Оцінка терапевтичного ефекту прутняка звичайного (Vitex agnus castus, BNO 1095) при симптомах передменструального синдрому помірного та тяжкого ступеня у жінок в Китаї

Лінь-лінь МА (Linlin MA)[1], Шоуцин ЛІНЬ (Shouqing LIN)[1], Жун ЧЖЕНЬ (Rong CHEN)[1], Ін ЧЖАН (Ying ZHANG)[1], Фенлін ЧЖЕНЬ (Fengling CHEN)[1], Сюлі ВАН (Xiuli WANG)[2]

[1]Відділення акушерства та гінекології, лікарня Пекінського медичного університету, Пекінський медичний університет, Китайська академія медичних наук

[2]Пологовий будинок і дитяча лікарня району Пінгу у м. Пекін, Китай

Австралійський і Новозеландський журнал акушерства і гінекології (Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology) 2010; 50: 189–193. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2010.01137.x

Мета: **оцінити терапевтичний ефект екстракту прутняка звичайного (Vitex agnus castus, VAC, BNO 1095) при передменструальному синдромі (ПМС) у жінок в Китаї.**

Дизайн. **Це було проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що проводили у Китаї. Пацієнти, які відповідали критеріям участі, отримували екстракт VAC або плацебо протягом трьох циклів. Симптоми були задокументовані у щоденнику ПМС (ЩПМС, PMSD) – щоденній шкалі оцінки, що складалася з 17 пунктів. Основною змінною ефективності було зменшення відсотка за шкалою 17 симптомів, задокументоване у ЩПМС протягом лютеїнової фази третього циклу лікування.**

Результати. **Усього включено 67 пацієнток, яких було випадково розподілено до групи VAC або групи плацебо. З них 64 пацієнтки завершили дослідження (31 порівняно з 33). Для усіх 17 симптомів спостерігалося значне покращання при застосуванні VAC, ніж при застосуванні плацебо ($P<0,05$), за винятком спазмів нижніх відділів живота ($P>0,05$).**

Заключення. **Прутняк звичайний (Vitex agnus castus) є більш ефективним, ніж плацебо, у лікуванні ПМС помірного та тяжкого ступеня у жінок в Китаї, особливо при симптомах негативного ефекту та безсоння.**

Ключові слова: *передменструальний синдром, зменшення відсотка показника симптомів, Vitex agnus castus.*

Передменструальний синдром (ПМС) – це дуже поширений циклічно-залежний розлад здоров'я. Його поширеність, про що свідчить досвід різноманіття симптомів, оцінюється приблизно на рівні 30,4–87% [1–5] у жінок репродуктивного віку. Було описано безліч симптомів, але найбільш типовими є швидка втомлюваність, напруження у м'язах, дратівливість, різкі зміни настрою, тривожність, депресія, болісна чутливість і відчуття переповнення у грудях, зміна апетиту, здуття живота, набряк кінцівок, біль у грудній клітці, біль у малому тазі, біль у спині, свербіж тощо [6–9].

Існують деякі традиційні фітозасоби, які використовуються при ПМС, серед яких екстракт плодів Vitex agnus castus (VAC) застосовується найдовше і є найбільш дослідженим фітопрепаратом. Дофамінергічні ефекти екстракту VAC BNO 1095 були доведені у дослідженнях на тваринах і у клінічних випробуваннях [10, 11].

Екстракт Vitex agnus castus був використаний у декількох плацебо-контрольованих дослідженнях [12–16]. Ці дослідження підтвердили, що VAC полегшує симптоми ПМС без помітних побічних ефектів. Ми зосереджуємося на полегшенні проявів ПМС помірного та тяжкого ступеня у жінок в Китаї і розрізняємо, чи існує відмінність у різних симптомах.

МЕТОДИ

Умови

Проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження проводили з лютого 2005 року до січня 2007 року у Центрі гінекологічної ендокринології та жіночій консультації лікарні Пекінського медичного університету у місті Пекін, Китай. Використовували сліпе розподілення по групах і пронумеровані ємності. Клінічне дослідження було схвалене Державним управлінням з контролю за якістю медикаментів і продуктів харчування Китаю (SFDA). Протокол дослідження та форма інформованої згоди для пацієнтів були схвалені Комісією з питань етики лікарні Пекінського медичного університету.

