



Гутикова Л.В. ✉, Кухарчик Ю.В., Павловская М.А.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Факторы риска и лечение синдрома предменструального напряжения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция дизайна исследования, редактирование текста – Гутикова Л.В.; сбор информации и обработка материала – Кухарчик Ю.В., Павловская М.А.; статистическая обработка данных, написание текста – Кухарчик Ю.В.

Подана: 22.01.2024

Принята: 29.01.2024

Контакты: akusherstvo.grsmu@gmail.com

Резюме

В статье представлен анализ результатов анкетирования 824 женщин по вопросам предменструального синдрома (ПМС). Цель исследования: выявление факторов риска развития ПМС и оценка результатов лечения женщин с использованием экстракта плодов *Vitex agnus castus* Ze 440. Установлено, что факторами риска развития ПМС являются длительный период становления и болезненность менструации (увеличивают риск развития ПМС в 2,5 и в 2,1 раза соответственно). Высокая распространенность ПМС и его негативное влияние на качество жизни женщин диктуют необходимость проведения своевременной и эффективной коррекции этого состояния. Использование препарата экстракта плодов *Vitex agnus castus* Ze 440 для коррекции ПМС является эффективным и безопасным; может применяться в качестве препарата первого выбора для минимизации множественных симптомов менструальной дисфункции у женщин, страдающих ПМС.

Ключевые слова: предменструальный синдром, предменструальные расстройства, лечение, экстракт плодов *Vitex agnus castus* Ze 440

Gutikova L. ✉, Kukharchyk Y., Paulouskaya M.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Risk Factors and Treatment for Premenstrual Tension Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study design concept, text editing – Gutikova L.; collection of information and processing of material – Kukharchik Yu., Pavlovskaya M.; statistical data processing, text writing – Kukharchik Yu.

Submitted: 22.01.2024

Accepted: 29.01.2024

Contacts: akusherstvo.grsmu@gmail.com

Abstract

The article presents an analysis of the results of a survey of 824 women on the issues of premenstrual syndrome. Purpose of the study: to identify risk factors for the development of PMS and evaluate the results of treatment of women using the fruit extract of *Vitex agnus castus* Ze 440. It was established that the risk factors for the development of PMS are a long period of formation of menstruation and painful menstruation (increase the risk of developing PMS by 2.5 and 2.1 times, respectively). The high prevalence of PMS and its negative impact on the quality of life of women dictates the need for timely and effective correction of this condition. The use of the fruit extract drug *Vitex agnus castus* Ze 440 for the correction of PMS is effective (remission of symptoms is 2.8 (95% CI 1.23–4.47) times higher compared to women who did not receive treatment).

Keywords: premenstrual syndrome, premenstrual disorders, treatment, *Vitex agnus castus* Ze 440 fruit extract

■ ВВЕДЕНИЕ

Термин «синдром предменструального напряжения», или «предменструальный синдром», обозначает патологическое состояние, характеризующееся разнообразными циклически повторяющимися физическими, эмоциональными, поведенческими и когнитивными симптомами, которые развиваются в лютеиновую фазу менструального цикла и исчезают сразу после начала менструации [1, 2]. Международная классификация болезней 10-го издания относит предменструальный синдром (ПМС) к невоспалительным заболеваниям женских половых органов (коды N80-N98) – шифр N 94.3.

Что касается эпидемиологических аспектов ПМС, то данные о его распространенности противоречивы и варьируют в пределах 30–95% [3]. В настоящее время остается дискуссионным вопрос о клиническом течении ПМС, в частности о частоте и особенностях его тяжелых форм, которые приводят к значительному снижению качества жизни и социальной активности, а в ряде случаев к потере трудоспособности женщин. По данным международных исследователей, тяжелое течение ПМС встречается более чем у 11% пациенток [4, 5].

До настоящего времени этиология ПМС остается спорной, а факторы, приводящие к развитию этого болезненного состояния, в литературе представлены

разрозненно и даже противоречиво, зачастую в зависимости от особенностей местности проживания и выборки [6].

Следует отметить, что большое количество фармакологических и нефармакологических подходов также связано с отсутствием единого мнения о патогенезе ПМС. Поскольку большинство авторов рассматривают ПМС как гетерогенное состояние, существуют различные мнения при лечении этого состояния как с научной, так и с практической точки зрения [7–9].

Некоторыми авторами было проведено сравнение фармакологических и нефармакологических методов лечения, однако не были разработаны универсальные принципы лечения с учетом влияния ПМС на качество жизни женщин. Также ограничено количество исследований, характеризующих эффективность лечения ПМС в динамике с использованием утвержденных международных опросников [10, 11]. Немногочисленны исследования об эффективности фитотерапии в сравнении с гормональной терапией, которые позволили бы дифференцированно, на основе доказательной базы подходить к назначению соответствующего лечения. Не определены принципы наблюдения за пациентами с ПМС в процессе лечения и реабилитации, в частности использование образовательных программ, направленных на профилактику возникновения ПМС.

