весьма значимой является также и рекомендуемая оценка неэффективности терапии. Нашу работу с современных позиций облегчает опубликованное Королевским колледжем акушеров-гинекологов Великобритании (RCOG UK) в 2017 году Руководство по ведению ПМС (Management of premenstrual syndrome) [14]. Определение предменструальных расстройств (ПМР) в Руководстве основано на консенсусе Международного общества ПМС (ISPMS consensus). Симптомы основных ПМР неспецифичны и повторяются при овуляторных циклах. Они должны присутствовать во время лютеиновой фазы и уменьшаться с началом менструации, после чего следует бессимптомная неделя [14]. Все симптомы должны быть достаточно серьезными, чтобы влиять на повседневную работу или мешать работе, школе или межличностным отношениям.

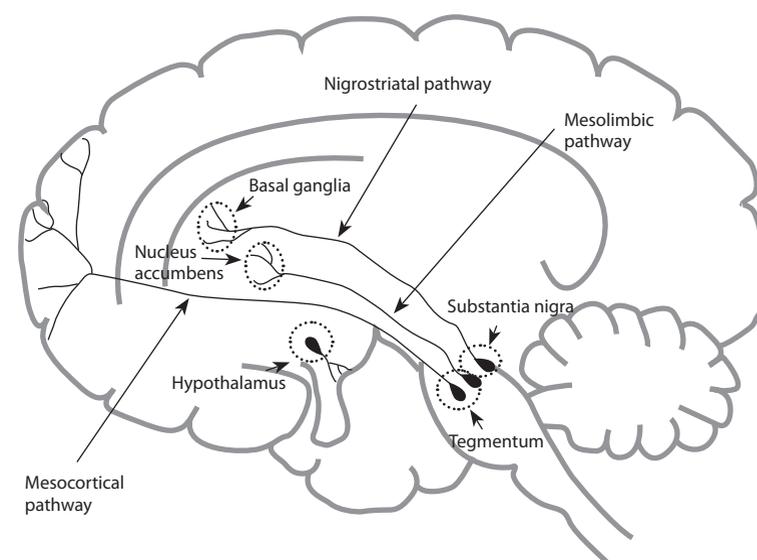


Рис. 1. Дофаминовые пути в ЦНС. Сайт www.researchgate.net
Fig. 1. Dopamine pathways in the CNS. Website www.researchgate.net

Исходя из определения, циклы при ПМС/ПМДР овуляторные, а основной механизм контрацептивного действия всех КОК – подавление овуляции [17]. Не случайно в рекомендациях к терапии ПМС/ПМДР КОК отнесены к первой линии препаратов [17] и не могут не повлиять на эффективность терапии ПМС. Эффективность КОК в отношении ПМС/ПМДР различается, предпочтительными оказались КОК с минимальным содержанием эстрогенного компонента (20 мкг), содержащие Дросперинон в качестве гестагена, особенно в пролонгированном режиме 24/4. Такой состав современных КОК выбран не случайно: эстрогены способны повышать уровень пролактина, поэтому при ПМС доза эстрогена должна быть минимальной. Известно, что при приеме КОК в ряде случаев отмечается мастодиния; Дросперинон – антагонист альдостерона и влияет на водно-электролитный баланс [17]. Разделяя мнение авторов исследования о необходимости надежной контрацепции, трудно согласиться с включением в исследование женщин, использующих КОК и имеющих на фоне их применения средние или выраженные симптомы ПМС или неэффективность первой линии терапии ПМС. Отмеченное нами Руководство Королевского колледжа по ведению ПМС [14] обозначает и варианты проявления ПМС:

«Неовуляторные ПМР» возникают при наличии активности яичников без овуляции. Это плохо изучено из-за отсутствия доказательств, но считается, что фолликулярная активность яичников может вызывать похожие симптомы [14]. Согласно данным авторов исследования, Префемин оказался эффективен и для женщин с ПМР, принимавших КОК.

