

VITEX AGNUS-CASTUS У ЛІКУВАННІ ЦИКЛІЧНОЇ МАСТАЛГІЇ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД І МЕТА-АНАЛІЗ*

SOO LIANG OOI

бакалавр у галузі валеології (організація «Комп Мед»),
магістр математичних наук, Центр нетрадиційної та
альтернативної медицини, Сінгапур; Школа біомедичних наук,
Університет ім. Чарльза Старта, Батерст, Австралія

STEPHANIE WATTS

бакалавр у галузі валеології (організація «Комп Мед»),
Школа біомедичних наук, Університет ім. Чарльза Старта,
Батерст, Австралія

RHETT MCCLEAN

доктор філософії, Школа біомедичних наук, Університет
ім. Чарльза Старта, Батерст, Австралія

SOK CHEON PAK

доктор філософії, Школа біомедичних наук, Університет
ім. Чарльза Старта, Батерст, Австралія

Контакти:

Sok Cheon Pak

School of Biomedical Sciences, Charles Sturt University

Panorama Avenue, Bathurst NSW 2795, Australia

email: spak@csu.edu.au

ВСТУП

Циклічна масталгія (ЦМ) – це одна з найпоширеніших скарг перед менструацією в жінок віком від 20 до 50 років; за оцінками, до 80% жінок мають цю проблему в якийсь момент протягом репродуктивного періоду [1]. Цей больовий синдром називають «циклічним», якщо він з'являється всередині та наприкінці лютеїнової фази і потенційно пов'язаний із латентною гіперпролактинемією [2]. Така гіперсекреція пролактину гіпофізом перед менструацією або у відповідь на щоденні стресові подразники може спостерігатися, якщо дофамін пригнічує функцію гіпофіза недостатньо, щоб зменшити вивільнення пролактину [3].

Через це широко досліджувалася роль вітекса священного (*Vitex agnus-castus*, VAC), який відомий своєю дофамінергіч-

ною активністю, в полегшенні болю та дискомфорту, що характерні для ЦМ.

VAC діє шляхом зв'язування з рецепторами дофаміну типу 2 в головному мозку та зменшує активність лактотропів – клітин, що виробляють пролактин у передній частці гіпофіза [4]. Хоча VAC містить більше дюжини активних сполук, основними діючими дофамінергічними речовинами є дитерпени [2]. Саме завдяки своїй дофамінергічній активності VAC опосередковано стимулює розвиток жовтого тіла і тим самим полегшує симптоми передменструального синдрому (ПМС) [2].

ПМС виникає майже у 85% жінок репродуктивного віку, тяжко протікає в 2–10% жінок і включає такі симптоми, як масталгія, дисфорія, дратівливість і внутрішнє напруження [2].

VAC застосовувався для лікування симптомів ПМС у жінок ще з часів середньовіччя, а з середини 1900-х років у Європі вважалось, що він є панацеєю від усіх жіночих скарг [2]. Також відомий як «чернечий перець», прутняк звичайний, авраамове дерево або плоди *Agni Casti*, VAC традиційно застосовувався у Франції для стримування статевого збудження, лікування імпотенції та порушень сну [2].

Сучасне застосування та клінічні дослідження цієї рослини набирають обертів, починаючи з 1930-х років, і зараз це один із найбільш детально вивчених рослинних лікарських засобів [2].

Сьогодні в комерційних препаратах VAC для лікування ПМС використовується екстракт із сушених ягід вітекса. Проте такі препарати значно відрізняються за нормативним вмістом агнузи-

ду або кастицину та за концентрацією екстракту. У «Монографії про трави» Європейського Союзу рекомендується дотримуватися співвідношення етилового розчинника та сухого екстракту VAC 6–12:1 (масова частка 60%) [5]. Проте в англійських країнах частіше зустрічається настоянка 1:5 або екстракт 1:2 [2]. У нещодавньому дослідженні в 17 препаратах VAC виявили значні коливання вмісту агнузиду (від 14 до 5054%) і кастицину (від 3 до 1272%) в порівнянні з рекомендованими мінімальними вимогами [6]. Тому якість препаратів VAC теж варіюється, оскільки немає встановлених міжнародних стандартів.

Хоча в науковій літературі є декілька систематичних оглядів, де оцінюється ефективність VAC при лікуванні ПМС, проте в жодному не розглядається його застосування при ЦМ.

Метою цього дослідження є систематичний огляд ефективності VAC у лікуванні ЦМ; особлива увага приділена достовірності досліджень, ризику статистичної помилки та точності результатів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук літератури

3 травня до жовтня 2018 р. ми проводили систематичний пошук інформації в базах PubMed, Кокранівській бібліотеці, EBSCOhost, PsycINFO, Ovid (MEDLINE), ProQuest і Web of Science за такими ключовими словами: *Vitex* або *agnus-castus*, або авраамове дерево, або вітекс звичайний, або чернечий перець, або прутняк звичайний, або плоди *Agni Casti* та масталгія, або мастодинія, або гіперпролактинемія, або передменструальний синдром, або ПМС. Ми також вручну шукали бібліографічні посилання в попередніх оглядах застосування VAC при ПМС.

Критерії відбору

Критерії включення: (1) клінічне випробування, (2) застосування VAC як терапевтичного засобу, (3) учасниці досліджень – жінки до настання менопаузи, які відчувають болючість/біль у молочних залозах (МЗ) перед менструаціями, (4) показник ефективності – повідомлення жінок про зміни інтенсивності болючості/болю в МЗ перед і після дослідження. Додаткові критерії для проведення мета-аналізу: (5) рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) з використанням плацебо або будь-якого препарату порівняння, еквівалентного плацебо, (6) наявність детальних даних про середні зміни інтенсивності болю для розрахунку розміру ефекту (стандартизована різниця середніх значень, SMD).

Відбір даних і мета-аналіз

Ми брали до уваги таку інформацію: перший автор статті, рік публікації, країна, дизайн дослідження, характеристики учасників, розмір вибірки та розподіл по групах, методи лікування, оцінка ефективності, показники ефективності та небажані явища.

Для проведення мета-аналізу були об'єднані вибірки пацієток із груп лікування VAC і плацебо, а також середня різниця показників інтенсивності болю зі стандартними відхиленнями в обох групах перед початком і після завершення вибраних досліджень (враховувалися тільки опубліковані дані).

Якщо стандартні відхилення не були вказані, то для оцінки використовували опубліковане значення p або 95% довірчий інтервал (ДІ). Дані кожного дослідження аналізувалися таким чином, що дослідження з меншою дисперсією результатів або з більшим розміром вибірки значно біль-

ше впливало на загальну оцінку ефективності методом зворотної дисперсії. Щоб компенсувати відмінності в результатах вимірювання інтенсивності болю в різних дослідженнях і гетерогенність даних, ми розраховували SMD між групами лікування VAC і плацебо, використовуючи модель з випадковими ефектами. Гетерогенність між різними дослідженнями оцінювали за допомогою статистичного показника I^2 зі значеннями 25%, 50% і 75%, що відображають відповідно низьку, середню та високу гетерогенність даних. Ми виявляли причину гетерогенності даних шляхом виключення окремих досліджень із аналізу. Також ми провели аналіз підгруп пацієток – із ПМС або з ЦМ. Для розрахунків і відображення результатів мета-аналізу у вигляді форест-діаграм ми використовували програму Review Manager 5.3 організації Cochrane Collaboration. Ймовірність систематичних помилок, пов'язаних із публікацією переважно позитивних результатів випробувань, оцінювали за допомогою воронкоподібних діаграм.

Оцінка якості використаної методології

Ми оцінили ризик систематичних помилок у вибраних РКД за допомогою програмного забезпечення Cochrane Collaboration [7]. Review Manager 5.3 використовувався для зведення в таблиці та відображення результатів. Будь-які розбіжності в судженнях авторів вирішувалися шляхом обговорення з метою досягнення консенсусу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати пошуку

Наш систематичний пошук виявив 189 унікальних результатів. Після швидкого перегляду було оцінено на відповідність на-

шим критеріям повний текст 47 публікацій. Двадцять дві статті не увійшли в огляд з різних причин (рис. 1). Двадцять п'ять досліджень залишили для якісного систематичного огляду, і тільки 10 відповідали критеріям включення для проведення мета-аналізу.

Якісний синтез

Циклічна масталгія. У 9 клінічних дослідженнях [8–16] вивчали ефективність VAC у пацієток із ЦМ (табл. 1). Учасницями були переважно гінекологічні пацієтки репродуктивного віку (18–45 років) з регулярними менструальними циклами (МЦ), в яких була ЦМ та відсутні злякисні новоутворення МЗ, інші тяжкі захворювання МЗ або ендокринопатії. Основним результатом було порівняння інтенсивності болю в МЗ до та після лікування. У дослідженнях, що включали пацієток із гіперпролактинемією, порівнювали рівні пролактину (РП) в плазмі крові до та після лікування.

VAC у порів'язанні з плацебо. У 4 дослідженнях [8, 9, 11, 14] порівнювали інтенсивність болю, суб'єктивно визначену пацієтками за лінійною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), і виявили, що терапія VAC ефективніше, ніж плацебо, зменшувала інтенсивність болю в МЗ після 3 місяців лікування. Halaska та співавт. [9] показали, що інтенсивність болю значно швидше зменшувалася протягом перших 2 місяців лікування VAC у порів'язанні з плацебо. Wuttke та співавт. [8] виявили, що застосування VAC у таблетках і розчинах (Мастодинон®) однаково ефективне. Краща ефективність VAC у порів'язанні з плацебо також була підтверджена Scaldarella та співавт. [11], хоча й у невеликої кількості пацієток із ЦМ ($n = 20$), а також Audin і співавт. [14] у нерандомізованому дослідженні (НРД).

