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: нестандартизированность 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 Гиппократа (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 – дофаминомиметик [2], взаимодействующий с D_2-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 сенсибилизация 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 пульсовой 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 – обусловливают 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 Vitex [2]

Витексин – проявляет антиоксидантную, антиканцерогенную, противовоспалительную, антигиперал-гезирующую и нейропротективную активность
Витексилактон – антипролиферативное действие
Кастицин – антипролиферативный, обезболивающий, противовоспалительный, иммуномодулирующий, опиоидэргический 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]

D_2-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, нарушения менструального цикла	Предменструальный синдром (напр. мастодиния, напряжение молочных желез, психоэмоциональная неустойчивость, запоры, отеки, головная боль, мигрень), мастопатия, нарушения менструального цикла	Мастодиния, мастопатия, фиброзно-кистозная мастопатия	Нарушение менструального цикла	Нарушения менструального цикла, мастодиния, предменструальный синдром	Мастодиния, мастопатия, фиброзно-кистозная мастопатия	Мастодиния, мастопатия, фиброзно-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[1] экстракта (плоды Прутняка обыкновенного), DER 6–12:1, экстрагент этанол 60% м/м	Agnus castus D1 (Витекс священный, или Авраамово дерево) 20 г, Caulophyllum thalictroides D4 (стеблелист василистниковидный), 10 г, Cyclamen 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%	Прутняк 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[1] экстракта (плоды Прутняка обыкновенного, DER (7–11:1), экстрагент этанол 70% (об/об)	Прутняка обыкновенного плодов экстракт сухой (7–13:1) 4,0 мг (экстрагент – 60% этанол)	Индол-3-карбинол – 200 мг, 3,3'-Дииндолилметан – 100 мг, экстракт Прутняка обыкновенного (Vitex agnus-castus L.) – 150 мг; экстракт пассифлоры (Passiflora incarnata L.) – 100 мг, экстракт эшшольции калифорнийской (Eschscholzia califomica 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 EMA для комплексного лечения ПМС			Рекомендован EMA 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, доходящим 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, рандомно 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]. Больший 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.

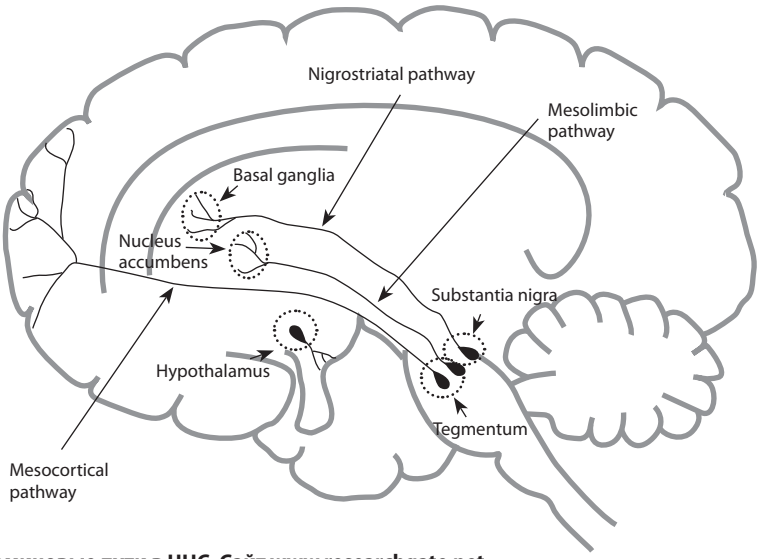

Рис. 1. Дофаминовые пути в ЦНС. Сайт www.researchgate.net
Fig. 1. Dopamine pathways in the CNS. Website www.researchgate.net

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 Дроспеpинон 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; Дроспеpинон – 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 вариантные 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 VAC 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.

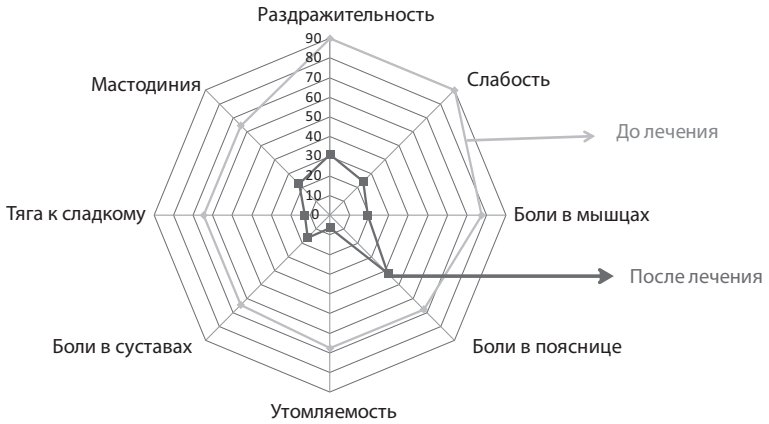

Рис. 2. Динамика самых частых симптомов ПМС у подростков 18–19 лет до и после приема Префемина
Fig. 2. Dynamics of the most common symptoms of PMS in adolescents 18–19 years old before and after use Prefemina

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 VAC 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 VAC в дозе 20 мг/сутки.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Конечный результат и эффективность препарата, содержащего экстракт плодов VAC, зависят от многих факторов: ареала произрастания, технологии обработки и т. д. В связи со сложным дозозависимым механизмом лечебного действия экстракта плодов VAC 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 (EMA) аннотирует экстракт VAC в дозировке 20 мг [6]. Применение VAC в дозе 20 мг/сутки для лечения ПМС/ПМДР рекомендовано также Мультидисциплинарным консенсусом Швейцарии [20]. Торговое название препарата VAC 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/Scientifi c_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. *Phytomedicine. 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. Shellenberg R., Cimmermann K., Dreve Yu. Dose-Dependent Efficacy of the Vitex Agnus Castus Extract ZE 440 in Patients Suffering from Premenstrual Syndrome. *Phytomedicine.* 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

Публикуется по изданию «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа», 2023, том 13, № 6 стр. 627–638