

Предменструальный синдром и качество жизни женщины. Эффективность фитопрепаратов

В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова Минздрава России

Медицинский совет. – №13, 2017

Предменструальный синдром (ПМС) – патологический симптомокомплекс, который значительно снижает качество жизни женщины. Этиология и патогенез его до настоящего времени изучены недостаточно, но определены направления в диагностике, лечении и профилактике, которым необходимо следовать. Лечение ПМС должно быть дифференцированным, учитывающим состояние общего и репродуктивного здоровья женщины, сопутствующие заболевания, степень тяжести ПМС, переносимость терапии и т. д.

Ключевые слова: предменструальный синдром, ПМС, качество жизни, витекс священный, *Vitex agnus-castus*, *Мастодинон*[®], *Циклодинон*[®].

Предменструальный синдром (ПМС), или синдром предменструального напряжения, рассматривается не как заболевание, а как сложный симптомокомплекс – патологическое состояние, характеризующееся циклически повторяющимися физическими, психоэмоциональными, поведенческими симптомами, которые развиваются в лютеиновую фазу цикла (за 2–14 дней перед менструацией) и исчезают с ее наступлением. Некоторые исследователи считают, что ПМС возникает у каждой женщины, но проявляется легкими симптомами, которые не расцениваются женщиной как болезненное состояние [1–3].

Распространенность ПМС варьирует от 30 до 95%, в том числе от 2 до 19% женщин страдают тяжелыми формами. Частота встречаемости ПМС увеличивается с возрастом: от 19–29 лет данное состояние наблюдается у 20%, после 30 – у 47%, после 40 – у 55% женщин [4, 5].

Результаты ряда исследований позволяют предположить, что ПМС подвержены эмоционально лабильные пациентки астенического телосложения, с дефицитом массы тела, а также женщины, занимающиеся интеллектуальным трудом [6, 7].

Среди факторов риска ПМС выделяют наследственность, острый или хронический эмоциональный стресс, предшествующие гинекологические заболевания, психические заболевания, умственное и эмоциональное напряжение и др. [3, 5].

Существует несколько теорий, представляющих этиопатогенетические механизмы возникновения ПМС: гормональная, аллергическая, теория «водной интоксикации», гипер-адренкортикальной активности и увеличения альдостерона, психосоматическая теория. Однако вне зависимости от теоретического обоснования при ПМС всегда нарушена секреция основных гормонов: эстрогенов, прогестерона, серотонина, регулирующих лютеиновую фазу менструального цикла [2, 3].

Хотя точная причина ПМС не полностью установлена, есть некоторые свидетельства того, что предменструальные симптомы могут сопровождаться скрытой (латентной) гиперпролактинемией (ЛГП) [8, 9], повышение пролактина происходит либо перед менструацией, либо в ответ на стрессовые ситуации [10, 11]. Повышенные уровни пролактина могут ингибировать развитие лютеина в организме, тем самым косвенно снижая секрецию прогестерона в лютеиновой

фазе менструального цикла [12]. ЛГП ассоциировалась с предменструальной масталгией, доброкачественными изменениями в молочных железах (фиброзно-кистозная болезнь) и бесплодием [13, 14].

Клинические проявления ПМС

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных проявлений можно выделить четыре формы ПМС: нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую. Все множество симптомов ПМС можно разделить на поведенческие и физические. К поведенческим относятся усталость, раздражительность, забывчивость, нарушение сна, лабильное настроение, интенсивный гнев, конфликты с другими людьми, снижение интереса к обычной деятельности, социальная изоляция, трудности с концентрацией. К физическим – нарушение аппетита, различные желудочно-кишечные расстройства, вплоть до тошноты и рвоты, повышенная чувствительность груди – масталгия, мышечная и головная боль, повышение температуры тела, отечность, прибавка в массе тела и т. д. Обилие проявлений – на сегодня известно более 200 симптомов – обусловлено сложной этиологией ПМС [15, 16].

Достоверные и общедоступные критерии диагностики ПМС отсутствуют. Необходимо опираться в первую очередь на тщательно собранный анамнез и характерные клинические симптомы (психоэмоциональные, обменно-эндокринные и др.), цикличность их проявления (до менструации) и исчезновения (после нее). Диагноз ПМС устанавливается в соответствии с критериями МКБ-10 (N94.3 Синдром предменструального напряжения), при наличии одного или нескольких симптомов и периодичности (симптомы беспокоят женщину только в лютеиновой фазе менструального цикла).