Таким образом, ввиду отсутствия данных о распространенности ПМС, методах его профилактики, особенностях клинического течения и возрастных характеристиках женщин с ПМС, факторах риска и эффективности различных методов лечения и их влияния на качество жизни необходимы комплексные исследования по проблеме ПМС.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление факторов риска развития ПМС и оценка результатов лечения женщин с использованием экстракта плодов *Vitex agnus castus* Ze 440.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено анонимное анкетирование 824 женщин фертильного возраста, проживающих в Минске и Гродно, с использованием нескольких разработанных адаптированных анкет, включающих вопросы социально-демографических данных, наличие либо отсутствие симптомов ПМС у родственников, пункты о нервно-психических и других функциональных соматических заболеваниях, гинекологическом, репродуктивном и сексуальном анамнезе. Один из опросников включал таблицу с описанием физических и эмоционально-мотивационных симптомов ПМС и частоту их встречаемости перед менструацией. Женщины самостоятельно оценивали симптомы, которые их беспокоят:

- со стороны центральной нервной системы – плохое настроение или быстрая его смена, раздражительность, агрессивность, плаксивость, чувство одиночества, незащищенности, нежелание общаться в социуме, расстройство внимания, ухудшение памяти, головные боли, головокружения, нарушения координации, повышенная утомляемость, нарушения сна, бессонница;
- нарушения функции желудочно-кишечного тракта – повышение аппетита, изменение вкуса, запоры, рвота, тошнота, вздутие живота;

- изменения других органов и систем – нагрубание или болезненность молочных желез, чувство тяжести внизу живота, болезненность при половом акте, снижение либидо, снижение ощущений во время полового акта, боли в области спины, паха, боли в мышцах, суставах, жажда, отеки, повышение температуры тела, кожные высыпания.

Каждый симптом оценивался в зависимости от его интенсивности в баллах от 0 (отсутствует) до 10 (максимум), а также анализировалась его длительность в днях (1–4 дня, 5–7 дней и более 7 дней).

Женщины с наличием одного симптома и более отнесены в основную группу (n=486), а опрошенные с отсутствием симптомов отнесены в группу сравнения (n=338).

Отмечали наличие одного и более симптомов ПМС и самооценку опрашиваемыми интенсивности (от 1 до 10 баллов) и длительности симптомов ПМС (от 1 до 10 дней).

Женщины основной группы были разделены на две сопоставимые по возрасту группы для проведения сравнительного анализа эффективности получаемого лечения.

В 1-ю группу (n=127) вошли респонденты, которые указывали на прием стандартизированного растительного препарата экстракт плодов *Vitex agnus castus* Ze 440 20 мг нативного экстракта в сутки.

Во 2-ю группу (n=118) вошли женщины, которые отмечали прием гормональной терапии (комбинированные оральные контрацептивы по общепринятой схеме).

Вопросы анкеты предусматривали оценку временного интервала, равного 3 месяцам лечения с последующей оценкой симптомов ПМС.

Полученные данные внесены в компьютерную базу данных и подвергнуты статистической обработке с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0 StatSoft Inc. (США).

Для каждого количественного параметра посчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), ошибка среднего (m), медиана (Me), интерквартильный размах (Q1; Q2), 95% доверительный интервал (ДИ). Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$. Сравнение качественных показателей выполнено с помощью критерия χ^2 .

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных данных было установлено, что 73% женщин относят ПМС к болезни, остальная часть опрошенных не считают имеющиеся проявления этого синдрома заболеванием.

По мнению ряда авторов, оценка распространенности ПМС во многом зависит от метода и дизайна исследования. Так, в проспективных исследованиях распространенность ПМС была выявлена при использовании дневников ежедневных проблем [2, 5, 6], получении информации о наличии отдельных симптомов [12], регистрации самого ПМС [13], оценке тяжести ПМС в баллах [5]. Отметим, что восприятие женщинами термина ПМС (в Кореи 91,5% женщин не знали термина ПМС) могут существенно различаться. Исследователями также подчеркивается важность возрастной структуры обследованных женщин. Известно, что частота и тяжесть ПМС в молодых возрастных группах значительно выше, чем в старших [5, 11]. Так, например, A. Goker

et al. в ходе опроса студенток-медиков в Турции установили, что ПМС есть у 91,8% [14]. В нашем исследовании 62,45% пациенток с ПМС составили женщины детородного возраста (20–40 лет), 12,24% – младше 20 лет, 25,31% – старше 40 лет.