Пацієнти

Потенційних пацієнток набирали за допомогою рекламних оголошень у лікарняних бюлетенях, направлення лікарів та усної реклами.

Критерії включення були такими:

- Здорові жінки в передменопаузі віком від 18 до 45 років.
- Регулярні менструальні цикли тривалістю 22–35 днів за останні 12 місяців.
- Сума балів за шкалою самооцінки СПМН (PMTS) ≥18 під час першого та другого візитів.
- Середня сума балів за шкалою ЩПМС (PMSD) в лютеїновій фазі (за сім днів до менструації), що засвідчила збільшення принаймні на 16 балів порівняно з фолікулярною фазою (з третього дня по дев'ятий день в менструальному циклі) протягом двох циклів у період скринінгу.

Критерії виключення були такими:

- Застосування гормональних контрацептивів, гормонів гіпоталамусу, гормонів гіпофіза або їхніх інгібіторів, нейролептиків, антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або інгібіторів пролактину протягом попередніх шести місяців.
- Лікування психічних розладів.
- Наявність таких ендокринологічних захворювань, як цукровий діабет, гіпо-/гіпертиреоз, пухлина гіпофіза.
- Хронічне захворювання нирок або печінки.

- Ендометріоз.
- Доброякісні або злоякісні захворювання грудної залози.
- Будь-яке планове хірургічне втручання.
- Вагітність, запланована вагітність або лактація.
- Будь-яке лікування передменструальних симптомів.
- Середня сума балів за шкалою ЩПМС (PMSD) понад 20 балів у фолікулярній фазі та/або понад 15 балів під час «безсимптомної фази» (тобто 6–19-й дні циклу).
-

Методи збору даних

Скринінговий опитувальник (SQ), який використовували для скринінгу потенційних пацієнток з ПМС, був створений на підставі Керівництва з діагностування та статистичного обліку психічних розладів, четверте видання [17], та включав 11 пунктів. Пацієнтки мали відповідати «так» або «ні».

Шкала самооцінки синдрому передменструального напруження (СПМН, PMTS) [18] – це опитувальник з 36 пунктів, що містить основні симптоми ПМС, на які даються відповіді «так» (1) або «ні» (0). Це інструмент самооцінки, і альфа Кронбаха становила 0,93 [18].

Щоденник передменструального синдрому (ЩПМС, PMSD) використовували для діагностики та моніторингу симптомів ПМС, він також був інструментом самооцінки. Це опитувальник (одна сторінка), у якому використано чотирибальну шкалу оцінювання симптомів: від «відсутній» (0) до «тяжкого ступеня» (3), і складається він з 17 пунктів з факторними шкалами, що вимірюють негативні ефекти (перепади настрою, депресія-смуток, напруженість-дратівливість, тривожність-нервозність, гнів-агресія-нестриманість і напади плачу), затримку рідини в організмі (набряк кінцівок, відчуття переповнення – болісної чутливості у грудях, здуття живота, головний біль і втомлюваність), харчування (підвищений або знижений апетит, потяг до солодощів або солоного), біль (спазми у нижніх відділах живота, генералізована ломота та біль й біль у попереку) й безсоння. Його використовували для жінок у Європі з ПМС помірної тяжкості [19].

СПМН та ЩПМС (PMTS, PMSD) – це версії англійською мовою. У пілотному дослідженні були використані процеси перекладу та зворотного перекладу. Група експертів з психічного здоров'я та у галузі гінекології прийняла остаточне рішення щодо китайської версії після перевірки надійності. Альфа Кронбаха китайської версії СПМН (PMST) становила 0,77. Достовірність тесту та повторного тесту становила 0,64. Альфа Кронбаха китайської версії ЩПМС (PMSD) у фолікулярній фазі та лютеїновій фазі становила відповідно 0,88 і 0,92, а альфа Кронбаха чотирифакторних шкал у фолікулярній фазі – 0,89, 0,72, 0,77 і 0,65, а в лютеїновій фазі – 0,82, 0,87, 0,94 і 0,90. Достовірність тесту та повторного тесту перевіряли як у фолікулярній фазі, так і в лютеїновій фазі. Кореляція лютеїнової фази становила 0,5 (P<0,01) і 0,42 (P<0,01) – у фолікулярній фазі (Shouqing Lin, дані не опубліковані).