Дифференциальную диагностику ПМС в первую очередь проводят с различными психическими заболеваниями, поскольку в его клинической картине часто преобладает именно психоневрологическая симптоматика. Требуется исключить большое депрессивное состояние, дистимические состояния, генерализованную тревожность, панические расстройства, биполярные расстройства. Сходные симптомы могут иметь анемия, аутоиммунные заболевания, гипотиреоз, сахарный диабет, судорожные состояния, эндометриоз, синдром хронической усталости и пр. [17, 18].

Перед назначением лечения требуется комплексное обследование, направленное на выявление гинекологической и сопутствующей экстрагенитальной патологии. При необходимости для консультации должны привлекаться смежные специалисты: психоневролог, гастроэнтеролог, терапевт. Женщин с тяжелой формой ПМС целесообразно направлять в специализированные учреждения для более глубокого обследования, возможно, для выполнения молекулярно-генетического исследования.

Безусловно, ПМС – это многоликое патологическое состояние, влияющее на качество жизни женщины.

Качество жизни – показатель, интегрирующий физические, психологические, эмоциональные и социальные характеристики человека, что, в целом, отражает его способность адаптироваться к проявлениям болезни. У женщин с ПМС способность адаптироваться к проявлениям болезни и социальной деятельности (на работе, в жизни) существенно нарушена. Для них характерны частая неоправданная смена настроения, агрессивность и повышенная конфликтность, депрессивные состояния, иногда довольно тяжело протекающие. Все это значительно снижает качество жизни женщины в целом.

Лечение ПМС

Лечение ПМС должно быть индивидуальным, учитывающим имеющиеся у пациентки жалобы и симптомы. Среди основных принципов и методов лечения ПМС – соблюдение режима труда и отдыха, регулярные занятия спортом, рациональное питание.

Важную роль в лечении ПМС играет фитотерапия – применение лекарственных препаратов на растительной основе. Поскольку фитопрепараты – это лекарственные средства, созданные из экстрактов растений, состоящих, в свою очередь, из растительных клеток, то по структуре они имеют много общего с веществами, образующимися в клетках животных и человека. Переносимость этих веществ гораздо лучше, чем имеющих химическую основу. Кроме того, побочные реакции при приеме фитопрепаратов встречаются реже, часто они не столь значимы и менее выражены. Фитопрепараты имеют значительно меньше противопоказаний. Эффект фитопрепаратов наступает медленнее, но он более стойкий и продолжительный, чем у синтетических препаратов.

Фитотерапия традиционно используется для лечения многих заболеваний [7–9, 19–22].

Витекс священный (*Vitex agnus-castus*) – растение, характерное для средиземноморского региона. Основной химический состав этого растения содержит витексин, кастигин (*casticin*), агнузид (*agnuside*), *p*-гидроксibenзойную кислоту, алкалоиды, дитерпеноиды. Его плоды содержат флавоноиды, терпеноиды, неолинины, фенольные соединения и др. Растение оказывает положительный эффект при многих патологических состояниях, включая ПМС, масталгию, воспаление и сексуальную дисфункцию, а также помогает облегчить боль, обладая антиноцицептивным (обезболивающим) эффектом [23–25]. *Vitex agnus-castus* эффективен для уменьшения симптомов многих гинекологических проблем. Он клинически используется при аномальных маточных кровотечениях, мастодинии, ПМС. Фитопрепараты, основой которых является *Vitex agnus-castus*, используют при легкой гиперпролактинемии, дефекте лютеиновой фазы, меноррагии, они уменьшают дискомфорт и боль при менструации, могут быть назначены женщинам с миомой матки, синдромом поликистозных яичников.

