

Ефективність препаратів Vitex agnus-castus у лікуванні циклічної масталгії

Систематичний огляд та метааналіз

Циклічна масталгія (ЦМ) – один із найпоширеніших передменструальних розладів у жінок 20-50 років. Приблизно 80% пацієнток репродуктивного віку скаржаться на ЦМ різного ступеня тяжкості (Carmichael, 2008). Масталгія – це болісне відчуття у грудях, яке називають циклічним, оскільки воно триває від середини лютеїнової фази до її завершення й, імовірно, є проявом латентної гіперпролактинемії (Bone et Mills, 2013). Гіперсекреція пролактину гіпофізом перед менструацією або у відповідь на щоденні стресові подразники може виникати внаслідок недостатньої інгібуючої дії дофаміну, що регулює виділення цього гормону (Wuttke et al., 2003).

З огляду на вищезазначене перспективними є дослідження прутняка звичайного (лат. *Vitex agnus-castus*), який має дофамінергічну активність і здатен зменшувати біль та дискомфорт в осіб із ЦМ. Діючі речовини прутняка зв'язуються із дофаміновими D₂-рецепторами головного мозку, пригнічуючи лакотропні клітини передньої доли гіпофіза, що секретують пролактин.

Прутняк звичайний містить більше десяти активних сполук, серед яких найбільш вивченими є дофамінергічні дитерпени (Bone et Mills, 2013). Саме завдяки дофаміноподібній активності *Vitex agnus-castus* опосередковано сприяє формуванню жовтого тіла, зменшуючи вираженість передменструального синдрому (ПМС).

ПМС реєструють у більшості (до 85%) жінок протягом репродуктивного періоду життя. У 2-10% пацієнток виникають тяжкі передменструальні симптоми, зокрема масталгія, дисфорія, дратівливість та напруженість (Bone et Mills, 2013). Прутняк звичайний використовували для усунення симптомів ПМС ще в епоху середньовіччя, а європейці середини 20-го століття вважали цю рослину «панацеєю» від усіх гінекологічних захворювань. Починаючи з 1930-х років було створено сучасні препарати прутняка, які пройшли численні клінічні дослідження. Сьогодні це одна з найбільш вивчених лікарських рослин (Bone et Mills, 2013).

Для виробництва сучасних ліків від ПМС отримують сухий екстракт плодів прутняка. Однак кожен препарат суттєво відрізняється від інших за своїми фармакологічними властивостями, зокрема вмістом агнусиду або кастицину та дозою рослинного екстракту. Відповідно до монографії Європейського Союзу щодо *Vitex agnus-castus* (European Union Herbal Monograph on *Vitex Agnus-Castus* L., Fructus, 2018), його оптимальною лікарською формою є сухий екстракт із концентрацією діючої речовини 6-12:1, екстрагент – етанол 60% (м/м) (препарат Премафін, Ataha Pharma). Проте в англійських країнах більш поширена настоянка із прутняка з концентрацією 1:5 або екстракт у співвідношенні 1:2 (Bone et Mills, 2013). У нещодавньому дослідженні, де вивчали 17 препаратів *Vitex agnus-castus*, виявлено, що вміст агнусиду (14-5054%) і кастицину (3-1272%) суттєво відрізнявся від рекомендованих мінімальних показників (Fukahori et al., 2014). Відтак, якість фітопрепаратів може бути дуже різною, а уніфікованих міжнародних стандартів щодо їхнього складу не існує.

Серед наукових праць виділяють кілька систематичних оглядів, автори яких довели користь прутняка звичайного при ПМС. Однак у жодному із них не розглянуто лікування ЦМ. Тому метою цього огляду є встановлення ефективності прутняка в жінок із масталгією, враховуючи надійність досліджень, можливі похибки та точність результатів.

Матеріали та методи Пошук літератури

Із травня по жовтень 2018 року автори здійснювали систематичний пошук праць у системах PubMed, Cochrane Library,

EBSCOhost (усіх базах даних), PsycINFO, Ovid (MEDLINE), ProQuest і Web Of Science за такими ключовими словами: «*Vitex*», «*agnus-castus*», «дерево цнотливості», «чернечий перець», «авраамове дерево», «плід прутняка звичайного» та «масталгія», «мастодинія», «гіперпролактинемія», «передменструальний синдром», «ПМС».