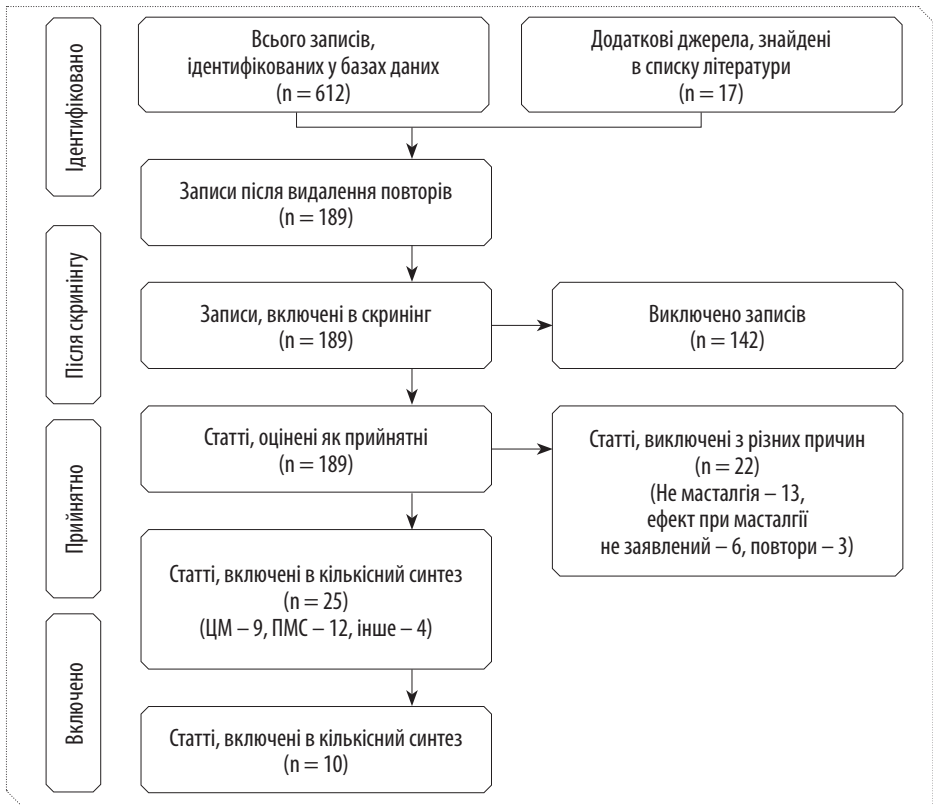


Рисунок 1. Блок-схема пошуку літератури (за шаблоном PRISMA 2009)

Mirghafourvand і співавт. [12] в РКД із застосуванням плацебо оцінювали симптоми масталгії більш детально. Для щоденної фіксації інтенсивності болю учасниці використовували Кардіфську шкалу оцінки болю в МЗ. Результати, зокрема номінальна кількість днів із болем у МЗ і середня тривалість такого болю, показали, що лікування VAC значно ефективніше, ніж плацебо.

VAC у порівнянні з фармацевтичними препаратами. VAC порівнювали з фармацевтичними препаратами для лікування ЦМ в одному відкритому РКД [10] та трьох НРД [13–15]. VAC виявився

настільки ж ефективним, як і агоністи дофаміну в дослідженнях Kilicdag і співавт. [10] (бромокриптин) і Malykhina [13] (бромокриптин і достинекс), і нестероїдні протизапальні препарати в дослідженнях Aydin і співавт. [14] (мелоксикам) і Dinc та Coskun [15] (флурбіпрофен). В усіх цих дослідженнях не було статистично значущої різниці за зменшенням інтенсивності болю між групами застосування VAC і фармацевтичних препаратів порівняння.

Вплив на зниження РП. Підвищення РП під час лютетінової фази МЦ є поширеним явищем серед пацієток із ЦМ, хоча

Таблиця 1. Характеристика досліджень ефективності застосування VAC при ЦМ

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Методи лікування та оцінки результатів
РКД (всього 5)			
Wuttke та співавт. [8], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з масталгією принаймні протягом трьох МЦ, біль у МЗ тривав щонайменше 3 дні під час МЦ перед початком дослідження. n = 104 (розчин – 34, таблетки – 32, плацебо – 38 учасниць)	2×30 крапель розчину VAC (Мастодинон®) або плацебо у формі розчину + 1 таблетка VAC (MA 1025 E1) або плацебо щоденно. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: візуально-аналогова шкала (ВАШ) для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Halaska та співавт. [9], Чехія	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років), які страждають від масталгії щонайменше протягом 5 днів. Тривалість МЦ: мінімум 25 і максимум 35 днів протягом останніх 3 циклів. n = 97 (VAC – 48, плацебо – 49 учасниць)	2×30 крапель розчину VAC (Мастодинон®, ~32,4 мг сухого екстракту) або розчину плацебо щоденно. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для визначення інтенсивності болю та ведення щоденника для оцінки болю
Kilicdag і співавт. [10], Туреччина	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Дві групи пацієнок: 1 – гіперпролактинемія; 2 – ЦМ. n = 80 (група 1 – 40; група 2 – 40 учасниць)	У кожній групі пацієнтки були рандомізовані та отримували або VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або бромокриптин (Парлодел® 2,5 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: РП (група 1); ВАШ для оцінки інтенсивності болю (група 2)
Scaldarella та співавт. [11], Італія	Рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з масталгією або гіперпролактинемією, які відвідували університетську гінекологічну клініку. n (масталгія) = 20 (VAC – 10; плацебо – 10 учасниць). n (гіперпролактинемія) = 20 (VAC – 10; бромокриптин – 10 учасниць)	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу) або плацебо (група масталгії) або бромокриптин (2,5 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю (група масталгії) або визначення РП (група гіперпролактинемії)
Mirghafourvand і співавт. [12], Іран	Потрійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) із наявністю в анамнезі болючості або болю в МЗ. Бал за Кардівською шкалою оцінки болю в МЗ > 7. n = 159 у 3 групах (VAC – 53, насіння льону – 53 і плацебо – 53 учасниць)	1 таблетка VAC (3,2–4,8 мг екстракту з висушених плодів) або 1 таблетка плацебо 1 раз на добу + 25 мг насіння льону або плацебо у формі порошку 1 раз на добу. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: визначення інтенсивності болю в МЗ (за номінальною кількістю днів із болем у МЗ) та тривалості болю (розраховується за щоденними оцінками болю за Кардівською шкалою)

Результати оцінки ефективності	Небажані явища (НЯ)
РКД (всього 5)	
<p>В обох групах активного лікування зменшення інтенсивності болю було значно більшим, ніж у групі застосування плацебо. При застосуванні обох форм препарату РП значно знизилися від вихідного рівня в порівнянні з плацебо</p>	<p>У всіх групах реєструвалися НЯ переважно легкого або середнього ступенів тяжкості та 5 серйозних НЯ. Розчин: нудота (3); таблетки: нудота (1), періодичний сильний біль у МЗ (1). У трьох випадках (розчин – 1, таблетки – 2) лікування було припинене</p>
<p>У групі лікування VAS протягом перших двох циклів інтенсивність болю зменшувалася набагато швидше в порівнянні з групою плацебо. Після 3 циклів спостерігалось зменшення «пограничної значущості» різниці інтенсивності болю між групами пацієнок. Терапевтичний ефект VAS був швидшим і більш вираженим, ніж при застосуванні плацебо, зокрема зменшилася частка днів МЦ із сильним болем</p>	<p>Між групами лікування не було виявлено статистично значущої різниці за частотою НЯ (VAS – 5, плацебо – 4 учасниці). У групі VAS 1 пацієнтка припинила лікування (причина – втома), у групі плацебо – 2 (нерегулярні менструальні кровотечі, коксартрит)</p>
<p>Група 1: при застосуванні обох препаратів РП знизилися до нормальних показників. Між підгрупами лікування не було виявлено статистично значущої різниці. Група 2: при застосуванні обох препаратів показники інтенсивності болю значно знизилися. Між підгрупами лікування не було виявлено статистично значущої різниці</p>	<p>При застосуванні VAS не було зареєстровано НЯ. 12,5% учасниць, які отримували бромокриптин, страждали від нудоти та блювання</p>
<p>Група масталгії: при застосуванні плацебо інтенсивність болю знижувалася набагато гірше, ніж при лікуванні VAS. Група гіперпролактинемії: РП однаково знижувалися при застосуванні VAS і бромокриптину</p>	<p>1 випадок порушення МЦ при лікуванні VAS у групі масталгії</p>
<p>В обох групах активного лікування зниження середньої номінальної кількості днів із болем у МЗ та середньої тривалості болю в МЗ було значно більшим, ніж у групі плацебо. Між терапевтичними ефектами VAS і насіння льону не було виявлено статистично значущої різниці</p>	<p>Було зареєстровано тільки 2 випадки НЯ (діарея та нудота) в групі застосування насіння льону</p>