Витекс священный известен во всем мире и используется с древних времен. Он обладает дофаминергическими свойствами, оказывая влияние на патогенетические механизмы развития ПМС: секрецию пролактина, гонадотропного релизинг-гормона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Благодаря этим эффектам препарат избирательно блокирует синтез пролактина, снижает уровень фолликулостимулирующего гормона, способствует устранению дисбаланса половых гормонов, проявляет антиоксидантный эффект, воздействует на опиоидные рецепторы.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что фитотерапия обеспечивает необходимое условие для лечения некоторых заболеваний. Органические, экономически эффективные, совместимые с организмом и имеющие минимум побочных эффектов фитопрепараты являются альтернативой в лечении некоторых заболеваний. Был проведен целый ряд исследований для изучения растений, имеющих полезную химическую и фармакологическую структуру.

Национальная ассоциация по предменструальному синдрому Великобритании (*National Association for Premenstrual Syndrome*) представила в 2016 г. обновленное руководство, в котором отмечает эффективность фитопрепарата, созданного на основе плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) (уровень рекомендации В).

В 2016 г. Королевская коллегия акушеров и гинекологов Великобритании представила руководство по ведению женщин с ПМС, в котором рекомендует использовать, помимо витаминных препаратов, растительные экстракты – гинкго билоба, шафран и витекс священный [26].

В России успешно применяются два препарата, содержащие витекс священный, – Мастодинон® и Циклодинон®.

Циклодинон® представляет собой лекарственный растительный монопрепарат. Его назначают для лечения нарушения менструального цикла, вызванного недостаточностью лютеиновой фазы. Препарат также влияет на симптомы ПМС, устраняя головную боль, отеки, нормализуя психическую лабильность, масталгию. Курс лечения составляет не менее трех месяцев, без перерывов на время менструации, и при необходимости может быть продлен.

Были получены статистически достоверные изменения средних показателей ПМС-опросников после трех менструальных циклов лечения по сравнению с исходными данными. При этом побочные реакции не возникли ни у одной пациентки на фоне приема препарата, содержащего витекс священный [27]. Проведенное в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова исследование подтвердило эффективность применения Циклодинона у женщин с ПМС средней тяжести и с тяжелыми формами. Были отмечены достоверное уменьшение проявлений ПМС, улучшение качества жизни [3].

В другом исследовании было изучено качество жизни пациенток с ПМС средней и тяжелой степени тяжести до и после лечения фитопрепаратом на основе витекса священного и комбинированным ОК, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, в режиме «24+4». В результате лечения улучшилось состояние пациенток, качество их жизни. Более выраженный эффект отмечен в отношении обменно-эндокринных и физических проявлений ПМС (снижение аппетита, вздутие живота, мастодиния, масталгия и болевые проявления) [6].

Интерес представляют исследования, в которых сравнивались результаты применения экстракта *Vitex* и флуоксетина в лечении ПМДД (предменструальное дисфорическое расстройство). Клиническое улучшение наблюдалось в течение 8 недель у 57,9% из 20 участников, которые получали экстракт *Vitex* (20–40 мг/день), по сравнению с 68,4% из 21 участников, получающих флуоксетин (20–40 мг/сут). Оценивались такие симптомы, как раздражительность, болезненность/повышенная чувствительность груди, отечность, избыточный аппетит, депрессивные состояния, раздражительность, бессонница, нервное напряжение, чувство неконтролируемости, боли внизу живота. Был сделан вывод, что флуоксетин может быть более эффективным для психологических симптомов, тогда как витекс священный может быть более эффективным для физических симптомов [28].

Мастодинон® – комбинированный лекарственный препарат. Наибольшую эффективность препарат продемонстрировал в лечении фиброзно-кистозной мастопатии, синдрома мастодинии, а также ПМС. Длительность курса лечения составляет не менее трех месяцев без перерыва на время менструации.

В целом ряде исследований было доказано, что Мастодинон® нормализует состояние вегетативной нервной системы при ПМС и купирует болезненные состояния в молочных железах. Исследование, проведенное в 2011 г., показало положительную динамику индекса Кердо, который отражает наличие и степень вегетативного дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим влиянием на сердечно-сосудистую систему, на фоне лечения Мастодиномом. У пациенток после терапии

Мастодиноном наблюдалась нормализация функционального состояния симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Доказано, что дофаминергическое действие, которое оказывает Мастодинон®, влияет на уровень пролактина. Именно экстракт витекса священного (*Vitex agnus-castus*) содержит дофаминергические соединения, принадлежащие дитерпенам, и путем связывания с рецепторами допамина-2 (DA-2) проявляет дофаминергическую активность, что в дальнейшем приводит к ингибированию пролактина и нормализации соотношения гормонов на уровне органов-мишеней, что, в свою очередь, уменьшает риск возникновения доброкачественных изменений в молочных железах [13].