Змінні ефективності

Відсоток зниження визначали як різницю у показниках симптомів між третім циклом і вихідним показником/показником симптому на вихідному рівні. Основною змінною ефективності було зменшення відсотка показника 17 симптомів, зареєстроване у ЩПМС протягом лютеїнової фази.

Вторинні змінні ефективності включали:

- Показник 17 симптомів під час лютеїнової фази у третьому циклі лікування.
- Рівень пролактину у сироватці протягом лютеїнової фази у третьому циклі лікування.

Процедура збору даних

Було проведено три фази дослідження, а саме: фаза скринінгу, фаза підготовки та фаза лікування (ФЛ). Досвідчені гінекологи проводили скринінг на потенційний ПМС за допомогою SQ. Потенційна пацієнтка повинна була мати принаймні одну відповідь «так» у перших чотирьох пунктах і принаймні чотири відповіді «так» у всіх 11 пунктах. Демографічні дані також були зібрані під час фази скринінгу. Двоциклове (цикл -1 і цикл 0) проспективне документування щоденних симптомів і два запланованих візити (перший візит був проведений на день 1–3 циклу 0, а другий – на останній день 5±2 циклу 0) були необхідні для підтвердження ПМС помірного або тяжкого ступеня, а саме – фази підготовки. Пацієнтки, які відповідали критеріям участі, були включені до ФЛ, яка включала три менструальних цикли (цикли 1, 2 і 3) і три візити (третій, четвертий і п'ятий візити, які проводили на день 1–3 циклів 1, 2 і 3). ЩПМС заповнювали ввечері, включаючи тяжкість симптомів, дотримання режиму терапії, несприятливі побічні ефекти, лікарські засоби, окрім досліджуваного, та менструальні кровотечі. Візит припинення участі було заплановано на перші десять днів першого циклу після дослідження. Рівень сироваткового пролактину визначали протягом останніх трьох-сімох днів циклу 0 і циклу 3.

Статистичні аналізи

Усі дані обробляли і аналізували за допомогою програмного забезпечення SPSS13.0 (SPSS Institute, Чикаго, штат Іллінойс, США).

Зіставність двох груп щодо демографічних даних та характеристик оцінювали за допомогою t-критерію та критерію хі-квадрат на незалежних зразках. Щодо оцінки симптомів, то однофакторний дисперсійний аналіз був використаний для визначення різниці у відсотках зниження показників симптомів та рівня пролактину у сироватці між двома групами.

Терапевтичний ефект VAC при ПМС

Аналіз усіх рандомізованих пацієнтів відповідно до призначеного лікування не проводили, а популяція аналізу складалася з тих учасників, які мали принаймні одне вихідне значення та одне значення після вихідного рівня і вживали будь-який лікарський засіб.

Лікарський засіб

Екстракт VAC, BNO 1095, був наданий компанією «Біонорика АГ», Німеччина, у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, і вводився перорально один раз на добу протягом ФЛ. Кожна таблетка містить 4,0 мг висушеного спиртового (70%) екстракту VAC (що відповідає 40 мг лікарської рослинної сировини) та ідентична лікарському засобу Агнукастон®/Циклодинон® («Біонорика АГ», Ноймаркт, Німеччина), серія № 0411288041. Жінки в групі плацебо отримували ідентичні таблетки без лікарського засобу.

РЕЗУЛЬТАТИ

У цілому 126 жінок пройшли скринінг для участі у дослідженні, і 67 жінок, які відповідали критеріям включення, були розподілені до групи лікування (33 пацієнтки) або групи плацебо (34 пацієнтки) за допомогою схеми рандомізованих блоків. Під час ФЛ три пацієнтки відмовилися від подальшої участі; причинами були вимоги пацієнток (лікування – 1, плацебо – 1) та побічні ефекти (лікування – 1, плацебо – 0). Побічним ефектом, який відзначила одна пацієнтка у групі лікування, була тривала менструа-

ція, інших спостережуваних небажаних явищ не було. Усі 67 пацієнток надали демографічні та характеристичні дані на вихідному рівні, з яких 65 надали дані про ефективність (потік учасників протягом дослідження).

Демографічні та характеристичні дані обох груп узагальнені у табл. 1, статистичних відмінностей не було. Вік пацієнтів коливався від 21 до 44 років. Не виявлено значущих відмінностей у показнику за шкалою ЩПМС та рівні пролактину у сироватці крові (табл. 2).