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Методи лікування та оцінки результатів
Нерандомізовані випробування (всього 4)			
Malykhina [13], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки зі збереженими МЦ і функцією яєчників, з діагностованими гіперпролактинемією та масталгією, з галактореєю або без неї. n = 120 у 3 групах (бромокриптин, VAC і достинекс). Про кількість пацієнок у кожній групі не повідомляється	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або бромокриптин (2,5 мг двічі на добу), або достинекс (0,25 мг двічі на тиждень). Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: РП, дані мамографії та УЗД, фізикальне обстеження
Aydin і співавт. [14], Туреччина	Відкрите нерандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з ЦМ тривалістю ≥ 5 днів протягом одного МЦ. n = 95 у 3 групах (VAC – 30, мелоксікам – 30, плацебо – 35 учасниць). Усі пацієнтки з гіперпролактинемією були в групі застосування VAC	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або мелоксікам (Мобік® 15 мг 1 раз на добу), або плацебо (1 раз на тиждень). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Dinc і Coskun [15], Туреччина	Відкрите нерандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком < 40 років) з ЦМ без будь-яких патологій, клінічних діагнозів, сімейного анамнезу або ознак захворювання за даними УЗД. n = 104 (VAC – 51, флурбіпрофен – 53 учасниці)	VAC (4/40 мг 1 раз на добу) або флурбіпрофен (100 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: інтенсивність болю визначалася за ВАШ
Kedrova і Levakov [16], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Гінекологічні пацієнтки з дисплазією МЗ, ускладненою масталгією. n = 127 (група 1 (96) – ЦМ, група 2 (31) – нециклічна масталгія)	VAC (Мастодинон®) двічі на добу. Тривалість лікування: 6 циклів. Методи оцінки ефективності: суб'єктивні відчуття пацієнок і УЗД.

не в усіх пацієнок із гіперпролактинемією спостерігається масталгія. Wuttke і співавт. [8] та Malykhina [13] продемонстрували, що в пацієнок із підвищеним РП після лікування VAC концентрації гормону значно знизилися. Цей ефект виявився сильнішим, ніж при застосуванні плацебо [8], а зниження РП було таким самим, як при терапії бромокриптином і достинексом [13]. На відміну від агоністів дофаміну, VAC мало впливає на зниження захворюваності на галакторею. Крім того, при порівнянні даних УЗД до та після лікування VAC не було виявлено змін

щільності тканини МЗ і товщини молочних проток [13].

Kilicdag і співавт. [10] і Scaldarella та співавт. [11] порівнювали ефективність VAC і бромокриптину при лікуванні пацієнок із гіперпролактинемією без масталгії. Науковці отримали схожі результати: РП значно знижувалися до нормальних значень при застосуванні обох препаратів, і не було виявлено статистично значущої різниці між цими методами лікування [10, 11].

Клінічні спостереження. Kedrova та співавт. [16] повідомили про результати клінічних спостережень за 127 пацієнтками

Результати оцінки ефективності	Небажані явища (НЯ)
Нерандомізовані випробування (всього 4)	
<p>В усіх групах після 14 днів лікування у пацієнок зник біль у МЗ.</p> <p>До кінця лікування зменшилися щільність тканини МЗ і товщина молочних проток, а також зникла галакторея в групах застосування бромокриптину та достинексу, але не в групі VAS.</p> <p>Середні РП значно знизилися у всіх групах. Між групами лікування не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,96$)</p>	<p>Не було виявлено НЯ під час лікування VAS і достинексом.</p> <p>37,5% пацієнок, які отримували бромокриптин, скаржилися на зниження або підвищення артеріального тиску, закрепи, приливи жару, безсоння, зниження працездатності, нудоту та блювання, і тому всіх їх перевели в групу достинексу</p>
<p>Значне зниження середніх балів за ВАШ у групах застосування VAS і мелоксикаму, на відміну від групи плацебо. Різниця між групами активного лікування та плацебо була статистично значущою ($p < 0,0001$). Не було виявлено статистично значущої різниці між VAS і мелоксикамом.</p> <p>Середні РП значно знизилися після лікування VAS</p>	<p>При застосуванні VAS не було зареєстровано ніяких НЯ.</p> <p>Одна пацієнтка, яка приймала мелоксикам, повідомила про легкий дискомфорт з боку шлунково-кишкового тракту</p>
<p>В обох групах після лікування спостерігалось значне зниження середніх балів за ВАШ.</p> <p>Між групами не було виявлено статистично значущої різниці: ні за зниженням середніх балів по ВАШ, ні за частотою пацієнок, які відмічали покращення стану</p>	<p>4 НЯ при застосуванні VAS: сплутаність свідомості (2) та шкірні висипання (2). 7 НЯ при застосуванні флурбiproфену: діарея (1), диспепсія (5), шум у вухах (1). Між групами не було статистично значущої різниці за частотою НЯ</p>
<p>У результатах спостереження є інформація тільки про 63 пацієнок із групи 1 і про 15 пацієнок із групи 2.</p> <p>Тільки в 17,1% пацієнок із ЦМ залишився біль у МЗ після лікування VAS тривалістю довше 4 місяців, у порівнянні з 72,7% пацієнок із нециклічною масталгією.</p> <p>Результати ефективності в учасниць дослідження, які продовжували терапію VAS протягом 6 місяців, були в 2,6 рази кращими, ніж у пацієнок, які припинили лікування</p>	<p>Не повідомляється</p>

з дисплазією МЗ, ускладненою масталгією (циклічною або нециклічною), які отримували VAS. Після 4 місяців безперервної терапії вдалося вилікувати 82,9% пацієнок із ЦМ та 27,3% пацієнок із нециклічною масталгією. Тому лікування VAS підходить тільки для ЦМ. VAS був у 2,6 рази ефективнішим у хворих, які продовжували лікування довше 6 місяців, ніж у пацієнок, які припинили терапію раніше. Проте в цьому дослідженні була високою частка жінок, які достроково припинили свою участь (29%), що неминуче впливає на достовірність результатів.

Передменструальний синдром.

У 12 клінічних випробуваннях [17–28] повідомлялося про ефективність застосування VAS при масталгії як симптомі ПМС (табл. 2). За винятком статті Turner і Mills [17], де набирали добровольців, що самі поставили собі діагноз ПМС, усі дослідження включали пацієнок із офіційно встановленим діагнозом ПМС або з важкими передменструальними дисфоричними розладами, діагностованими згідно з визначеними критеріями (DSM-III-R – Керівництво з діагностики

та статистики психічних розладів, третє видання, переглянуте, або DSM-IV).

Зазвичай учасницями були жінки віком від 18 до 45 років, за винятком дослідження Marginov і співавт. [19], які досліджували ефективність VAC у підлітків (віком 14–16 років). У цих дослідженнях прояви ПМС оцінювали за допомогою опитувальних анкет, які допомагали визначити тяжкість багатьох поширених симптомів, в тому числі масталгії. Замість інтенсивності болю тяжкість масталгії при ПМС визначалася ступенем дискомфорту в МЗ, починаючи з відчуття набухання і до появи болючості та спонтанного болю [27].

VAC у порівнянні з плацебо. У шести РКД [17, 18, 23–26] порівнювали ефективність VAC і плацебо при лікуванні ПМС. Turner і Mills [17] при оцінці всіх симптомів, крім одного (паніка/неспокій), не виявили статистично значущої різниці між терапевтичними ефектами VAC і плацебо. Проте в цьому дослідженні використовували плацебо на основі сої, яка не є повністю нейтральною речовиною. Нещодавні дослідження показали, що ізофлавонони сої корисні для полегшення симптомів ПМС [29–32].

У п'ятих інших РКД (Schellenberg і співавт. [18, 24], Ma та співавт. [23], Zamani та співавт. [25], Kaplanoğlu та Aban [26]) виявлено, що при лікуванні ПМС VAC ефективніший, ніж плацебо. VAC краще, ніж плацебо, знижував не тільки сумарні бали, отримані при оцінці всіх симптомів, але й інтенсивність пов'язаної з ПМС масталгії, до того ж зі статистично значущими відмінностями.

VAC у порівнянні з активними фармацевтичними препаратами. Atmаса та співавт. [21] порівнювали VAC (Циклодинон® 4/40 мг/добу) з інгібітором зворотного

захоплення серотоніну (флуоксетином) при лікуванні ПМС. Обидва препарати мали схожу частоту відповіді на лікування: 68,4% (флуоксетин) і 57,9% (VAC). Di Piero та співавт. [22] показали, що в порівнянні з магнієм VAC значно ефективніше зменшував прояви масталгії та всіх інших симптомів ПМС, за винятком анорексії. Клінічний вплив добавки магнію на масталгію виявився обмеженим.

Kaplanoğlu та Aban [26] порівнювали VAC зі схемою терапії ПМС, що включала гормональні контрацептиви (етинілестрадіол-дроспіренон). Обидва методи лікування однаково ефективно зменшували пов'язані з ПМС симптоми тривоги, втому, підвищений апетит, безсоння, скарги з боку МЗ і набряки.

Клінічні спостереження. Чотири НРД [19, 20, 27, 28] дають нам інформацію про те, як VAC може застосовуватися в клінічній практиці. Loch і співавт. [27] об'єднали результати лікування 1634 пацієнок із ПМС, надані 857 німецькими гінекологами. Загалом VAC був ефективним при терапії ПМС і зменшував прояви масталгії, яка була у 81,6% пацієнок. Після лікування кількість хворих із масталгією зменшилася на 64%, а серед тих жінок, які все ще відчували дискомфорт у МЗ, 78,7% відмічали тільки незначну болючність.