«Прогестаген-индуцированные ПМР» вызываются экзогенными прогестагенами, присутствующими в заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и комбинированных оральных контрацептивах (КОК). Эти препараты могут вновь вызвать симптомы у женщин, которые могут быть особенно чувствительны к прогестагенам [14].

Указанные особенности ПМС демонстрируют роль КОК в купировании симптомов ПМС/ПМДР. Еще одна группа препаратов, которые активно применяются при лечении ПМС/ПМДР, в частности аффективных симптомов, – это ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Препараты этой группы также отнесены к первой линии терапии ПМС/ПМДР, различия применения СИОЗС в первой или второй линии зависят от дозы препарата и режима приема, непрерывно или только во второй фазе цикла [14]. Соответственно, исследование эффективности в целом и дозозависимой эффективности препаратов VAS на фоне приема СИОЗС сомнительно. Поэтому прием СИОЗС в обоих исследованиях был запрещен (критерий исключения).

Наше исследование 2022 года [18] показало, что применение препарата Префемин (20 мг Ze 440) 1 раз в сутки в течение 3 месяцев купирует до 70% симптомов ПМС у подростков 18–19 лет. Наиболее устойчивыми симптомами оказались боли в пояснице и раздражительность, которые сохранялись у 41,9% и 31% соответственно (рис. 2). Второй этап исследования (не опубликовано) показал, что через год после прекращения приема препарата Префемин положительный эффект терапии сохранялся у 66% подростков. Как и другие исследования, наша работа не свободна от недостатков, о которых мы исходно заявили: отсутствие группы плацебо, оценка симптомов ПМС без 3-месячного проспективного наблюдения и дневника симптомов, стрессовые ситуации, связанные с учебой. Положительной стороной исследования было отсутствие сексуальной активности и необходимости в контрацепции у всех участниц.

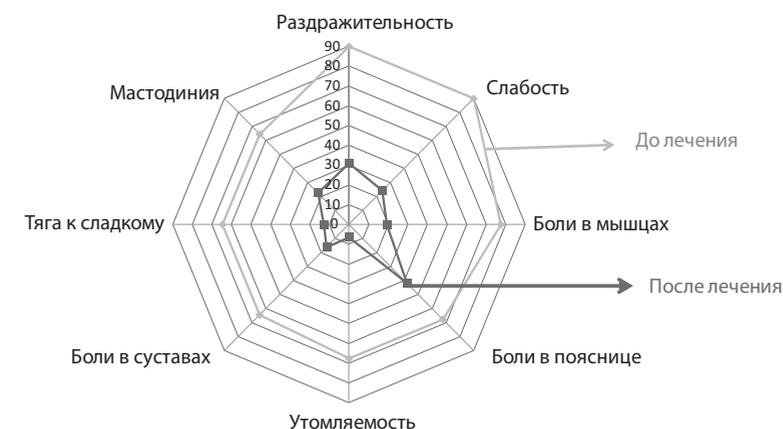


Рис. 2. Динамика самых частых симптомов ПМС у подростков 18–19 лет до и после приема Префемина
Fig. 2. Dynamics of the most common symptoms of PMS in adolescents 18–19 years old before and after use Prefemina

Фундаментальная работа «Vitex agnus castus for premenstrual syndrome (Protocol)» [19] показала пути преодоления слабых и/или противоречивых моментов при планировании работ по оценке эффективности ЛСРП. Очень важный вопрос: является ли отсутствие эффекта в лечении ПМС/ПМДР любым препаратом, в том числе и экстрактом VAS в дозе 20 мг, доказательством неэффективности терапии? Руководство по ведению ПМС [14] разъясняет, что отсутствие эффекта от терапии может быть связано с ошибочной трактовкой симптомов, наличием психиатрической или соматической патологии и необходимостью дополнительного углубленного обследования [14]. Для дифференциальной диагностики в Британском руководстве [14] предусмотрены 3-я и 4-я линии терапии.

Мультидисциплинарный труд швейцарских авторов [20] убедительно показал, что для лечения ПМС/ПМДР следует применять VAS в дозе 20 мг/сутки.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование состава препаратов с помощью ВЭЖХ позволило получить точные химико-фармакологические характеристики различных препаратов VAS.