Під час лютеїнової фази третього циклу лікування відсоток зниження всіх показників симптомів у групі лікування був значно вищим, ніж у групі плацебо, за винятком спазмів у нижніх відділах живота (табл. 3).

У групі лікування відсоток зниження показників 17 симптомів коливався від 80,1% до 92,46% і спостерігалася значна різниця між симптомами (P=0,001). Найбільше зменшився симптом генералізованої ломоти та болю, за яким йшли депресія-смуток, головний біль, напади плачу, напруженість-дратівливість, біль у попереку, гнів-агресія-нестриманість і тривожність-нервозність. Відсоток зменшення відчуття переповнення – болісної чутливості у грудях, втомлюваності та здуття живота виявився відносно нижчим у групі лікування, але залишався вище 80%.

У групі плацебо відсоток зниження показників 17 симптомів коливався від 48,95% до 73,7%, а між симптомами існувала значуща різниця (P=0,042). Спазми у нижній частині живота, генералізована ломота та біль, посилений або знижений апетит, потяг до солодощів або солоної їжі та біль у попереку продемонстрували значне зменшення при застосуванні VAC. Симптоми, що належать до негативного ефекту, нівелювалися відносно менше, наприклад, тривожність-нервозність, напруженість-дратівливість, напади плачу, депресія-смуток.

Таблиця 1

Демографічні та характеристичні дані двох груп на вихідному рівні

Показник	Група лікування	Група плацебо
Кількість пацієнток	33	34
Вік (років)	36,8±6,8	35,3±6,7
Зріст (см)	159,7±5,4	161,6±4,8
Маса тіла (кг)	56,3±7,4	57,6±7,3
Анамнез менструацій		
Вік першої менструації (років)	13,7±1,2	13,4±1,4
Тривалість циклу (днів)	29,2±2,2	29,3±1,6
Тривалість кровотечі (днів)	5,9±1,3	5,8±1,2
Анамнез вагітностей		
Акушерський анамнез		
0 (%)	12,1	29,4
1 (%)	27,3	29,4
2 (%)	24,2	20,6
3 (%)	27,3	11,8
≥4 (%)	9,1	8,7
Кількість пологів в анамнезі		
0 (%)	30,3	38,2
1 (%)	66,7	61,8
2 (%)	3,0	0

Таблиця 2

Сума балів за шкалою Щоденника передменструального синдрому (ЩПМС), шкала 17 симптомів та рівень пролактину у сироватці крові на вихідному рівні

Показник	Група лікування	Група плацебо	P
Сумарний показник за ЩПМС (PMSD)	29,38±7,63	28,76±8,23	0,752
Симптоми			
Різкі зміни настрою	2,117±0,523	2,097±0,507	0,873
Депресія-смуток	1,939±0,614	1,815±0,709	0,447
Напруженість-дратівливість	2,167±0,513	1,924±0,521	0,057
Тривожність-нервозність	2,108±0,558	1,958±0,608	0,296
Гнів-агресія-нестриманість	2,138±0,635	2,000±0,714	0,416
Напади плачу	1,522±0,821	1,294±0,899	0,290
Набряк кінцівок	1,671±0,846	1,515±0,850	0,468
Болісна чутливість-відчуття переповнення у грудях	2,169±0,683	2,029±0,734	0,424
Здуття живота	1,830±0,662	1,766±0,756	0,724
Спазми у нижніх відділах живота	1,332±0,905	1,235±0,875	0,664
Генералізована ломота та біль	1,437±0,937	1,251±0,987	0,435
Біль у попереку	1,808±0,800	1,849±0,822	0,841
Головний біль	1,419±0,786	1,567±0,877	0,482
Утомлюваність	1,996±0,570	2,248±0,538	0,067
Підвищений або знижений апетит	1,576±0,775	1,555±0,765	0,911
Потяг до солодощів або солоної їжі	1,442±0,848	1,399±0,773	0,831
Безсоння	1,031±0,795	1,353±0,895	0,128
Рівень пролактину у сироватці крові (мМО⁄л)	337,43±228,28	332,49±206,72	0,926

Таблиця 3

Відсоток зменшення 17 симптомів протягом лютеїнової фази третього циклу лікування у двох групах