Motoeда та співавт. [20] так само повідомили, що 91% із 69 жінок із ПМС у чотирьох гінекологічних клініках Японії відповіли на тримісячну терапію VAC. Зокрема, в них значно знизився середній загальний бал оцінки симптомів ПМС і середній бал оцінки масталгії. Gumenyuk [28] повідомив про результати лікування 31 пацієнтки з ПМС легкого та середнього ступенів тяжкості, 19 із яких мали масталгію. Після 3 місяців лікування середні

бали оцінки тяжкості ПМС зменшилися більше ніж удвічі. У жінок із масталгією після лікування середні РП знизилися до нормальних значень.

Також було продемонстровано, що лікування VAC корисне для підлітків. Marinov і співавт. [19] повідомили, що в 73,2% дівчат, які отримували VAC, симптоми ПМС покращилися після трьох циклів лікування. У 65% дівчат, які скаржилися на масталгію, симптоми зникли, ще в 20% зменшилася їх вираженість. Це дослідження також показало, що ефективність прийому VAC протягом 10 днів, починаючи з 19-го дня МЦ, була порівнянною з традиційною схемою щоденного застосування препарату.

Інші порушення МЦ. У чотирьох дослідженнях [33–36] оцінювали ефективність застосування VAC при масталгії, що виникає внаслідок інших порушень МЦ (табл. 3). Ledina і Prilepskaya [33] в РКД порівнювали VAC із вітаміном Е при лікуванні масталгії, що виникла через використання комбінованих оральних контрацептивів. Інтенсивність болю в групі застосування VAC зменшувалася швидше, ніж у групі лікування вітаміном Е, хоча в обох групах через 5 місяців пацієнтки відчували тільки незначну болючість МЗ. Середні РП значно зросли в групі лікування вітаміном Е, проте залишились стабільними в групі VAC.

Suturina та співавт. [34] у РКД вивчали ефективність VAC у пацієнок із не опластичною гіперпролактинемією. Як і в інших дослідженнях, згаданих раніше, VAC знижував РП так само, як бромокриптин, і при цьому ефективніше покращував клінічні прояви масталгії.

Kuznetsova та співавт. [35] показали, що VAC ефективніше, ніж полівітамінний засіб, лікував порушення МЦ та

пов'язану з ними масталгію в підлітків і молодих жінок (віком 16–26 років). Якщо дивитися з іншого боку вікового спектру, то VAC також може зменшити інтенсивність масталгії в жінок перименопаузального віку (44–55 років), які мали дифузну мастопатію протягом менопаузального перехідного періоду, про що в своєму дослідженні повідомляє Kulagina [36]. Також було виявлено, що VAC знижує РП та інтенсивність болю в МЗ так само ефективно, як бромокриптин.

Небажані явища та безпечність застосування препарату. У всіх дослідженнях повідомлялося, що VAC є безпечним препаратом, під час його застосування не було зареєстровано серйозних побічних реакцій. У невеликій кількості пацієнок виникали певні побічні ефекти зі скаргами, такими як нудота, головний біль, стомлюваність/втома, сплутаність свідомості, порушення з боку шкіри, дискомфорт з боку шлунково-кишкового тракту та порушення МЦ. Більшість побічних ефектів були неспецифічними та не відрізнялися від ефектів ноцебо. VAC переносився пацієнтками краще, ніж бромокриптин, який має високу частоту побічних ефектів [10, 13, 34, 36].

Мета-аналіз

Короткий огляд включених досліджень для кількісного аналізу. Десять досліджень [8, 9, 11, 12, 18, 22–24, 26, 35] відповідали критеріям включення до мета-аналізу, у 8 з них порівнювали ефективність VAC і плацебо. Ми також включили в мета-аналіз 2 дослідження, Di Piero та співавт. [22] (VAC у порівнянні з магнієм) і Kuznetsova та співавт. [35] (VAC у порівнянні з полівітамінним засобом), оскільки немає ніяких доказів, які під-

тверджують ефективність використання магнію або полівітамінів при лікуванні масталгії [37], а отримані ефекти виявились мінімальними.

У більшості випробувань ВАШ була методом вибору для оцінки ефективності зменшення інтенсивності болю в МЗ, за винятком досліджень Mirghafourvand і співавт. [12] (враховувалася номінальна кількість днів з болем) і Ма та співавт. [23] (використовувалася спеціальна шкала). Але оскільки за допомогою цих засобів інтенсивність болю оцінювали так само лінійно, як і за ВАШ, то розмір ефекту можна розрахувати, використовуючи SMD.

Два дослідження включали більше однієї групи пацієнок, що отримували VAC. Wuttke та співавт. [8] опублікували 2 набори даних (розчин, таблетки), а Schellenberg і співавт. [24] – три (8, 20 і 30 мг). Розмір ефекту препарату в кожній із цих груп у порівнянні з плацебо розраховувався окремо.

Аналіз розміру ефекту в усіх дослідженнях. На рисунку 2 показано розмір ефекту препарату в усіх дослідженнях. Об'єднані результати всіх досліджень ($n = 1050$: VAC – 522, плацебо – 528) демонструють перевагу VAC і великий розмір ефекту препарату (SMD) – 1,04 (95% ДІ: 0,67–1,41). Загальна гетерогенність даних висока, $I^2 = 87\%$.

Окремий аналіз підгрупи пацієнок із ЦМ ($n = 362$: VAC – 176, плацебо – 186) виявив дещо менший розмір ефекту – 0,89 (95% ДІ: 0,44–1,34), тоді як розмір ефекту в підгрупі пацієнок із ПМС ($n = 608$: VAC – 306, плацебо – 302) був більшим – 1,10 (95% ДІ: 0,48–1,72). Різниця між підгрупами не є статистично значущою.

Аналіз розміру ефекту в дослідженнях, які відповідали строгим критеріям включення. Гетерогенність між дослід-

женнями значно зменшується після включення з аналізу випробувань, в яких препаратом порівняння було не плацебо, та досліджень, в яких методом оцінки ефективності була не ВАШ. На рисунку 3 показано результати аналізу 6 досліджень, які залишилися. Загальний статистичний показник I^2 знизився до 23%, а в підгрупі пацієнок із ЦМ гетерогенність взагалі не виявлялася ($I^2 = 0\%$). Загальний розмір ефекту ($n = 718$: VAC – 356, плацебо – 362) зменшився до помірного рівня – 0,67 (95% ДІ: 0,5–0,85). Розрахований розмір ефекту препарату в підгрупах ЦМ ($n = 256$: VAC – 123, плацебо – 133) становить 0,62 (95% ДІ: 0,37–0,87) і 0,71 (95% ДІ: 0,44–0,98) відповідно, без статистично значущої різниці між підгрупами.

Оновлені об'єднані результати аналізу також демонструють перевагу VAC. На рисунку 4 показано воронкоподібну діаграму з результатами цього аналізу. Діаграма зверху виглядає симетричною, але при малій кількості досліджень неможливо провести її формальну перевірку на асиметрію, щоб виявити систематичні помилки, пов'язані з публікацією переважно позитивних результатів випробувань.

Оцінка ризику систематичних помилок

На рисунку 5 наведено короткий підсумок результатів оцінки ризику систематичних помилок у 17 РКД. У всіх представлених дослідженнях немає даних про ймовірність систематичних помилок при отриманні результатів, що становлять інтерес (біль у МЗ і РГ), за допомогою методів, які використовувалися в цих випробуваннях. Ризик систематичної помилки, пов'язаної з виходом учасниць із дослідження, дуже високий у роботі Turner і Mills [17], оскільки в цьому випробуванні про-

Дослідження підгрупп	Стандартне середнє відхилення		Стандартне середнє відхилення		Стандартне середнє відхилення		
	Середнє	не відхилення	Середнє	не відхилення	Інтервальна зміна, випадковість [95% ДІ]	Стандартне середнє відхилення	
	не	Всього	не	Всього	Випа	Інтервальна зміна, випадковість [95% ДІ]	
1.1.1. ЦММ							
Найска, 1999	-3.43	1.64	47	-2.57	1.72	47	-0.51 [-0.92, -0.10]
Mirfaharizand, 2016	-8.1	3.28	53	-2.1	4.35	53	-1.55 [-1.98, -1.11]
Scardella, 2008	-4.5	2.05	10	-1.3	2.31	10	-1.40 [-2.41, -0.40]
Wattke, 1997a*	-3.65	2.39	34	-2.08	2.28	38	-0.67 [-1.14, -0.19]
Wattke, 1997b*	-3.67	2.9	32	-2.08	2.77	38	-0.56 [-1.04, -0.08]
Проміжний підсумок (95% ДІ)		176				186	-0.89 [-1.34, -0.44]
Гетерогенність: $I^2 = 0.19$; $\chi^2 = 15.66$; $df = 4$; $p = 0.0094$; $I = 74\%$ Тест на загальний ефект: $Z = 3.86$ ($p = 0.0001$)							
1.1.2. ПМС							
Di Pietro, 2009	-5.6	0.82	42	-0.8	1.61	40	-3.75 [-4.48, -3.02]
Karlanoglu, 2016	-2.65	1.14	40	-1.52	1.06	40	-1.02 [-1.48, -0.55]
Ma, 2010	-8.01	3.8	31	-5.74	4.8	33	-0.52 [-1.01, -0.02]
Scheiwenberg, 2001	-1.86	2.13	86	-0.94	2.13	84	-0.43 [-0.73, -0.13]
Scheiwenberg, 2012a**	-1.15	2.66	36	-0.01	2.66	35	-0.42 [-0.89, -0.05]
Scheiwenberg, 2012b**	-3.17	3.36	35	-0.01	3.36	35	-0.93 [-1.42, 0.44]
Scheiwenberg, 2012c**	-3.54	3.79	36	-0.01	3.79	35	-0.92 [-1.41, -0.43]
Проміжний підсумок (95% ДІ)		306				302	-1.10 [-1.72, -0.48]
Гетерогенність: $I^2 = 0.63$; $\chi^2 = 73.29$; $df = 6$; $p < 0.000094$; $I = 92\%$ Тест на загальний ефект: $Z = 3.48$ ($p = 0.0005$)							
1.1.3. Інше							
Kuznetsov, 2015	—	1.53	40	-0.57	1.75	40	-1.39 [-1.88, -0.90]
Проміжний підсумок (95% ДІ)		40				40	-1.39 [-1.88, -0.90]
Гетерогенність: не застосовується Тест на загальний ефект: $Z = 3.54$ ($p < 0.0001$)							
Разом (95% ДІ)		522				528	-1.04 [-1.41, -0.67]
Гетерогенність: $I^2 = 0.40$; $\chi^2 = 93.53$; $df = 12$; $p < 0.00001$; $I = 67\%$ Тест на загальний ефект: $Z = 5.47$ ($p < 0.0001$) Тест на відмінності підгруп: $\chi^2 = 2.12$; $df = 2$; $p = 0.33$; $I = 58\%$							