Критерії підбору матеріалу для дослідження

Критерії включення робіт в огляд: (1) клінічне дослідження; (2) прийом прутняка звичайного в якості терапевтичного втручання; (3) залучення до випробування жінок у період менопаузи, які скаржились на чутливість/біль у грудях перед менструацією, та (4) зареєстрований рівень чутливості/болі у грудях до та після дослідження, що дозволило оцінити результат дослідження. Додаткові критерії метааналізу: (5) рандомізоване контрольоване дослідження (РКД), де контрольним препаратом виступало плацебо або аналогічна речовина, (6) наведена середня зміна інтенсивності болі, на підставі якої можна було розрахувати розмір ефекту, тобто стандартизовану середню різницю (standardized mean difference, SMD).

Результати

Проведено якісний огляд 25 досліджень, із яких критеріям включення до метааналізу відповідали лише 10.

Циклічна масталгія

Ефекти прутняка в пацієнток із ЦМ вивчали у 9 клінічних дослідженнях. Більшість учасників були жінками репродуктивного віку (18-45 років) з регулярним менструальним циклом, які скаржились на ЦМ і не мали зл�якісних новоутворень молочної залози, інших тяжких захворювань грудей або ендокринопатії. Первинним результатом вважали зміну інтенсивності болі у грудях після терапії прутняком. Крім того, автори огляду порівняли рівень пролактину (РП) сироватки у пацієнток із гіперпролактинемією до і після відповідного лікування.

Vitex agnus-castus проти плацебо. У 4 дослідженнях (Wuttke et al., 1997; Halaska et al., 1999; Scaldarella et al., 2008; Aydin et al., 2012) вчені порівнювали суб'єктивну інтенсивність болі за візуально-аналоговою шкалою, яка має форму лінійки.

Встановлено, що 3-місячне лікування препаратами прутняка звичайного є ефективнішим, ніж терапія плацебо такої ж тривалості. За даними Halaska et al., протягом перших 2 міс випробування жінки, які приймали *Vitex agnus-castus*, швидше відчували полегшення болі, ніж особи, які отримували плацебо. Wuttke et al. виявили, що результат від застосування таблеток і розчину прутняка є однаковим. Перевагу прутняка над плацебо також встановлено Scaldarella et al. (для невеликої популяції пацієнток, n=20) та Aydin et al. у нерандомізованому дослідженні (НРД).

В іншому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні Mirghafourvand et al. підтверджено, що *Vitex agnus-castus* ефективніше усуває біль, ніж плацебо. У групі, що приймала прут-

няк, була меншою фактична кількість днів, протягом якої пацієнтки скаржилися на масталгію, і нижча середня тривалість більшого синдрому.

Vitex agnus-castus проти фармацевтичних препаратів. Препарати прутняка звичайного порівнювали із стандартними ліками від ЦМ в одному відкритому РКД (Kilicdag et al., 2004) і трьох НРД (Malykhina et al., 2006; Aydin et al., 2012; Dinc et Coskun, 2014). *Vitex agnus-castus* виявився настільки ж дієвим, як і агоністи дофаміну та нестероїдні протизапальні препарати. Kilicdag et al. зіставили його дію з ефектами бромокриптину, Malykhina et al. – бромокриптину та достинексу, Aydin et al. – мелоксикаму, а Dinc і Coskun – флурбіпрофену. Усі ці автори не виявили статистично значущої різниці між протибольовою активністю прутняка та синтетичних фармацевтичних препаратів.

Зниження рівня пролактину. У жінок із ЦМ часто виявляють підвищений рівень пролактину (протягом лютеїнової фази), хоча не всі пацієнтки із гіперпролактинемією скаржаться на біль у грудях. За даними Wuttke et al. і Malykhina et al., лікування прутняком звичайним суттєво знижувало рівень пролактину. Ефекти фітопрепаратів були більш вираженими, ніж дія плацебо, і зіставними із впливом бромокриптину та достинексу. На відміну від агоністів дофаміну, *Vitex agnus-castus* незначно зменшує частоту галактореї. Крім того, за результатами УЗД до і після лікування прутняком, ця рослина не впливає на щільність залозистих тканин і товщину молочних протоків грудей (Malykhina et al., 2006).

Клінічні спостереження. Kedrova et al. здійснили спостереження за 127 жінками з дисплазією молочної залози, ускладненою масталгією (циклічною або нециклічною), яких лікували прутняком. Після 4-місячної безперервної фітотерапії усунуто біль у 82,9% осіб із ЦМ та у 27,3% пацієнток із нециклічним більшим синдромом. Враховуючи ці результати, препарати *Vitex agnus-castus* показані лише при циклічній формі масталгії. До того ж препарати даної рослини виявились у 2,6 раза ефективнішими серед осіб, які лікувалися понад 6 міс, ніж у тих, хто припинив терапію раніше.