Симптом	Група лікування	Група плацебо	P
Різкі зміни настрою	0,8634±0,2826	0,5312±0,5830	0,000
Депресія-смуток	0,9162±0,2130	0,5275±0,6018	0,000
Напруженість-дратівливість	0,8867±0,2636	0,5213±0,6364	0,000
Тривожність-нервозність	0,8681±0,2837	0,4895±0,6427	0,000
Гнів-агресія-нестриманість	0,8737±0,2875	0,5462±0,6230	0,000
Напади плачу	0,8968±0,2800	0,5261±0,7303	0,000
Набряк кінцівок	0,8608±0,3694	0,5611±0,6036	0,000
Болісна чутливість-відчуття переповнення у грудях	0,8010±0,3807	0,5744±0,4823	0,000
Здуття живота	0,8201±0,3722	0,5760±0,5543	0,000
Спазми у нижніх відділах живота	0,8252±0,3584	0,7370±0,4591	0,070
Генералізована ломота і біль	0,9246±0,2079	0,6504±0,5371	0,000
Біль у попереку	0,8789±0,2888	0,6151±0,5182	0,000
Головний біль	0,8969±0,2326	0,5880±0,6744	0,000
Втомлюваність	0,8028±0,3309	0,5750±0,6065	0,000
Підвищений або знижений апетит	0,8669±0,2807	0,6308±0,6458	0,000
Потяг до солодощів або солоної їжі	0,8570±0,3280	0,6250±0,5946	0,000
Безсоння	0,8266±0,4424	0,5356±0,6641	0,000

Беручи до уваги дві вторинні змінні ефективності, показники симптомів у групі лікування були значно нижчими, ніж у групі плацебо, протягом третього циклу лікування ($P<0,05$), за винятком спазмів у нижніх відділах живота ($P=0,17$). Не спостерігалося значущої різниці у рівні пролактину у сироватці крові між двома групами ($P=0,942$); у той самий час у третьому циклі лікування не спостерігалося значного зниження рівня пролактину у сироватці крові порівняно з вихідним рівнем ($P=0,952$ порівняно з $P=0,726$).

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому дослідженні основна увага приділяється жінкам у Китаї, які страждали на ПМС середнього та тяжкого ступеня. Інструментом оцінювання ефективності є версія ЩПМС для Китаю. Підкреслюємо ефект покращання за допомогою VAC (BNO 1095) для усіх симптомів, задокументованих у ЩПМС був значно більш виразним ніж у групі плацебо. Слід зазначити, що відповідь на плацебо була також статистично значною у порівнянні з вихідним рівнем, наприклад, 20% [20], 24% [12]. Така більш сильна відповідь потребує подальших досліджень із залученням більшої кількості суб'єктів та довшою фазою лікування (ФЛ).

У групі лікування відсоток зниження показників 17 симптомів у третьому циклі лікування коливався від 80,1% до 92,46%. Найбільше зменшився симптом генералізована ломота та біль, за яким йшли депресія-смуток, головний біль, напади плачу, напруженість-дратівливість, біль у попереку, гнів-агресія-нестриманість, тривожність і нервозність. Усі зазначені вісім симптомів належали до негативного ефекту або симптомів болю. Відсоток зменшення відчуття переповнення-болісної чутливості у грудях, втомлюваності та здуття живота виявився відносно нижчим, але залишався вище 80%. Ernst-Gerhard Loch відзначали, що 42% пацієнток повідомили, що вони більше не страждають на ПМС, 51% – фіксували зменшення симптомів, а 1% – відзначили збільшення кількості симптомів.

У 6% пацієнток частота симптомів не змінювалася [21]. Schellenberg [12] виявив, що у пацієнток, які отримували прутняк звичайний, спостерігалося значне покращання за п'ятьма симптомами (дратівливість, зміна настрою, гнів, головний біль і відчуття переповнення у грудях) порівняно з тими, хто приймав плацебо; терапія не впливала на інші симптоми, включаючи здуття. В іншому дослідженні у пацієнтів, які отримували VAC, показники п'ятьох симптомів зменшилися на 50% і більше: дратівливість, болісна чутливість у грудях, набряк, потяг до солодкої або солоної їжі та спазми, що були переважно фізичними симптомами [14].