* a – розширяє УМС; b – зменшує УМС ** a – 8 мкм УМС; b – 20 мкм УМС; c – 30 мкм УМС

Рисунки 2. Результати аналізу 1: ефективності УМС у порівнянні з плацебо при лігуванні ЦММ, форест-діаграма ■ – оцінка розміру ефекту; ◆ – об'єднані результати

Таблиця 2. Характеристика досліджень ефективності застосування VAS при масталгії, пов'язаній з ПМС

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Схеми/методи лікування
РКД (всього 12)			
Turner і Mills [17], Велика Британія	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Вибірка з добровольців, які самі діагностували в себе ПМС (віком 18–46 років). n = 217 (VAC – 105, плацебо – 112 учасниць)	Таблетки VAC (300 мг, по 2 таблетки тричі на добу) або плацебо на основі сої. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: опитувальник Р. Муса для виявлення порушень МЦ (включає 50 симптомів, в тому числі болючість МЗ)
Schellenberg [18], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком ≥ 18 років), які лікувалися в 6 поліклініках із діагнозом ПМС (за DSM-III-R). n = 170 (VAC – 84, плацебо – 86 учасниць)	Екстракт VAC (ZE 440 по 20 мг 1 раз на добу) або відповідне плацебо. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: пацієнтки самостійно в балах оцінювали свої симптоми – дратівливість, порушення настрою, злість, головний біль, набухання МЗ та інші менструальні симптоми
Atmaca та співавт. [21], Туреччина	Подвійно сліпе рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 24–45 років) з регулярними МЦ (тривалістю 25–34 дні) та діагнозом передменструального дисфоричного розладу (за DSM-IV). n = 38 (VAC – 19, флуоксетин – 19 учасниць)	4/40 мг/добу VAC BNO 1095 (Циклодинон®) або 20–40 мг/добу флуоксетину. Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: шкала для оцінки передменструального періоду DSR (що враховує болючість МЗ), шкала Гамільтона для оцінки депресії і загальна клінічна оцінка тяжкості захворювання
Di Piero та співавт. [22], Італія	Односторонньо сліпе рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком ≥ 18 років) з діагнозом ПМС (за DSM-III-R). Частина 1: n = 82 (VAC – 42, магній – 40 учасниць). Частина 2: n = 42 пацієнтки, які вже отримували VAC (продовжили лікування – 21, припинили лікування – 21)	Частина 1: VAC (Моноселект® Агнус, 40 мг 1 раз на добу) або така сама таблетка магнію оксиду (300 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Частина 2: таблетки VAC (Моноселект® Агнус 40 мг) – 7 прийомів на місяць до початку менструації або відсутність будь-якого лікування. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: оцінки болю в спині, менструального болю, масталгії, головного болю, астенії, дратівливості, анорексії та порушень сну
Ma та співавт. [23], Китай	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) з діагностованим ПМС середнього та тяжкого ступеня (за DSM-IV). n = 67 (VAC – 33, плацебо – 34 учасниці)	Екстракт VAC (BNO 1095, активна речовина препарату Циклодинон®), 4/40 мг 1 раз на добу) або відповідне плацебо. Методи оцінки ефективності: оцінки симптомів за щоденником проявів ПМС – 17 (4-бальна шкала), поставлені пацієнтками під час лютеїнової фази МЦ, та визначення РП
Schellenberg та співавт. [24], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) з діагностованим ПМС середнього та тяжкого ступеня (за DSM-III-R). n = 142 у 4 групах (8 мг VAC – 36, 20 мг VAC – 35, 30 мг VAC – 36 і плацебо – 35 учасниць)	VAC у таблетках, що містять 8, 20 або 30 мг екстракту ZE 440 1 раз на добу або відповідне плацебо. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки дратівливості, порушення настрою, злості, головного болю, здуття живота та набухання МЗ

Основні результати	Небажані явища (НЯ)
РКД (всього 12)	
<p>При оцінці всіх симптомів, крім одного (паніка/неспокій), не було виявлено статистично значущої різниці між терапевтичними ефектами VAS і плацебо.</p> <p>Про зменшення інтенсивності болю в МЗ повідомили 8 пацієнок із групи VAS та 1 пацієнтка з групи плацебо</p>	<p>Не повідомляється</p>
<p>Середня комбінована оцінка, виражена в балах, і ступінь набухання МЗ при лікуванні VAS були значно нижчими, ніж при застосуванні плацебо.</p> <p>52% пацієнок у групі VAS відповіли на лікування (комбінована оцінка зменшилася на 50%), і тільки 24% – в групі плацебо</p>	<p>Було зареєстровано 4 НЯ легкого ступеня тяжкості (акне, множинні абсцеси, міжменструальні кровотечі, кропив'янка) в групі VAS (4,7%) і 3 НЯ легкого ступеня тяжкості (акне, передчасна менструація, розлад шлунку) при застосуванні плацебо (4,8%)</p>
<p>Частота відповіді на лікування становила 68,4% у групі флуоксетину (n = 13) і 57,9% у групі VAS (n = 11). Між групами не було виявлено статистично значущої різниці.</p> <p>В обох групах оцінки болючості МЗ знизилися на ≥ 50%</p>	<p>36 НЯ у 17 пацієнок: флуоксетин (20 НЯ у 9 пацієнок – нудота, головний біль, безсоння); VAS (16 НЯ у 8 пацієнок – нудота, головний біль).</p> <p>Припинили дослідження: 1 пацієнтка з групи VAS і 2 – з групи флуоксетину</p>
<p>Частина 1: загалом при застосуванні VAS у порівнянні з лікуванням магнієм відмічалось статистично значуще покращення всіх симптомів (в тому числі зменшення інтенсивності болю в МЗ), за винятком анорексії.</p> <p>Частина 2: в групі, що продовжила лікування, зберігалися низькі середні оцінки всіх симптомів за ВАШ. Середні оцінки всіх симптомів за ВАШ в групі без лікування знову зросли до рівня, який не дуже відрізнявся від вихідного</p>	<p>2 НЯ при лікуванні VAS (акне, кропив'янка); 3 НЯ у групі застосування магнію (2 – акне, кропив'янка). Усі НЯ були дуже легкого ступеня тяжкості та самостійно минали протягом 3–4 днів</p>
<p>При застосуванні VAS у порівнянні з плацебо відмічалось статистично значуще покращення всіх симптомів (за винятком спазмів у нижній частині живота), в тому числі зменшилася болючість МЗ.</p> <p>В обох групах не було зареєстровано статистично значущого зниження РП після лікування в порівнянні з вихідними показниками</p>	<p>Тільки одне довготривале НЯ (не вказано, яке саме) призвело до виходу пацієнтки з групи лікування VAS. У групі плацебо не було випадків виходу з дослідження через причини, пов'язані з лікуванням</p>
<p>Всі оцінки симптомів у балах більш виражено знижувалися в групі застосування VAS у дозі 20 мг, ніж у групах плацебо та VAS у дозі 8 мг. Не було виявлено статистично значущої різниці при застосуванні 20 або 30 мг VAS.</p> <p>Середнє зменшення ступеня набухання МЗ у групах застосування VAS у дозах 20 і 30 мг було статистично значущим у порівнянні з групою плацебо</p>	<p>Не було зареєстровано серйозних НЯ. Плацебо – 3 НЯ у 3 пацієнок (непереносимість таблеток вранці, погане самопочуття, головний біль); VAS у дозі 8 мг – 2 НЯ у 2 пацієнок (головний біль, кров'янисті виділення з піхви); 20 мг – 1 НЯ (артеріальна гіпертензія легкого ступеня); 30 мг – 4 НЯ у 4 пацієнок (головний біль, вагінальна грибоквова інфекція із сильним свербінням, здуття живота та шкірні висипання)</p>

