

Javasolható-e barátcserje-tartalmú gyógyszer a PMS elsővonalbeli kezelésére?



Kelemen Csaba dr., Végh György dr.

Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest (Osztályvezető: dr. Végh György PhD)

A PMS a fertilis korú nők negyedét érinti, de egyes tünetei akár a nők 75%-ában megjelennek. Az érvényben lévő protokollok döntő többsége nem javasolja elsővonalbeli kezelésnek a barátcserjét (VAC), leginkább a korrekt metaanalízisek hiányára hivatkozva. A jelenleg elsővonalbeli kezelésként javasolt gyógyszerek döntően hormonális vagy hormonreceptorokra ható készítmények, amelyeknek potenciális mellékhatásai és veszélyei jóval komolyabbak, mint a VAC-tartalmú készítményekéi. A hazai Transzlációs Medicina Központ – Magyar Fitoterápiás Kutatócsoport frissen publikált metaanalízise éppen ebben nyújthat segítséget, hiszen végre a kezünkben van egy olyan kutatási anyag, amelynek alapján felmerül, hogy a VAC a PMS hatásos elsővonalbeli kezelési lehetőségeként jöheszen szóba. Eddig is számos tudományos kutatás igazolta a barátcserje jótékony hatását PMS-ben, de ez az első olyan metaanalízis, amely a szigorú szakmai kritériumokon túl a készítmények hatóanyagának minőségét és dózist is górcső alá vonta. Remélhetőleg ez a hazai metaanalízis segítség lesz abban, hogy a PMS elsővonalbeli kezelésére a kizárólag gyógyszerminőségű barátcserje-tartalmú készítmények a jelenleginél több ajánlásban szerepeljenek.

Kulcsszavak: barátcserje, PMS

Can chaste berry drug be recommended for first line treatment of PMS?

PMS affects a quarter of women of childbearing age, but some symptoms appear up to 75 percent of them. The vast majority of existing protocols do not recommend chaste berry (VAC) as first-line treatment, mainly due to the lack of correct meta-analysis. The currently recommended first-line treatment is predominantly hormonal or preparations acting on hormone receptors which potential side effects and hazards are significantly more serious than those containing VAC (vitex agnus-castus). The recently published meta-analysis by the Centre for Translational Medicine-Hungarian Phytotherapy Study Group can finally help us in this regard, as now we have a research material to say with certainty that VAC is an effective first-line treatment option for premenstrual syndrome. So far, much scientific research has confirmed the beneficial effect of chaste berry in PMS, but this is the first meta-analysis, which in addition to rigorous professional criteria, drew attention to the active substance content of the formulations. Hopefully this domestic meta-analysis will help to include in more recommendations than at present on first-line treatment of PMS the medicines containing chaste berry.

Keywords: chaste berry, PMS

Háttér

A premenstruális szindróma (PMS) a luteális fázisban megjelenő hangulati, viselkedésbeli és testi tünetekkel járó kórkép. Előfordulási gyakorisága a menstruáló nők között 20-25%, de egyes tünetei a fertilis korú nők 75%-át is érinthetik [1]. A PMS diagnózi-

sa enyhe fokú testi és hangulati tünetek jelentkezésekor mondható ki. Ilyenek a puffadás, a végtagödéma, a súlygyarapodás, az emlőfájdalom, az izom- vagy ízületi fájdalmak, az alvászavarok, az étvágyváltozások, a depresszív hangulat, az ingerlékenység, a zavartság, illetve a koncentrációs zavarok [2].

Differenciáldiagnosztikai szempontból ezt a kórképet fontos megkülönböztetni a premenstruációs diszfóriás rendellenességtől (PMDD), amely a PMS-hez némiképp hasonló, de attól jól elkülöníthető kórkép. Egyszerűen fogalmazva a PMDD a PMS súlyosabb formájának tekinthető. A PMDD diagnózisa akkor mondható

ki, ha a menstruációs ciklusok jelentős részében az alábbiak közül legalább 5 tünet megjelenik: nagyfokú érzelmi labilitás, kifejezett ingerlékenység, düh vagy interperszonális konfliktusok fokozódása, depressziós hangulat, reménytelenségérzés, önvádoló magatartás, szorongás, feszültség [3].