Исследования демонстрируют эффективность лечения масталгии при использовании Мастодинона. Более чем 70% пациенток, принимавших Мастодинон® в течение трех месяцев, отмечали снижение интенсивности масталгии. Систематический обзор, посвященный лечебным эффектам экстракта витекса священного, показал, что профиль безопасности был превосходным в целом для экстрактов *Vitex* во всех испытаниях, при этом неблагоприятные события были мягкими и обычно нечастыми. Качество испытаний варьировалось от слабого до очень хорошего, причем большинство оценивалось как хорошее, достоверность исследований была отмечена как высокая [17, 18, 29, 30]. Спектр используемых средств довольно широк.

Назначаются гормональные препараты, антидепрессанты, диуретики, различные витаминные препараты и микроэлементы, польза от которых подтверждена рядом исследований, спазмолитики, нестероидные противовоспалительные средства, при аллергической реакции – антигистаминные, сосудистые препараты для улучшения кровообращения в центральной нервной системе, рекомендуется изменить рацион питания и регулярно выполнять физические упражнения, при необходимости проводится психотерапия.

В качестве гормональной терапии используются микронизированные комбинированные оральные контрацептивы (ОК), гестагенные препараты [30].

В большом количестве публикаций говорится об успешном применении при ПМС витаминов и микроэлементов.

Пиридоксин (витамин В6) [31] – кофактор, необходимый для синтеза катехоламинов и дофамина. Витамин осуществляет коррекцию обмена в нейротрансмиттерах, что обосновывает его применение при депрессивных состояниях, раздражительности, отеках, головной боли, метеоризме. Витамин Е облегчает масталгию и может быть назначен в течение всего менструального цикла, но лучше – в лютеиновую фазу.

Дефицит магния может привести к симптомам ПМС, женщины, которые получали содержащие магний препараты, отмечали улучшение состояния.

В формировании симптомов ПМС может играть роль недостаток кальция. Так, на фоне приема кальция 500 мг 2 раза в день в течение трех месяцев у женщин с ПМС значительно уменьшились уровень усталости, выраженность депрессии, что было подтверждено в плацебо-контролируемом исследовании [28].

Для коррекции психических расстройств при ПМС в качестве первой линии предлагается использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам. Лечение прерывистыми курсами или в постоянном режиме дает высокий эффект. Однако в начале лечения отмечались значительные побочные

эффекты, в том числе головная боль, тошнота, бессонница, усталость, диарея, головокружение, снижение либидо, снижение концентрации внимания [32]. Но при выраженных психических расстройствах, в том числе при депрессии, женщине необходимо проконсультироваться у психиатра или психоневролога [29, 30].

Оральные контрацептивы являются эффективным средством лечения ПМС. Они подавляют овуляцию, уменьшают толщину эндометрия, что, в свою очередь, приводит к уменьшению объема менструальной кровопотери, снижает уровень простагландина и соответственно снижает боль, связанную с сокращением матки [27, 33]. Некоторые побочные эффекты при приеме ОК, такие, как тошнота, задержка жидкости, прибавка в массе тела, возможно, могут послужить причиной для отказа от приема препаратов с целью лечения ПМС. И все же ОК являются на сегодня одними из препаратов выбора при ПМС. В основном это дроспиренонсодержащие препараты, которые обладают целым рядом положительных свойств [30]. Предпочтительнее назначение гормональных контрацептивов в пролонгированном режиме.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), такие, как ибупрофен, снижают активность миометрия, ингибируя синтез простагландинов и уменьшая секрецию вазопрессина. Однако частота отказов приема препаратов этой группы составляет 25%, так как многие женщины не могут переносить НПВС из-за побочных эффектов, которые могут включать кровотечение, обострение язвенной болезни, рвоту и диарею.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПМС – это патологический симптомокомплекс, который значительно снижает качество жизни женщины. Этиология и патогенез его до настоящего времени изучены недостаточно, но определены направления в диагностике, лечении и профилактике, следовать которым необходимо. Лечение ПМС должно быть дифференцированным, учитывающим состояние общего и репродуктивного здоровья женщины, сопутствующие заболевания, степень тяжести ПМС и т. д.