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Схеми/методи лікування
Zamani та співавт. [25], Іран	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки репродуктивного віку з діагностованим ПМС (за DSM-IV). n = 128 (VAC – 62, плацебо – 66 учасниць)	40 крапель VAC (BNO 1095) або плацебо в одній скляній соку перед сніданком, починаючи з 6-го дня перед менструацією і до її настання. Тривалість лікування: 6 циклів. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки головного болю, нервозності, неспокою, депресії, набухання та болю в МЗ, здуття живота
Karlınoğlu та Aban [26], Туреччина	Відкрите рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–40 років), які лікувалися в поліклініках із діагнозом ПМС (за DSM-IV). n = 120 у 3 групах (VAC – 40, етинілестрадіол + дроспіренон – 40 і плацебо – 40 учасниць)	Етинілестрадіол + дроспіренон (30 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, 1 раз на добу) від початку МЦ протягом 21 дня (потім 7 днів перерви), або таблетки VAC по 20 мг (1 раз на добу), або плацебо (стерильна вода, по 10 крапель 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для 15 симптомів ПМС, в тому числі для оцінки болючості МЗ
Loch і співавт. [27], Німеччина	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки з ПМС, які лікувалися у 857 лікарів-гінекологів. n = 1634	VAC у капсулах (Фемікур® 20 мг, містить 1,6–3,0 мг висушеного екстракту VAC, двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: опитувальник для оцінювання симптомів ПМС (в тому числі набухання МЗ), яке проводилося гінекологами
Gumenyuk [28], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки (віком 24–43 роки) з ПМС легкого та середнього ступенів тяжкості. n = 31 (19 – з масталгією)	VAC у формі розчину (Мастодіон®) по 30 крапель двічі на добу. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: спеціальний опитувальник для оцінки тяжкості ПМС (шкала Г.П. Корольова), ВАШ та визначення РП у плазмі крові
Marinov і співавт. [19], Болгарія	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване когортне дослідження, контрольоване дозами препарату	Дівчата-підлітки (віком 14–16 років) зі скаргами на ПМС, які не відповідали на гормональну терапію або припинили її. n = 45 (група 1 – 23, група 2 – 22), 20 пацієнток із масталгією	VAC (Фемікур® N 4 мг). Група 1 – по 1 капсулі 1 раз на добу (всього 90 капсул); група 2 – по 1 капсулі двічі на добу, починаючи з 19 дня МЦ, протягом 10 днів (всього 60 капсул). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: менструальний календар з оцінками інтенсивності масталгії, болю внизу живота, головного болю, периферичних набряків, метеоризму
Momoeda та співавт. [20], Японія	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки (віком 18–44 роки), які лікувалися в 4 гінекологічних клініках із діагнозом ПМС (за DSM-III-R). n = 69	Таблетки VAC (ZE 440 по 20 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки дратівливості, пригніченого настрою, злості, головного болю, здуття живота, набухання МЗ, порушень з боку шкіри, втоми, сонливості та безсоння. Загальний бал – це сума оцінок перших шести симптомів

тягом етапу подальшого спостереження дослідники втратили контакт із 63,8% учасниць. У 7 дослідженнях ризик систематичної помилки, пов'язаної з виходом учасниць із дослідження, невідомий через недостатню кількість інформації про частку пацієнток, які припинили свою участь, і неякісну обробку відсутніх даних. Ризик систематичної помилки через недостатне

засліплення даних (систематична помилка, пов'язана з проведенням дослідження та отриманням результатів) був оцінений як високий у 7 дослідженнях (переважно з відкритим дизайном). Було встановлено, що 3 дослідження мали високий ризик систематичної помилки при розподілі учасниць, зокрема, в одному з них (Karlınoğlu і Aban [26]) під час призначення лікуван-

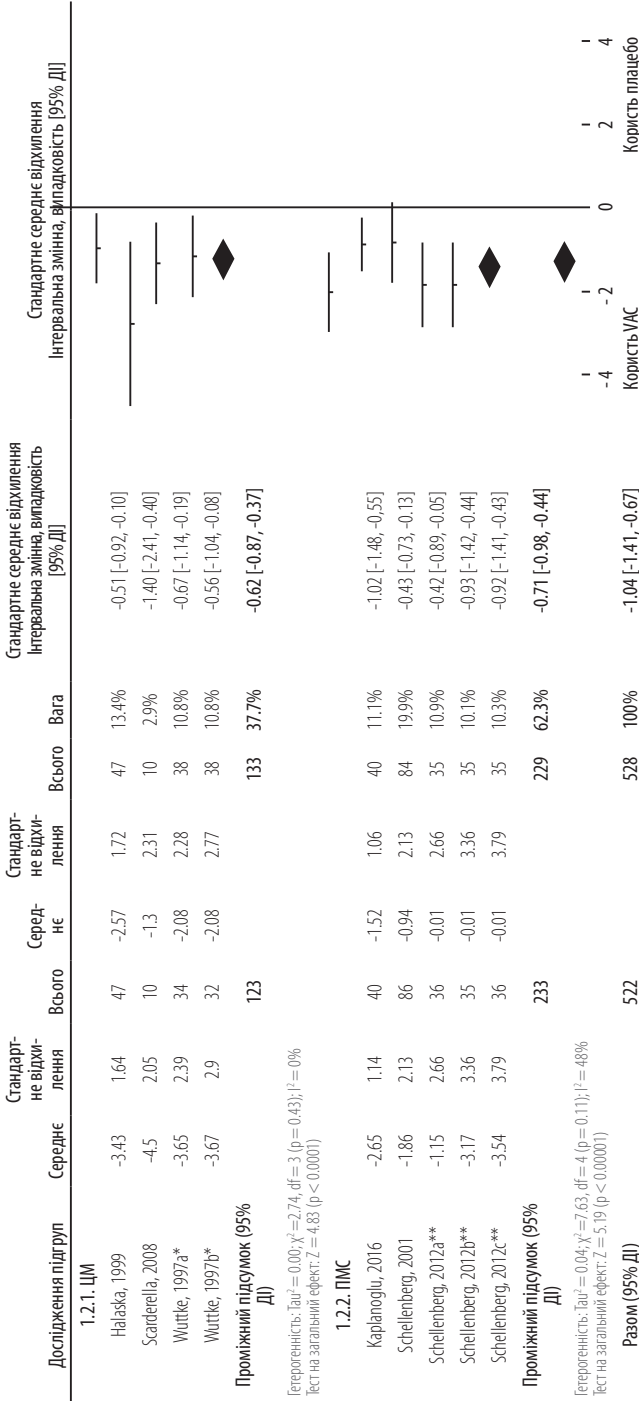
Основні результати	Небажані явища (НЯ)
Оцінки всіх симптомів за ВАШ, в тому числі набухання та болю в МЗ, знизилися в обох групах, але більш суттєво в групі застосування VAC, ніж у групі плацебо	Під час дослідження не було зареєстровано НЯ
VAC і етинілестрадіол + дроспіренон значно ефективніше, ніж плацебо, лікували тривогу, втому, підвищення апетиту, безсоння, скарги з боку МЗ і набряки	Не повідомляється
Статистично значуще зниження частоти масталгії. До лікування: 81,6% (відчуття набухання МЗ – 40,1%, болючість – 30,3%, біль – 11,3%). Після лікування: 29,4% (відчуття набухання МЗ – 23,3%, болючість – 4,5%, біль – 1,8%)	23 НЯ (13 з боку шкіри, 6 з боку шлунково-кишкового тракту, 1 носова кровотеча, 1 набряк, 1 запаморочення, 1 – кров'янисті виділення з піхви) у 20 пацієток (1%), що потенційно було пов'язано з лікуванням VAC
Після лікування середні РП в пацієток із масталгією знизилися до верхньої межі норми. Після лікування середні оцінки тяжкості ПМС та бали за ВАШ, повідомлені самими пацієнтками, зменшилися у 2 та 2,3 рази відповідно	2 випадки незначного болю в шлунку. Невідомо, чи були вони пов'язані з прийомом VAC
Після лікування 20 дівчат (44,4%) не мали ніяких скарг, характерних для ПМС, а в 13 дівчат (28,8%) зменшилася інтенсивність усіх симптомів. Серед 20 дівчат із масталгією симптоми зникли в 13 (65%), а в 4 (20%) скарги стали менш вираженими. Не було виявлено статистично значущої різниці між результатами лікування в цих двох групах	Не повідомляється
Після лікування спостерігалось значне зменшення середніх загальних балів і середньої оцінки болю в МЗ. Частота відповіді (зменшення загального балу на 50%) становила 91%	Було зареєстровано 8 НЯ: середнього ступеня тяжкості – 3 (інфекційний дерматит, астма, алергічний дерматит); легкого ступеня – 5 (цистит, 2 випадки назофарингіту, біль у спині, поліменорея). 1 пацієнтка припинила участь у дослідженні через алергічний дерматит

ня використовувався нерандомізований підхід. Щодо інших систематичних помилок, то є висока ймовірність їх наявності в дослідженнях Schellenberg [18] та Turner і Mills [17] – через потенційний конфлікт інтересів і використання не повністю нейтрального плацебо. У більшості досліджень немає достатньо інформації про фінансування та про конфлікт інтересів,

щоб можна було виключити потенційні суб'єктивні помилки. Загалом у всіх дослідженнях є ризик наявності систематичних помилок.