При анализе анамнестических данных установлено, что у женщин основной группы был отягощенный наследственный анамнез по наличию симптомов ПМС и он превышал в 2,5 раза показатели в группе сравнения ($p \leq 0,05$). При этом не установлено статистически значимой разницы между респондентами по наличию в анамнезе соматических заболеваний. Что касается характеристик менструальной функции, нами установлен ряд факторов риска ПМС, среди которых на первый план вышли болезненные менструации ($p=0,0023$) и позднее менархе ($p=0,0039$).

Следует отметить, что большее количество респондентов вели регулярную половую жизнь. При этом нами отмечено, что у женщин, неудовлетворенных половой активностью, риск развития ПМС был выше, чем у тех, у кого отсутствовала половая жизнь.

Нами установлено, что у женщин, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, в 2,1 раза чаще регистрировались симптомы ПМС по сравнению с женщинами без патологии репродуктивных органов ($p \leq 0,05$).

Статистический анализ обследованных нами групп женщин выявил наличие факторов риска, способствующих развитию ПМС: длительный период становления менструации (увеличение риска развития ПМС в 2,5 раза), болезненность менструации (увеличение риска развития ПМС в 2,1 раза). Наши данные подтверждаются также наблюдениями M. Farahm et al. о том, что распространенность и тяжесть ПМС коррелируют с ухудшением семейного анамнеза по менструальным болям и дисменорее [15]. Как показано в нашем исследовании, наличие гинекологических расстройств в анамнезе также связано с повышением риска развития ПМС в 1,5 раза.

Нами также проанализировано влияние брака, сексуальной жизни и удовлетворенности ею на развитие ПМС: не обнаружено связи между семейным положением и вероятностью развития ПМС и выраженностью его симптомов, что согласуется с данными других авторов – Bakhshani et al. [16]. Мы выявили, что наличие или отсутствие сексуальной жизни достоверно не влияло на развитие ПМС, но в то же время было установлено, что сексуальная неудовлетворенность является фактором риска развития ПМС. В литературе имеются противоположные данные, констатирующие связь между сексуальной удовлетворенностью и развитием ПМС [9]. В этой связи, по нашему мнению, этот аспект нуждается в проведении углубленного исследования.

Согласно современным представлениям, ПМС относится к функциональным соматическим расстройствам и составляет более 30% обращений к врачам общей практики [13]. Наши данные показывают, что наличие в анамнезе функционального расстройства, классифицируемого в настоящее время как соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, является фактором риска развития ПМС, что еще раз подтверждает правомерность отнесения ПМС к функциональным расстройствам.

Нами обнаружено, что наиболее частыми симптомами ПМС во второй фазе менструального цикла были плохое настроение или быстрая его смена и раздражительность, о которых сообщили 72,24% женщин. Масталгия, повышенная чувствительность к прикосновениям и тяжесть в молочных железах присутствовали у 61,93% женщин. Более половины респондентов (55,14%) отметили нежелание общаться,

плаксивость, чувство одиночества, незащищенности. Повышение аппетита во второй фазе менструального цикла обнаружено у 48,77% респондентов, головная боль, головокружение – у 49,79%, повышенная утомляемость и слабость – у 33,33%. Вздутие живота, тошноту и увеличение массы тела отмечали 33,33% респондентов. Различные локальные боли во второй фазе менструального цикла присутствовали у 55,97% опрошенных. Плохая концентрация внимания, ухудшение памяти, повышенная утомляемость, нарушения сна и бессонница наблюдались у 55,97% опрошенных. Также присутствовали психологические, межличностные, а в меньшей степени физические, метаболические и эндокринные симптомы.

В опроснике женщины описывали названия и группы препаратов, которыми пробовали облегчать свое самочувствие. Среди них были негормональные растительные препараты на основе прутняка обыкновенного, КОК, НПВС, седативные препараты, поливитамины, спазмолитики, антидепрессанты. Большинство женщин придерживались рекомендаций врача – акушера-гинеколога или маммолога (61,25% респондентов), по рекомендации фармацевта, подруги или рекламы действовали только 8%, 3,75% и 1,5% соответственно. Остальные отмечали графу «другое» – 25,5% с превалирующим пояснением «по совету мамы».

Следует отметить, что на одного респондента в среднем приходилось 4,7 симптома ПМС разной степени интенсивности и выраженности ($p < 0,05$). Различные симптомы встречались за $6,3 \pm 1,7$ дня до начала менструации.