Лечение должно обязательно проводиться каждой пациентке, чтобы предотвратить переход легкой формы ПМС в тяжелую. Важную роль играют профилактические меры, направленные на улучшение физического и психоэмоционального состояния женщины с помощью диеты, максимального снижения психоэмоциональных нагрузок, коррекции образа жизни, физических упражнений и, возможно, физиотерапевтического лечения.

Фитопрепараты, основой которых является *Vitex agnus-castus*, удачно используются при ПМС, улучшая качество жизни женщины. Проведенные исследования отмечают ряд преимуществ фитопрепаратов перед синтетическими средствами: широкий терапевтический спектр действия, благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость, практически отсутствие побочных эффектов. Кроме того, фитопрепараты могут использоваться столь длительно, сколько это необходимо. И что немаловажно – применять фитопрепараты могут женщины, имеющие противопоказания к гормональной терапии.

Сегодня препараты, основанные на экстракте витекса священного, доступны в различных фармацевтических формах, включая настойки, жидкие экстракты, таблетки и гомеопатические препараты, и широко используются не только в России, но и во всем остальном мире.

genesis to date have not been sufficiently studied, but the diagnosis, treatment and prevention that are to be complied with have been identified. The treatment of the PMS should be differentiated, taking into account the overall and reproductive health of the woman, the concomitant diseases, the degree of severity of ICP, the portability of therapy, etc.

Key words: *Premenstrual syndrome, PMS, quality of life, virgin bush, Vitex Agnus-castus, Mastodynon®, Cyclodynon®.*

Premenstrual syndrome and quality of life of woman effectiveness of herbal drugs. As assistance to the practitioner