ОБГОВОРЕННЯ

Наявні докази підтверджують ефективність VAC при лікуванні ЦМ. Результати цього огляду узгоджуються з кількома по-



* a — розчин ІАС; b — таблетки ІАС
** a — 8 мг ІАС; b — 20 мг ІАС; c — 30 мг ІАС

Рисунок 3. Результати аналізу 2: ефективність ІАС у порівнянні з плацебо при лікуванні ЦМ, форест-діаграма

■ — оцінка розміру ефекту; ◆ — об'єднані результати

передніми оглядами. Wuttke та співавт. [3] у 2003 р. висловили припущення, що дофамінергічні сполуки у складі VAC можуть полегшити передменструальну масталгію. Carmichael [1] у 2008 р. проаналізував три РКД і два когортні дослідження та підтвердив ефективність застосування VAC при ЦМ.

Новіший і масштабніший огляд Seidlova-Wuttke і Wuttke [38] підтвердив як фармакологічні, так і клінічні ефекти VAC у полегшенні передменструальних симптомів, в тому числі масталгії та латентної гіперпролактинемії. Систематичний огляд РКД, виконаний Van Die та співавт. [4] з метою оцінки впливу VAC на порушення репродуктивної функції в жінок, також підтвердив його ефективність при лікуванні ПМС, передменструального дисфоричного розладу та латентної гіперпролактинемії з масталгією. Наш огляд є першим систематичним оглядом з акцентом на оцінку ефективності VAC при лікуванні ЦМ і першим систематичним оглядом, в якому оцінюється розмір ефекту VAC при зменшенні інтенсивності болю в МЗ.

Хоча більшість включених в цей огляд досліджень проводилися за участю жінок репродуктивного віку з регулярними МЦ, VAC також виявився ефективним у підлітків [19, 35], жінок у перименопаузальному періоді [36], жінок, які мали порушення МЦ [35] або приймали комбіновані оральні контрацептиви [33]. Проте необхідно провести більше досліджень, щоб підтвердити ефективність VAC у цих групах пацієнок із ЦМ.

Стандартна тривалість терапії VAC становить 3 місяці, незважаючи на те, що ефекти можуть з'явитися вже з першого місяця лікування. Вважається, що інтенсивність болю в МЗ з часом зменшується

і суттєво знижується до кінця третього місяця терапії. Проте існують дані, що для закріплення терапевтичного ефекту краще застосовувати VAC протягом 6 місяців і довше [16, 22]. Крім того, жінки з порушеннями МЦ можуть потребувати тривалішого лікування VAC [35]. Для вивчення тривалої терапії VAC (довше 3 місяців) необхідні подальші дослідження.

На рисунку 6 наведені назви комерційних препаратів і частота їх застосування у вибраних дослідженнях. Таблиця 4 містить інформацію про вміст VAC у цих препаратах. Дані препарати дуже відрізняються між собою за способом виділення діючої речовини, розчинниками, концентрацією діючої речовини і стандартизованим вмістом агнузиду чи кастицину. Добова доза 20–40 мг сухого екстракту плодів VAC – це низькі дози препарату, які зазвичай застосовуються в Німеччині [2]. З іншого боку, лікарі в англомовних країнах, таких як Велика Британія та Австралія, зазвичай призначають пацієнткам із ЦМ або ПМС значно більшу дозу – від 200 до 500 мг/добу [2], як описано в дослідженні Turner і Mills [17]. Для порівняння ефективності в лікуванні ЦМ різних доз VAC і різних лікарських форм препарату необхідні додаткові дослідження.

Крім того, зазначимо, що і Мастодинон®, і Циклодинон® (також відомий під торговою назвою Agnucaston®) є препаратами однієї компанії («Біонорика СЕ»). Із 25 вибраних нами досліджень 13 (52%) проводилися з використанням препаратів VAC, виготовлених цією компанією. ZE 440 – це ще один комерційний препарат, який був представлений у трьох включених у систематичних оглядах дослідженнях

Таблиця 3. Характеристика досліджень ефективності застосування VAS при масталгії, пов'язаній з іншими порушеннями МЦ

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Схеми/методи лікування
РКД (всього 4)			
Ledina та Prilepskaya [33], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–40 років) з масталгією, що виникла внаслідок застосування комбінованих оральних контрацептивів. n = 50 (VAC – 30, вітамін Е – 20 учасниць)	VAC у таблетках (Мастодинон®, двічі на добу) або вітамін Е в капсулах (двічі на добу). В обох групах пацієнтки продовжили приймати комбіновані оральні контрацептиви. Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Suturina та співавт. [34], Російська Федерація	Відкрите активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки репродуктивного віку з не неопластичною гіперпролактинемією. n = 48 (VAC – 24, бромокриптин – 24 учасниці)	VAC у таблетках (Циклодинон® 4/40 мг, 1 раз на добу) або бромокриптин (2,5 мг, двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: визначення РП в плазмі крові, оцінка частоти масталгії, порушень МЦ та психоемоційних розладів.
Kuznetsova та співавт. [35], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Підлітки та молоді жінки (віком 16–26 років) з порушеннями МЦ. n = 80 (VAC – 40, полівітаміни – 40 учасниць)	VAC у таблетках (Циклодинон®, 1 раз на добу) або полівітамінний засіб (1 раз на добу). Тривалість лікування: 6 місяців. Методи оцінки ефективності: менструальний календар, ВАШ для оцінки інтенсивності масталгії, УЗД, визначення рівня прогестерону та РП в плазмі крові, анкети-опитувальники для оцінки стану вегетативної системи та якості сну
Kulagina [36], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 44–55 років) з масталгією та дифузною мастопатією протягом менопаузального перехідного періоду. n = 60 (VAC – 30, бромокриптин – 30 учасниць)	VAC у таблетках (Мастодинон® 4/40 мг, 1 раз на добу) або бромокриптин (1,25 мг, двічі на добу). Тривалість лікування: 24 тижні. Методи оцінки ефективності: менструальний календар, ВАШ (для оцінки масталгії), УЗД, визначення РП

(12%). Оцінка розміру ефекту в дослідженнях, відібраних за нашими строгими критеріями (рис. 3), була проведена за результатами лікування пацієнток препаратами Мастодинон® або Циклодинон® (підгрупа ЦМ) і ZE 440 (підгрупа ПМС). Це може обмежувати узагальненість наших висновків. У зв'язку з невідомим або високим ризиком систематичних помилок у більшості досліджень для підтвердження отриманих результатів необхідні РКД з кращим дизайном і меншою ймовірніс-

тю помилок, в яких мають застосовуватися інші стандартизовані препарати екстракту VAC.

Хоча ВАШ є адекватним способом оцінки відчуття пацієнтками зменшення інтенсивності болю [39], проте ретроспективний підхід, при якому жінок просять згадати та описати біль у МЗ під час клінічних консультацій, може бути недостовірним через мінливий і суб'єктивний характер симптому та може призводити до появи систематичних по-

Основні результати	Небажані явища (НЯ)
РКД (всього 4)	
<p>Інтенсивність болю швидше зменшувалася при лікуванні VAC, ніж при застосуванні вітаміну E. Через 5 місяців пацієнтки з обох груп відчували тільки незначну болючість МЗ (0,4 балу за ВАШ).</p> <p>РП суттєво не змінилися в групі VAC, але значно підвищилися в групі вітаміну E</p>	<p>Не було зареєстровано серйозних НЯ</p>
<p>Після лікування в обох групах значно знизилися середні РП. Між групами не було виявлено статистично значущої різниці.</p> <p>В обох групах суттєво зменшилася частота всіх захворювань, які враховувалися дослідниками. У групі застосування VAC спостерігалася краща клінічна відповідь на лікування масталгії</p>	<p>У групі VAC не було зареєстровано НЯ. НЯ у групі бромокриптину: головний біль (21%), нудота (15,8%), закрепи (12,3%)</p>
<p>VAC зменшував інтервали між менструаціями та покращував контроль нерегулярних немепуаральних кровотеч у пацієнток із олігоменореєю.</p> <p>При лікуванні VAC інтенсивність болю в МЗ зменшувалася більш суттєво, ніж при застосуванні полівітамінів, зі статистично значущою різницею.</p> <p>РП значно знижувалися в групі VAC, але не змінювалися при застосуванні полівітамінів</p>	<p>Не повідомляється</p>
<p>Після лікування в обох групах спостерігалася значне зниження середніх РП.</p> <p>Між групами не було статистично значущої різниці.</p> <p>Зменшення частоти тяжкої масталгії в групі VAC (з 92% до 37%) суттєво не відрізнялося від зменшення частоти в групі бромокриптину (з 92% до 47%)</p>	<p>2 легкі НЯ в групі застосування VAC (симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, свербіж шкіри). НЯ виникали частіше при лікуванні бромокриптином: 2 пацієнтки мали НЯ тяжкого ступеня (блювання, головний біль, зниження апетиту і тахікардія); 6 пацієнток мали НЯ середнього ступеня тяжкості (головні болі та зниження артеріального тиску); 10 пацієнток мали НЯ легкого ступеня тяжкості (нудота, сухість у роті та запаморочення)</p>

милок, пов'язаних зі згадуванням [40]. Краще вести щоденник для оцінки болю. У кількох дослідженнях для оцінки інтенсивності симптомів використовувався щоденник болю, але варіації методології виключають можливість будь-якого конструктивного порівняння [9, 12, 19, 35]. У майбутніх дослідженнях для визначення ефективності лікування необхідно використовувати і ретроспективну оцінку симптомів за ВАШ, і проспективне ведення щоденника болю, такого як Кардіфсь-

ка шкала оцінки болю або її вдосконалені варіанти [41, 42]. Результати повинні включати не тільки зміни інтенсивності болю, але й його тривалість протягом кожного МЦ, а також частку пацієнток, в яких інтенсивність болю зменшилася на 50%, щоб можна було зробити порівняння й аналіз даних різних досліджень.