У групі плацебо відсоток зниження показників 17 симптомів коливався від 48,95% до 73,7%, тоді як Freeman та Rickels [20] виявили, що у 20% пацієнток, які отримували плацебо, спостерігалося стійке поліпшення, 42% пацієнток продемонстрували часткове покращання, а 39% явно не мали покращання протягом усього періоду дослідження. Спазми у нижній частині живота, генералізований біль, посилений або знижений апетит, потяг до солодощів або солоної їжі та біль у попереку продемонстрували значне зменшення, в той час як симптоми негативного ефекту нівелювалися повільно, включаючи тривожність-нервозність, напруженість-дратівливість, напади плачу, депресію-смуток, різкі перепади настрою, гнів, агресію й нестриманість, під час цього дослідження.

Не існує значущої різниці у рівнях пролактину у сироватці крові після лікування, що суперечить результату, відповідно до якого плоди прутняка звичайного (fructus agnicasti) діють аналогічно бромокриптину у зниженні рівня сироваткового пролактину та зменшенні болю у грудях [10].

Отже, проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження за участю жінок у Китаї виявило, що VAC BNO 1095 був більш ефективним, ніж плацебо, практично для всіх симптомів, зареєстрованих у ЩПМС для жінок з ПМС помірного та тяжкого ступеня, особливо для симптомів негативного впливу. Можливо, це також відобразило деякі особливості ПМС у жінок в Китаї [22]. Подальші дослідження за участю більшої кількості пацієнтів і з більшою тривалістю лікування можуть забезпечити більш детальні переваги VAC BNO 1095 у жінок з ПМС у Китаї.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Johnson SR, McChesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. J Reprod Med 1988; 33: 340–346.
2. Singh BB, Berman BM, Simpson RL, Annchild A. Incidence of premenstrual symptome and remedy usage: a national probability sample study. Altern Ther Health Med 1998; 4: 75–79.
3. Zhao G, Wang L, Qu C. Prevalence of premenstrual syndrome in reproductive women and its influential factors. Clin J Obstet Gynecol 1998; 33: 222–224.
4. Qiao M, Zhang Z, Xu X, Han X, Ci Y, Ye Q. Epidemiological survey on syndromes distribution in PMS. Chin J Basic Med Tradit Chin Med 1997; 3: 31–33.
5. Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines of management. J Psychiatry Neurosci 2000; 45: 459–468.
6. Keye WR Jr. General evaluation of premenstrual symptoms. Clin Obstet Gynecol 1987; 30: 396–407.
7. Mortola JF. Issues in the diagnosis and research of premenstrual syndrome. Clin Obstet Gynecol 1992; 35: 587–598.
8. Ramcharan S, Love EJ, Fick GH, Goldfien A. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: attributable risk and risk factors. J Clin Epidemiol 1992; 45: 377–392.
9. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, Endicott J. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. Acta Psychiatr Scand 2001; 104: 110–116.
10. Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. Int J Gynaecol Obstet 2004; 85: 292–293.
11. Wuttke W, Gorkow C, Jarry H. Dopaminergic compounds in Vitex agnus castus. In: Loew RN, Darmstadt D, eds. Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung. Heidelberg: Steinkopff Verlag, 1995; 81–91.
12. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective,randomised, placebo controlled study. BMJ 2001; 322: 134–137.
13. Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of ciclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study. Breast 1999; 8: 175–181.
14. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2003; 18:191–195.
15. Lauritzen Ch, Reuter HD, Repges R, B ohnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus. Controlled, double-blind study vs. pyridoxine. Phytomedicine 1997; 4: 183–189.
16. He Z, Chen R, Zhou Y et al. Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: a prospective,randomized, multi-center placebo controlled study in China. Maturitas 2009; 63: 99–103.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. Text Revision ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000; 771–774.
18. Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ. Premenstrual syndrome: the development of research diagnostic criteria and new rating scales. Acta Psychiatr Scand 1980; 62: 177–190.
19. Thys-Jaccobs S, Alvir J, Fratarcangelo P. Assessment and rating instrument: comparative analysis of three PMS assessment instruments – the identification of premenstrual syndrome with core symptoms. Psychopharmacol Bull 1995; 31: 389–396.
20. Freeman EW, Rickels K. Characteristics of placebo responses in medical treatment of premenstrual syndrome. Am J Psychiatry 1999; 156: 1403–1408.
21. Ernst-Gerhard L, Hartmut S, Normann B. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing Vitex agnus castus. J Women's Health Gend Based Med 2000; 9: 315–320.
22. Liu H, Chen R, Lin S-q, Wang X-l, Chen Y. The study of pattern of symptom expression in moderate to severe premenstrual syndrome. Chin J Pract Gynecol Obstet 2009; 25:514–516.