Передменструальний синдром

Застосування прутняка звичайного в осіб із масталгією на тлі ПМС вивчали у 12 клінічних випробуваннях. Учасники досліджень мали ПМС або більш тяжкий передменструальний дисфоричний розлад, встановлені відповідно до діагностичних критеріїв DSM-III-R або DSM-IV-R.

Тяжкість ПМС визначали за допомогою опитувальників, де вказували вираженість наведених симптомів, зокрема масталгії. Замість терміну «інтенсивність болі» вчені запровадили поняття «вираженість масталгії», тобто ступінь дискомфорту у грудях, на який скаржилися пацієнтки: від відчуття наповненості залоз до їх чутливості із спонтанного болі (Loch et al., 2000).

Vitex agnus-castus проти плацебо. Дію прутняка звичайного порівнювали з плацебо у 6 рандомізованих контро-

льованих дослідженнях (Turner et Mills, 1993; Schellenberg, 2001; Ma et al., 2010; Schellenberg et al., 2012; Zamani et al., 2012; Kaplanoğlu et Aban, 2016), де брали участь пацієнтки із ПМС. Turner і Mills не виявили статистично значущої різниці між терапевтичними ефектами прутняка й плацебо, хоча *Vitex agnus-castus* краще усував тривожність/неспокій. Однак у цьому дослідженні використано соєве плацебо, що містить деякі активні речовини. За останніми даними, ізофлавоної сої також полегшують симптоми ПМС (Kim et al., 2006; Hafiz et al., 2016).

За результатами інших 5 РКД, які проводили Schellenberg et al., Ma et al., Zamani et al. та Kaplanoğlu et Aban, встановлено перевагу *Vitex agnus-castus* над плацебо. Особи, яким було призначено прутняк звичайний, отримали нижчий загальний бал тяжкості ПМС і супутньої масталгії, ніж учасниці, які приймали плацебо. Отже, між показниками двох груп досягнуто статистично значущої різниці.

Vitex agnus-castus проти контрольних препаратів. Atmaca et al. порівняли ефективність прутняка звичайного та інгібітора зворотного захоплення серотоніну (флуоксетину) в осіб із ПМС. У цьому дослідженні розраховано частку пацієнток, у яких досягнуто належного зменшення симптомів (68,4% – у групі флуоксетину і 57,9% – серед осіб, які приймали прутняк). Порівнюючи прутняк звичайний із препаратами магнію, Di Pierro et al. виявили, що він значно ефективніше зменшує вираженість масталгії та інших симптомів ПМС, крім анорексії. Клінічна дія магнію при масталгії виявилася незначною. Kaplanoğlu і Aban вивчали лікування ПМС за допомогою гормональних контрацептивів (етинілестрадіол/дроспіренон) та *Vitex agnus-castus*. Зазначені препарати однаково дієво усували передменструальні порушення: тривогу, втомлюваність, підвищений апетит, безсоння, скарги з боку молочної залози та набряки.

Клінічні спостереження. У 4 РКД (Marinov et al., 2011; Momoeda et al., 2014; Loch et al., 2000; Gumenyuk, 2010) отримано пропозиції щодо застосування прутняка звичайного у клінічній практиці. Встановлено позитивний вплив *Vitex agnus-castus* на симптоми ПМС, зокрема на масталгію, яку реєстрували у 81,6% учасниць. Після лікування прутняком частка жінок із масталгією зменшилась до 64%, а більшість осіб, які продовжували відчувати дискомфорт (78,7%), описували його як незначну чутливість грудей.

За даними Momoeda et al., 3-місячна терапія прутняком звичайним виявилася ефективною у 91% пацієнток із ПМС. Встановлено суттєве зниження середньої загальної вираженості ПМС та середньої вираженості масталгії. Gumenyuk представив результати терапії 31 пацієнтки із ПМС легкого та середнього ступеня, із яких 19 скаржились на масталгію. Після 3-місячного лікування середні показники тяжкості ПМС зменшились більш ніж удвічі. До того ж в осіб із масталгією, які приймали прутняк, нормалізувався рівень пролактину.