Конечный результат и эффективность препарата, содержащего экстракт плодов VAS, зависят от многих факторов: ареала произрастания, технологии обработки и т. д. В связи со сложным дозозависимым механизмом лечебного действия экстракта плодов VAS прямое сравнение различных препаратов не целесообразно. Замена одного препарата на другой допустима только в крайних случаях (отсутствие возможности приобрести препарат) при равных или почти равных фармакологических характеристиках ЛС, например Циклодинон и Цефанорм.

Для «качественной терапии широкого спектра патологических проявлений ПМС/ПМДР» Европейское медицинское агентство (ЕМА) аннотирует экстракт VAS в дозировке 20 мг [6]. Применение VAS в дозе 20 мг/сутки для лечения ПМС/ПМДР рекомендовано также Мультидисциплинарным консенсусом Швейцарии [20]. Торговое название препарата VAS в дозе 20 мг – Префемин.

Наличие в ЛС или БАДах других компонентов, кроме экстракта VAC, делает сравнение препаратов возможным только при хорошо организованном сравнительном исследовании.

В каждом конкретном случае врач должен следовать инструкции к препарату и принимать во внимание результаты качественных клинических исследований.

Исследование дозозависимой эффективности экстрактов VAC должно быть хорошо спланировано и свободно от известных недостатков. В настоящее время отсутствуют возможности объективной оценки выраженности симптомов ПМС/ПМДР, а индивидуальное сочетание различных симптомов усложняет оценку эффективности препаратов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kuznecova I.V., Burchakov D.I., Alimbaeva G.N. *Adjuvant and alternative therapy in obstetrics and gynecology*, edited. M.: Moskva: Indeks Med Media. 2018; 454 p. (in Russian)
2. Burchakov D., Shikh E. Vitex agnus castus: from the antique legends to neurophysiology of dopaminergic stress response. *Women's Clinic*. 2020;1b:17–23. (in Russian)
3. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O.A. Systematic analysis of the composition and mechanisms of molecular action of standardized extracts of Vitex Agnus-castus. *Trudnyj pacient*. 2015;1-2(13):19–29. (in Russian)
4. Adamov G.V., Melnikov E.S., Lupanova I.A., Radimich A.I., Saybel O.L. Investigation of the Chemical Composition and Dopaminergic Activity of the Vitex Agnus-castus Fruits. *Drug development & registration*. 2020;9(3):143–149. Available at: <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-143-149>. (in Russian)
5. Sakaeva I.V., Bunyatyan N.D., Sakanyan E.I., Shishova L.I. Herbal medicines in modern dosage forms: characteristics and classification. *Vedomosti NCESMP Ezhekvartal'nyj recenziruemyj nauchno-prakticheskij zhurnal*. 2013;4:51–58. (in Russian)
6. *European Union herbal monograph on Vitex agnus castus L., fructus*. 2018.
7. Cerqueira R.O., Frey B.N., Leclerc E., Brietzke E. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(6):713–719. doi: 10.1007/s00737-017-0791-0
8. Ooi S.L., Watts S., McClean R., Pak S.C. *Vitex agnus-castus for the treatment of cyclic mastalgia: A systematic review and meta-analysis*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31464546>
9. *Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products – London: European Medicines Agency*. 2011; 13 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC500113209.pdf
10. Schellenberg R., Zimmermann C., Drewe J., Hoexter G. Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytotherapy. International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. 2012;19(14). doi: 10.1016/j.phymed.2012.08.006
11. Shaw S., Wyatt K., Campbell J., Ernst E., Thompson-Coon J. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003; Issue 4. Art. No.: CD004632. doi: 1002/14651858.CD004632
12. Fukahori M., Kobayashi S., Naraki Y., Sasaki T., Oka H., Seki M., Masada-Atsumi S., Hakamatsuka T., Goda Y. Quality evaluation of medicinal products and health foods containing chaste berry (Vitex agnus-castus) in Japanese, European and American markets. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2014;62(4):379–85. doi: 10.1248/cpb.c13-00588
13. Sogame M., Naraki Y., Sasaki T., Seki M., Yokota K., Masada S., Hakamatsuka T. Quality Assessment of Medicinal Product and Dietary Supplements Containing Vitex agnus-castus by HPLC Fingerprint and Quantitative Analyses. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(6):527–533. doi: 10.1248/cpb.c18-00725
14. Green L.J., O'Brien P.M.S., Panay N., Craig M. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome. *BJOG*. 2017;124:e73–e105.
15. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with Agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *British Medical Journal*. 2001;322(7279):134–7.
16. Schellenberg R., Cimmermann K., Drewe Yu. Dose-Dependent Efficacy of the Vitex Agnus Castus Extract ZE 440 in Patients Suffering from Premenstrual Syndrome. *Phytotherapy*. 2012;19(14):1325–31. doi: 10.1016/j.phymed.2012.08.006
17. *Reference Book Vidal*. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1314>
18. Alimbaeva G.N., Nurbaeva T.Yu. Premenstrual Syndrome Clinical Manifestations Peculiarities in Adolescents. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2022;12(3):325–337. (in Russian)
19. *Vitex agnus castus for premenstrual syndrome (Protocol)*. Copyright © 2011. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
20. *Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland*. Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1284788>