N. Prilepskaya, E.R. Dovlethanova

The premenstrual syndrome (PMS) is a pathological symptom that significantly reduces the quality of a woman's life. The etiology and patho-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prilepskaya VN, Ledina AV, Tagiyeva AY Revazova FS. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas*, 2006, 55(Supplement 1): 55–63.
2. Аганезова Н.В. Предменструальный синдром: биологические и психосоциальные предикторы патогенеза, клиника, обоснование комплексной терапии. Докторская диссертация, 2011, 372.
3. Ледина А.В. Предменструальный синдром: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Автореферат докторской диссертации, 2014.
4. Management of premenstrual syndrome. Green-top Guideline No. 48, *BJOG*, 2016. DOI: 10.1111/1471-0528.14260. November 2016, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. NICE.
5. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran*, 2012, 50: 101–6.
6. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.В., Летуновская А.Б., Набиева К.Р. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. *Акушерство и гинекология*, 2012, 2: 81–85.
7. Mahmoud Rafeian-Kopaei and Mino Movahedi. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of *Vitex Agnus Castus*. *Electronic Physician*, 2017 January, 9(Issue 1): 3685–3689.
8. Sarrafchi A, Bahmani M, Shirzad H, Rafeian-Kopaei M. Oxidative stress and Parkinson's disease: New hopes in treatment with herbal antioxidants. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(2): 238–46. doi: 10.2174/1381612822666151112151653.
9. Miraj S, Rafeian-Kopaei, Kiani S. *Melissa officinalis* L: A Review Study With an Antioxidant Prospective. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2016. doi: 10.1177/2156587216663433.
10. Baharvand-Ahmadi B, Bahmani M, Tajeddini P, Rafeian-Kopaei M, Naghdi N. An ethnobotanical study of medicinal plants administered for the treatment of hypertension. *J Renal Inj Prev*, 2016, 5(3): 123–8. doi: 10.15171/jrip.2016.26.
11. Rouhi-Boroujeni H, Rouhi-Boroujeni H, Gharipour M, Mohammadzadeh F, Ahmadi S, Rafeian-Kopaei M. Systematic review on safety and drug interaction of herbal therapy in hyperlipidemia: a guide for internist. *Acta Biomed*, 2015, 86(2): 130–6.
12. Khalilzadeh E, Vafaei Saiah G, Hasannejad H, Ghaderi A, Ghaderi S, Hamidian G, et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of *Vitex agnus-castus* essential oil. *Avicenna J Phytomed*, 2015, 5(3): 218–30.
13. He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, et al. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multicenter placebo controlled study in China. *Maturitas*, 2009, 63(1): 99–103. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.01.006.
14. Jang SH, Kim DI, Choi MS. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complementary Altern Med*, 2014, 14: 11. doi: 10.1186/1472-6882-14-11.
15. Weisz G, Knaapen L. Diagnosing and treating premenstrual syndrome in five western nations. *Soc Sci Med*, 2009, 68(8): 1498–505. doi: 10.1016/j.socscimed.2009.01.036.
16. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol*, 2003, 18(3): 191–5. doi: 10.1002/hup.470.
17. Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate to severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2010, 50(2): 189–93. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01137.x.
18. Kelderhouse K1, Taylor JS. A review of treatment and management modalities for premenstrual dysphoric disorder. *Nurs Womens Health*, 2013 Aug-Sep, 17(4): 294–305. doi: 10.1111/1751-486X.12048.
19. Birgit M. Dietz, Atieh Hajirahimkhan, Tareisha L. Dunlap, and Judy L. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacol Rev*, 2016 Oct, 68(4): 1026–1073.
20. Rafeian-Kopaei M, Saki K, Bahmani M, Ghafourian S, Sadeghifard N, Taherikalani M. Listeriosis Phytotherapy: A Review Study on the Effectiveness of Iranian Medicinal Plants in Treatment of Listeriosis. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2015 doi: 10.1177/2156587215621460.
21. M. Diana van Die, Henry G. Burger, Helena J. Teede, Kerry M. Bone. *Vitex agnus-castus* Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. *Women's Health. Planta Med*, 2013, 79(07): 562–575.
22. Bahmani M, Sarrafchi A, Shirzad H, Rafeian-Kopaei M. Autism: Pathophysiology and Promising Herbal Remedies. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(3): 277–85. doi: 10.2174/1381612822666151112151529.
23. Ambrosini A, Di Lorenzo C, Coppola G, Pierelli F. Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation. *Acta Neurol Psychiatr Belg*, 2013, 113(1): 25–9. doi: 10.1007/s13760-012-0111-4.
24. Webster DE, He Y, Chen SN, Pauli GF, Farnsworth NR, Wang ZJ. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochem pharmacol*, 2011, 81(1): 170–7. doi: 10.1016/j.bcp.2010.09.013.
25. van Die MD, Bone KM, Burger HG, Reece JE, Teede HJ. Effects of a combination of *Hypericum perforatum* and *Vitex agnus-castus* on PMS-like symptoms in late-perimenopausal women: findings from a subpopulation analysis. *J Altern Complement Med*, 2009, 15(9): 1045–8. doi: 10.1089/acm.2008.0539.
26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists/ NAPS Guidelines on Guidelines on Premenstrual Syndrom. 01/12/2016.
27. Marjoribanks J1, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Jun 7, 6: CD001396. doi: 10.1002/14651858.CD001396.pub3.
28. Upchurch DM, Chyu L, Greendale GA, Utts J, Bair YA, Zhang G, Gold EB. Complementary and alternative medicine use among American women: findings from The National Health Interview Survey, 2002. *J Women's Health (Larchmt)*, 2007, 16: 102–113.
29. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran*, 2012, 50(2): 101–6.
30. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Дроспиренонсодержащий контрацептив: лечебные и профилактические аспекты применения. *Гинекология*, 2015, 17(1): 25–29.
31. Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Böhnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus* controlled, doubleblind study versus pyridoxine. *Phytomedicine*, 1997, 4(3): 183–9. doi: 10.1016/S0944-7113(97)80066-9.
32. Andrade C. Premenstrual dysphoric disorder: General overview, treatment strategies, and focus on sertraline for symptom-onset dosing. *Indian J Psychiatry*, 2016 Jul-Sep, 58(3): 329–331. doi: 10.4103/0019-5545.192014.
33. Ryu A, Kim TH. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas*, 2015 Dec, 82(4): 436–40. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.08.010. Epub 2015 Aug 28.