Крім того, доведено ефективність *Vitex agnus-castus* у підлітків. Marinov et al. пови-



Негормональна терапія

Сімідона



Негормональна терапія клімактеричного синдрому

- Безпечна альтернатива МГТ^{2,4,5}
- Вазомоторні, психоемоційні та вегетативні порушення¹⁻³
- Індивідуальний підбір дози^{2,3}
- Сприяє збереженню метаболічних показників⁶

Склад: 6,5 мг/13 мг нативного екстракту кореневищ Циміцифу-ги (42,25/84,5 мг сухої речовини)

Спосіб застосування: 1 таб. один раз на день впродовж мінімум 6 тижнів. Рекомендоване довгострокове використання

cimidona-amaxa.com

¹ Інструкція по застосуванню Сімідона. ² Shellenberg 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 menopausaler Beschwerden— Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimifemin® uno. Medizin für die Frau. Journal für Menopause 02/2007. ⁴ Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism. 16(5):214–221. ⁵ Garita-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. ⁶ Monocentric retrospective cohort study (CIMBOUC), Stute P., Ost L., Bütikofer L., Bern, 2009–2016. P.П. № UA / 14671/01/01 від 25.09.2015 р.

* Менопаузальна гормональна терапія

Префемін



Негормональна терапія порушень менструальної функції

- Зниження продукування пролактину¹
- При порушеннях менструального циклу^{1,6}
- При мастодинії та масталгії^{1,2-5}
- При дисфункціональних кровотечах⁶
- При передменструальному синдромі²⁻⁵
- Рекомендований в якості першої лінії терапії⁷

Склад: 20 мг нативного екстракту Прутняка звичайного (180 мг сухої речовини)

Спосіб застосування: 1 таб. один раз на день, мінімальний курс лікування 3 місяці

prefemin-amaxa.com

¹ Інструкція по застосуванню Префемін. ² Shellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 322(7279):134–137. ³ Shellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of Vitex agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 19(14):1325–31. ⁴ Falch 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 pre-menstrual 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. ⁷ Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland // P. Stute, C. Bodmer, U. Ehler, R. Eltbogen, A. Ging, I. Streuli & M. von Wolf, Gynecological P.П. № UA / 14581/01/01 та UA / 14582/01/01 від 20.08.2015 р.

домили, що у 73,2% дівчат, які приймали прутняк звичайний, виявлено полегшення симптомів ПМС після трьох циклів терапії. Серед жінок, які скаржилися на масталгію, у 65% зареєстровано зникнення цього симптому, а у 20% – зменшення його вираженості. Також виявлено, що 10-денний прийом Vitex agnus-castus, починаючи з 19-го дня циклу, не поступався за дієвістю стандартній щоденній схемі лікування.

Інші порушення менструального циклу. Проведено 4 дослідження, де вивчали застосування Vitex agnus-castus при масталгії на фоні інших менструальних розладів. Ledina і Prilepskaya у РКД порівняли препарати прутняка та вітаміну Е в лікуванні масталгії, викликаній комбінованими оральними контрацептивами. У групі, що отримувала прутняк звичайний, інтенсивність болю зменшувалася швидше, ніж серед пацієнток, які отримували вітамін Е, хоча через 5 міс учасниці обох груп скаржилися лише на незначну чутливість грудей. Середній рівень пролактину значно підвищився в когорті, якій було призначено вітамін Е, тоді як у жінок, які застосовували Vitex agnus-castus, він залишався стабільним.

Suturina et al. у своєму РКД вивчали дію прутняка в жінок із неопластичною гіперпролактинемією. Як і в інших випробуваннях, згаданих вище, препарати прутняка та бромокриптин були рівноцінними у зниженні рівня пролактину, але Vitex agnus-castus ефективніше усував масталгію.

Kuznetsova et al. довели, що при лікуванні порушень менструального циклу та супутньої масталгії у підлітків та молодих жінок (16-26 років) доцільніше призначати Vitex agnus-castus, ніж полівітаміни. Крім того, препарати цієї рослини дієві серед пацієнток інших вікових груп. За даними Kulagina, прутняк звичайний зменшував вираженість масталгії у жінок

із дифузною мастопатією в період перименопаузи, тобто переходу до клімаксу (віком 44-55 років). Встановлено також, що Vitex agnus-castus та бромокриптин рівною мірою знижують рівень пролактину й зменшують інтенсивність болю в грудях.

Побічні ефекти та безпека. У всіх дослідженнях препаратів прутняка звичайного встановлено їх безпеку й не зареєстровано жодного важкого побічного ефекту. Невелика кількість пацієнтів скаржилися на нудоту, головний біль, підвищену втомлюваність/загальну слабкість, дезорієнтацію, шлунково-кишкові розлади та порушення менструального циклу. Більшість зареєстрованих явищ були неспецифічними й аналогічними ефектам ноцебо. Пацієнтки краще переносять терапію Vitex agnus-castus, ніж бромокриптин, який часто викликає у них побічні ефекти (Kilicdag et al., 2004; Malykhina et al., 2006; Suturina et al., 2011; Kulagina, 2016).