Префемин – лекарственный препарат для терапии ПМС



Перепады настроения



Дискомфорт в животе



Болезненность молочных желез



Сделано в Швейцарии



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

Реклама лекарственного препарата Префемин. Имеются медицинские противопоказания к применению и нежелательные реакции. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом.

Производитель: Max Zeller Sohne AG, Швейцария. С вопросами и предложениями обращаться по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 104–51. Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Атаха LTD» (Великобритания) в Республике Беларусь. Тел. +375 (17) 259-44-44. УНП 102401104.



Негормональная терапия

Симидона

1 таблетка
в сутки



Негормональная терапия климактерического синдрома

- Безопасная альтернатива МГТ^{2,4,5}
- Вазомоторные, психоэмоциональные и вегетативные нарушения^{2,3}
- Уникально высокая дозировка экстракта⁵
- Способствует сохранению метаболических показателей⁶

Состав 13 мг нативного экстракта корневищ Цимицифуги (Ze 450), что соответствует 84,5 мг сухого вещества

Способ применения: 1 таб. один раз в день в течение минимум 6 недель¹. Рекомендуется долгосрочное использование.

cimidona-amaxa.com

¹ Инструкция по применению Симидона форте
² 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. ³ Lopatka et al. (2007) Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopauseller Beschwerden: Ergebnisse einer Therapiabewertung mit cimifemin®. Medizin für die Frau. Journal for Menopause 02/2007. ⁴ Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism. 16(5):214-221. ⁵ Gorito-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. Регистрационное удостоверение Симидона унд № 10675/18/19 от 03.12.2018 г.; Симидона форте № 10676/18 от 03.12.2018 г. ⁶ Monocentric retrospective cohort study (CIMBOUC), Stule P, Ost L, Bulikoff L, Bieri, 2009-2016. Менопузальная гормональная терапия.

Префемин

1 таблетка
в сутки



Негормональная терапия нарушений менструальной функции

- Нормализация выработки пролактина¹
- При нарушениях менструального цикла^{2,3}
- При мастодинии и масталгии^{2,3}
- При дисфункциональных кровотечениях⁶
- При предменструальном синдроме⁶

Состав 20 мг нативного экстракта Прутняка обыкновенного (Ze 440), что соответствует 180 мг сухого вещества

Способ применения: 1 таб. один раз в день, минимальный курс лечения 3 месяца¹

prefemin-amaxa.com

¹ Инструкция по применению Префемин.
² Schellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 322(7279):134-137. ³ Schellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of Vitex agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 19(4):1325-31. ⁴ Falck 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 3(2). ⁵ Berger D (2000) Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 264:150-153. ⁶ 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.

РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.
Не рекомендуется применять во время беременности.