A barátcserje (*Vitex agnus-castus*, VAC) a hatását nagyrészt a dopamin-receptorokon fejti ki agonistaként, így a prolaktinszokrécit, ezáltal az emlőfeszülést, mastalgia mérséklé [4]. Ezenfelül az opioid receptorokra kifejtett hatása is szerepet játszhat a PMS-tünetek enyhítésében [5].

A téma aktualitása

A napi gyakorlatban is szinte minden országban régóta elérhető hatóanyag, a barátcserje hatásosságát a PMS kezelésében számos klinikai tanulmány vizsgálta már. Ugyanakkor eddig egyetlen olyan metaanalízis sem született a témában, amely megfelelően ellenőrzött, állandó minőségű készítményekkel végzett kutatásokat elemzett volna. Ezért is nagy jelentőségű a Transzlációs Medicina Központ – Magyar Fitoterápiás Kutatócsoport új munkája, amelyben Csupor Dezső vezetésével végre megszületett egy olyan metaanalízis, ahol megfelelően ellenőrzött, állandó minőségű készítményekkel kapcsolatos kutatásokat elemeztek szigorú szakmai szabályrendszer szerint [6].

A jelenleg érvényben lévő nemzetközi szakmai ajánlások közül több is megemlíti a barátcserjét mint a PMS kiegészítő kezelési lehetőségét, de csak kevés javasolja a kezelés választható elsővonalbeli elemeként. Az indoklás részben a korrekt metaanalízisek hiánya, részben pedig az, hogy az eddigi kutatások alapján – bár számos biztató eredményről számoltak be – a használt készítmények sokfélesége, a bennük lévő hatóanyag koncentrációjának eltérései miatt a hatásos terápiás dózissra vonatkozóan nem lehet egyértelmű javaslatot tenni. Ez idáig egyedül a svájci protokollban szerepel a PMS elsővonalbeli kezeléseként a barátcserje [7].

A friss metaanalízis eredményei

Ebben a kutatásban összesen 205 tanulmányt vizsgáltak, amelyek közül mindössze három felelt meg a szigorú kritériumoknak. A három közül kettőben 20 mg ZE 440 hatóanyag-tartalmú (ez 120–140 mg barátcserjetermésnek felel meg, a kivonószert 60%-os etanol volt) [8], a harmadikban 4 mg BNO 1095 jelű hatóanyagot tartalmazó (ez 40 mg barátcserjetermésnek felel meg, a kivonószert 70%-os etanol volt) készítményt vizsgáltak [9]. Az első kétben a TSS (Total Symptom Score) rendszert választották a hatásosság mérésére. A résztvevőknek a következő tüneteket kellett pontozniuk:

- irritabilitás,
- hangulatváltozások,
- düh,
- fejfájás,
- puffadás és
- emlőérzékenység.

A TSS 50%-os, vagy annál nagyobb mértékű javulása alapján az első vizsgálatban 52% volt a reszponderek aránya, míg a placebocsoportban mindössze 24%. A második tanulmányban pedig – amelyben a ZE 440 készítmény különböző (8, 20 és 30 mg extraktum) dózisait hasonlították össze placebóval –, bár mindhárom hatóanyag-koncentráció hatásossága jelentősen meghaladta a placebót, a reszponderek aránya a törzskönyvezett 20 mg hatóanyag-tartalmú készítményt használók körében volt a legmagasabb (81% vs. 11% placebocsoport), a terápiás hatás további dózisemeléssel nem nőtt szignifikáns mértékben. A harmadik tanulmányban a PMSD (Premenstrual Syndrome Diary) rendszert használták, amelyben a résztvevőknek 4 pontos skálán kellett értékelniük 17 tünetet. Itt a reszponderek aránya 80% volt (a PMSD-értékek legalább 60%-ot elérő mértékű javulása alapján) a placebocsoport 50%-ával szemben.