Обговорення

Сьогодні препарати прутняка звичайного є дієвим варіантом терапії в осіб із ЦМ. Результати цього огляду зіставні з даними кількох попередніх. У 2003 році Wuttke et al. припустили, що дофамінергічні речовини прутняка можуть зменшувати вираженість передменструальних розладів. Carmichael здійснив огляд 3 РКД і 2 когортних досліджень, підтвердивши ефективність прутняка в осіб із ЦМ. Ще більше досліджень охопили у своїй роботі Seidlova-Wuttke та Wuttke. Вони довели фармакологічну й клінічну користь прутняка в осіб із передменструальними розладами, зокрема масталгією та латентною гіперпролактинемією. Систематичний огляд кількох РКД, виконаний van Die et al., був присвячений застосуванню Vitex agnus-castus при гінекологічних захворюваннях.

Ученими встановлено, що прутняк зменшує вираженість ПМС, передменструального дисфоричного розладу та латентної гіперпролактинемії, яка проявляється масталгією. Особливістю даної праці є те, що це перший систематичний огляд, де оцінено дієвість прутняка звичайного в осіб із ЦМ і встановлено розмір ефекту від його застосування (ступінь зменшення болю у грудях).

У більшості згаданих у цьому огляді досліджень брали участь жінки репродуктивного віку з регулярним менструальним циклом, однак позитивну дію Vitex agnus-castus встановлено також для підлітків (Marinov et al., 2011; Kuznetsova et al., 2015), жінок у період перименопаузи (Kulagina, 2016), пацієнток із менструальними розладами (Kuznetsova et al., 2015) та осіб, які приймають комбіновані оральні контрацептиви (Ledina et Prilepskaya, 2011). Проте, щоб підтвердити дієвість прутняка в зазначених популяціях із ЦМ, потрібно здійснити подальші дослідження.

Стандартна тривалість терапії Vitex agnus-castus становить 3 міс, хоча позитивні зміни виявляють уже через місяць. Біль у грудях зменшується поступово, а оптимального результату можна досягти через 3 міс. Однак, на думку деяких учених, щоб пролонгувати ефект від лікування, препарати прутняка доцільно приймати протягом 6 міс або довше (Kedrova et Levakov, 2017; Di Pierro et al., 2009). Крім того, пацієнтки з порушеннями менструального циклу можуть потребувати більш тривалої терапії (Kuznetsova et al., 2015). Відтак, потрібно дослідити застосування Vitex agnus-castus довше 3 місяців.

Препарати Vitex agnus-castus є безпечними для застосування. У всіх розглянутих дослідженнях реєстрували лише легкі й зворотні побічні явища. Ці дані зіставні з результатами систематичного огляду Daniele

et al. та аналогічних праць (Carmichael, 2008; Wuttke et al., 2003; van Die et al., 2013; Cerqueira et al., 2017; Rafieian-Koraei et Movahedi, 2017).

Враховуючи високу частоту побічних ефектів (Groen et al., 2017) при лікуванні бромокриптином (у 28% пацієнток відзначали головний біль, у 23% – порушення менструального циклу, у 20% – нудоту, у 8% – збільшення маси тіла), в осіб із ЦМ доцільніше застосовувати препарати прутняка. Vitex agnus-castus еквівалентний за дією бромокриптину, але, на противагу йому, не викликає синдрому відміни. Тому препарати із прутняком звичайним можуть розглядатися як терапія першої лінії в осіб із ЦМ.

Висновки

За даними 17 РКД та 8 НРД встановлено належне зменшення інтенсивності болю у грудях при застосуванні препаратів прутняка звичайного. Vitex agnus-castus не поступається за активністю стандартним фармакологічним препаратам від ЦМ і викликає менше побічних явищ, тому є бажаним варіантом лікування. Існує потреба в подальших РКД належного дизайну, за допомогою яких можна буде визначити оптимальну тривалість лікування прутняком звичайним і вплив різних доз цієї рослини. У наступних підтверджувальних дослідженнях слід перевірити стандартизовані екстракти Vitex agnus-castus, розподілити жінок із ЦМ на підгрупи й використати найбільш універсальні інструменти для визначення ефективності цього препарату.

Підготувала **Анна Сакалош**

За матеріалами S.L. Ooi, S. Watts, R. McClean & S.C. Pak. Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia. A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Womens Health. doi: 10.1089/jwh.2019.7770.