VAC – це безпечний препарат, і при його застосуванні в усіх включених у систематичні огляди дослідженнях виникали тільки легкі та зворотні небажані явища.

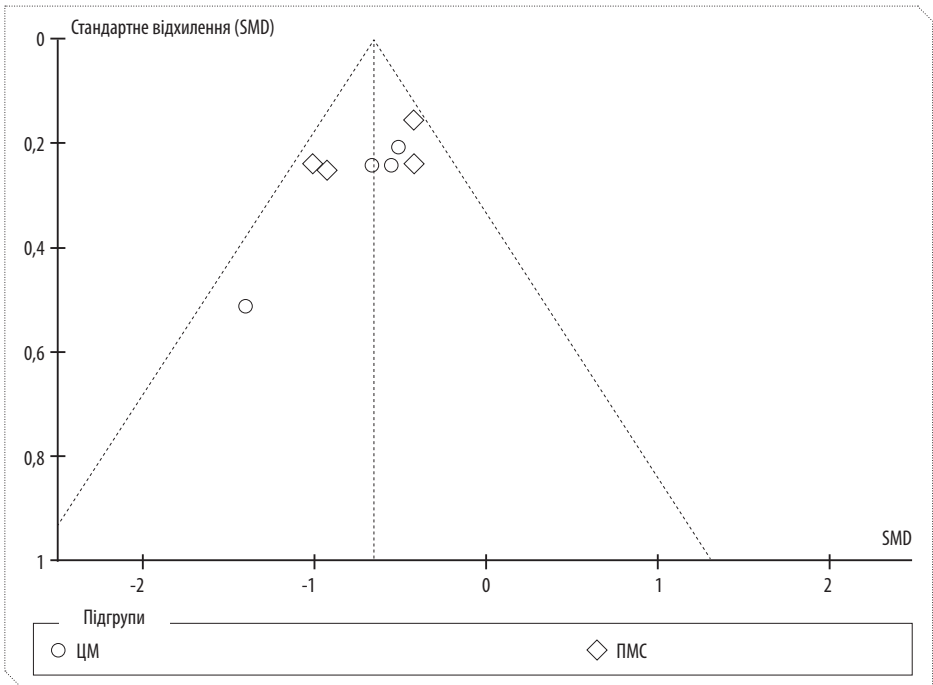


Рисунок 4. Воронкоподібна діаграма з результатами аналізу 2

Ці дані узгоджуються з висновками систематичних оглядів побічних реакцій VAC, повідомленими Daniele та співавт. [43], а також з результатами інших систематичних оглядів VAC [1, 3, 4, 44, 45]. Якщо врахувати високу частоту побічних реакцій при застосуванні бромокриптину (28% пацієнок мали головний біль, 23% – порушення МЦ, 20% – нудоту, 8% – збільшення маси тіла) [46], то VAC є більш привабливим варіантом лікування, який має таку саму ефективність і може допомогти уникнути високої частоти припинення терапії, що спостерігається при застосуванні бромокриптину. Відтак застосування VAC потрібно популяризувати як першу лінію лікування ЦМ.

Проведений мета-аналіз має певні обмеження, зазначені в цьому дослідженні. По-перше, в деяких відібраних нами дослідженнях було виявлено високий ри-

зик систематичних помилок при проведенні рандомізації та засліплення (мова йде про публікації Scaldarella та співавт. [11] і Karlınoğlu та Aban [26]). Такі методологічні недоліки можуть впливати на достовірність підсумкових результатів мета-аналізу. По-друге, більшість включених в аналіз досліджень мають невеликий розмір вибірки ($n < 50$), тому наш мета-аналіз може мати так званий «ефект малих досліджень», адже саме в малих випробуваннях зазвичай виявляють більші переваги досліджуваного лікування. По-третє, кількість досліджень, включених у цей мета-аналіз, невелика. А щоб гарантувати достовірність статистичного аналізу при використанні моделі з випадковими ефектами, потрібна велика кількість підходящих досліджень. Крім того, мала кількість досліджень також не до-

	Генерація випадкової послідовності (упередженість відбору)	Прохочування розподілу (упередженість відбору)	Засліпленість учасників і персоналу (упередженість відбору)	Засліпленість оцінки результатів (упередженість відбору)	Неповнота даних, включених в оцінку	Повнота звіту (упередженість відбору)	Інші упередженості
Atmaca 2003	+	?	+	+	+	+	?
Di Piero 2009	?	?	+	?	+	+	?
Halaska 1998	?	?	+	+	+	+	?
Kaplanjglu 2016	-	-	-	-	?	+	?
Kilicbag 2004	?	?	-	-	?	+	?
Kulagina 2016	?	?	-	-	?	+	?
Kuznetsova 2015	?	?	-	-	+	+	?
Ledina 2011	?	?	-	-	?	+	?
Ma 2010	+	+	+	+	+	+	?
Mirghafourvand 2016	+	+	+	+	+	+	?
Scardarella 2008	-	-	-	-	?	+	?
Schelenberg 2001	+	+	+	+	+	+	?
Schelenberg 2012	+	+	+	+	+	+	-
Suturina 2011	-	-	-	-	?	+	?
Turner 1993	+	+	+	+	-	+	-
Wuttke 1997	+	?	+	+	+	+	?
Zamani 2012	+	+	+	+	?	+	?

Рисунок 5. Короткий підсумок оцінки ризику систематичних помилок
Висновки авторів цього огляду щодо ризику кожної систематичної помилки в кожному проаналізованому РЧД (+ – низький ризик; – – високий ризик; ? – ризик невідомий)

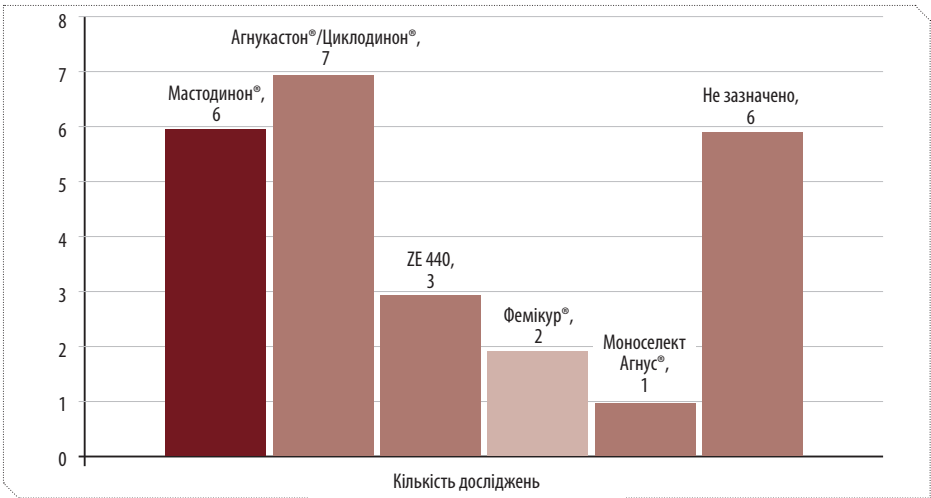


Рисунок 6. Назви комерційних препаратів VAC та частота їх застосування у включених в цей огляд дослідженнях

Таблиця 4. Комерційні препарати VAC, що застосовувалися у включених в цей огляд дослідженнях

Назва препарату	Вміст екстракту вітекса священного в добовій дозі
Мастодинон®	Еквівалентно 32,4 мг сухого екстракту в 53% спиртовому розчині
Агнукастон®/Циклодинон®	4,0/40 мг сухого етанолового (70%) екстракту VAC BNO 1095, що відповідає 40 мг нативного екстракту
ZE 440	Варіанти по 8, 20 і 30 мг нативного екстракту, з масовою часткою етанолу 60% (співвідношення етилового розчинника й екстракту становить 6–12:1), препарат має стандартизований вміст кастицину
Фемікур® N	3,2–6,0 мг сухого екстракту VAC (співвідношення етилового розчинника й екстракту становить 6,7–12,5:1), що відповідає 40 мг лікарської рослинної сировини
Моноелект Агнус®	4,0 мг стандартизованого екстракту (60% етаноловий екстракт VAC, відтитрований вміст агнузиду – 0,5%)

зволила виявити систематичні помилки, пов'язані з публікацією переважно позитивних результатів випробувань. Тому читачі повинні з обережністю трактувати результати цього мета-аналізу.

ВИСНОВОК

Дані 17 РКД і 8 НРД демонструють ефективність застосування VAC для зменшення інтенсивності болю в МЗ з помірним розміром ефекту. Ефективність VAC така сама, як і медикаментозної терапії ЦМ, але при використанні препарату виникає менша кількість побічних ефектів, що робить VAC перспективним варіантом лікування ЦМ. Незважаючи на це, необхідні подальші РКД з кращим дизайном і більшою кількістю методів оцінки ефективності для

дослідження оптимальної тривалості лікування, уточнення ефективності різних доз препарату та підтвердження отриманих результатів при застосуванні різних стандартизованих екстрактів VAC, а також у різних підгрупах пацієнток із ЦМ.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Дане дослідження не отримало ніяких спеціальних грантів від будь-яких фінансових організацій з державного, комерційного чи некомерційного секторів. □

Оригінал статті та список літератури можна знайти за адресою: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2019.7770>