A megfelelő statisztikai számítások elvégzése után a magyar kutatócsoport eredményei alapján a VAC kifejezetten ajánlható a PMS elsővonalbeli kezelésére: a PMS tünetei VAC-kezelés hatására több mint kétszer akkora valószínűséggel enyhülnek, mint placebo ha-

tására (RR: 2,57, 95% CI: 1,52–4,35). A dózisos összehasonlításánál pedig arra az eredményre jutottak, hogy napi 15 mg-nál nagyobb dózisok hatékonyabban csökkentik a tüneteket (RR: 3,96, 95% CI: 1,79–8,78), de a kisebb dózisok is hatékonyabbnak bizonyultak, mint a placebo.

A jelen metaanalízisnek is természetesen megvannak a maga korlátai. A szerzők által megvizsgált, a VAC-cal korábban zajlott 205 vizsgálatból a szigorú kritériumrendszernek mindösszesen három tanulmány felelt meg, így csupán az ezekben szereplő 520 páciens eredményei alapján lehetett az elemzést elvégezni. Szintén nehézséget okozott a tanulmányok eltérő értékelési rendszere (TTS és PMSD).

Következtetések

A PMS a fertilis korú nők hétköznapijait megnehezítő egyik leggyakoribb tünetegyüttes. Kezelésére jelenleg az elsővonalbeli ajánlott készítmények az SSRI-csoportba tartozó gyógyszerek, hormonális készítmények (ösztadiol, progeszteron) és a GnRH-analógok. Ezek kétségkívül hatásosak, de a szervezet számára jóval komolyabb megterhelést jelentenek, és a potenciális mellékhatásspektrumuk is szélesebb, mint a VAC-tartalmú készítményeknek. Az új magyar metaanalízis nagy segítség lehet abban, hogy a szakmai ajánlásokban is elsővonalbeli kezelésként szerepeljenek a barátcserje-tartalmú készítmények. A friss tanulmány tükrében kimondhatjuk, hogy hatásuk bizonyított, és egyben dóziszfüggő. Nagyobb dózis használata esetén a tünetek enyhülése is nagyobb valószínűséggel következik be. Fontos megjegyezni, hogy a friss metaanalízis megfelelően ellenőrzött és állandó összetételű, gyógyszerminőségű készítményeket vizsgált, amelyek közül hazánkban jelenleg a 20 mg ZE 440 hatóanyagot tartalmazó készítmény vény nélküli gyógyszerként kapható. Mivel a barátcserje szerepel az OGYÉI Tudományos Tanácsadó Testülete által élelmiszerekben, étrend-kiegészítőkben alkalmazásra nem javasolt növények között, egyéb, nem gyógyszerminőségű ter-

mék használata terápiás célra nem javasolt, ezek hatóanyag-tartalma nem vizsgált és nem garantált.

IRODALOM

1. Johnson SR. The epidemiology and social impact of premenstrual symptoms. Clin Obstet Gynecol 1987; 30(2): 367–376. Accessed June 16, 2017 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3301135>.
2. The tenth revision of the international classification of diseases and related disorders (ICD-10). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
3. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub 2013.
4. Merz P-G, Gorkow C, Schrödter A, et al. The effects of a special Agnus castus extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009; 104(6): 447–453. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211483>.
5. Meier B, Berger D, Hoberg E, et al. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. Phytomedicine 2000; 7(5): 373–381.
6. Dezső Csupor, Tamás Lantos, Péter Hegyi és mtsai. Vitex agnus-castus in premenstrual syndrome: A meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. Complementary Therapies in Medicine 2019; 47: 102190. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965229919306053?via%3Dihub>
7. Stute P, Bodmer C, Ehler U, et al. Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland. Gynecol Endocrinol 2017; 33(5): 342–348. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1284788>.
8. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: Prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 2001; 322(7279): 134–137. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7279.134>.
9. 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(1): 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.01.006>.

A publikáció megjelenését a Phytotec Hungária támogatta.