Анализируя ответы женщин, принимавших *Vitex agnus castus* Ze 440, в сопоставлении с женщинами, принимавшими гормонотерапию, мы установили, что течение ПМС в каждой группе несколько отличается. Наиболее частыми симптомами ПМС в обеих группах были плохое настроение или быстрая его смена и раздражительность (67,72% в 1-й группе и 72,88% во 2-й группе), повышенная агрессивность и конфликтность (59,06% и 66,95%), боль в молочных железах (66,14% и 62,71%), изменение аппетита (69,29% и 50,85%), плаксивость, чувство одиночества и незащищенности (59,06% и 62,71% женщин 1-й и 2-й групп соответственно).

Изменение аппетита и тягу к сладкой и соленой пище отмечали 69,29% женщин 1-й группы и 50,85% – 2-й группы. Повышенную утомляемость, слабость и недостаток энергии отмечали 38,58% человек в 1-й группе и 25,42% – 2-й группе ($p < 0,05$). Респонденты 2-й группы достоверно чаще указывали на чувство затрудненности концентрации внимания и невозможность сосредоточиться – в 16,95% случаев, в то время как в 1-й группе этот симптом наблюдался только у 12,59% респондентов ($p < 0,05$). На одну опрошенную 1-й группы в среднем приходилось 5,6 симптома, а 2-й группы – 4,9 симптома, что соответствует 4–10 баллам визуальной аналоговой шкалы ($p > 0,05$).

Следует отметить, что основной оценкой эффективности лечения у пациенток 1-й группы были данные ответов в анкете об уменьшении выраженности симптомов ПМС.

Так, наиболее частыми симптомами ПМС до лечения были плохое настроение или быстрая его смена и раздражительность, повышение аппетита, боль в молочных железах, повышенная агрессивность и конфликтность и различные локальные боли.

На фоне лечения 20 мг нативного экстракта *Vitex agnus castus* в сутки у женщин 1-й группы отмечалось снижение интенсивности основных симптомов ПМС: через 3 месяца у 21,26% респондентов наблюдалось достоверное снижение аппетита в

лютеиновую фазу цикла ($p=0,0429$). Через 3 месяца после гормонального лечения у 28,81% респондентов 2-й группы наблюдалось изменение аппетита в сторону повышения с увеличением потребности в сладких продуктах ($p<0,05$). Также часть женщин жаловались на периодически возникающую тошноту, не связанную с днем цикла при приеме КОК.

Кроме того, до начала лечения у 66,14% женщин 1-й группы отмечалась боль в молочных железах, через 3 месяца после начала лечения частота этого симптома снизилась на 56,5% (с 66,14% до 9,64%). Отмечено также статистически незначимое снижение интенсивности психологических симптомов ПМС на третьем месяце лечения у женщин обеих групп ($p<0,05$).

Также необходимо отметить, что у женщин 2-й группы в первые месяцы после начала приема КОК организм адаптировался к гормональной перестройке. В этот период у части женщин (33,05%) появились межменструальные мажущие выделения, а также другие побочные эффекты, связанные с нарушением гормонального равновесия (головная боль, чувствительность и болезненность в молочных железах, тошнота и др.). У женщин 2-й группы боль в молочных железах изначально составляла 62,71%, через 3 месяца после начала лечения КОК частота этого симптома снизилась незначительно – всего на 17,07% (с 62,71% до 45,64%). При этом часть пациенток начали отмечать данный симптом уже после начала лечения КОК, а до этого отмечали в опроснике другие жалобы, которые их беспокоили накануне менструаций.

Следует помнить о том, что при назначении КОК для лечения ПМС необходимо учитывать риски побочных эффектов и проводить оценку абсолютных и относительных противопоказаний. Условием назначения этой группы лекарственных препаратов является использование их некурящими женщинам ≥ 35 лет, без сердечно-сосудистых и тромботических факторов риска.

Нами зарегистрирован положительный эффект от лечения с использованием Vitex agnus castus Ze 440 в виде снижения интенсивности дисменореи. Так, женщины 1-й группы отметили в анкете снижение интенсивности болей внизу живота во время менструации в 2,7 раза к концу 3-го месяца лечения, причем более 33,86% отметили уменьшение или исчезновение болей. Более трети респондентов сообщили об уменьшении или исчезновении боли.

Если судить по количеству положительных ответов на анкету ПМС, отражающих субъективные ощущения женщин, то через 3 месяца лечения клинически значимое улучшение наступило у 68,50% опрошенных 1-й группы и 49,15% женщин 2-й группы ($p<0,05$). Нами установлено, что доля женщин, сообщивших об уменьшении боли, была достоверно выше ($p<0,05$), чем доля тех, кто сообщил о ее исчезновении ($p<0,05$).

Если до лечения раздражительность, повышенная агрессивность и конфликтность присутствовали у 59,06% женщин 1-й группы, то через 2 месяца – у 48,03%, через 3 месяца эти симптомы ПМС присутствовали у 40,55% опрошенных ($p<0,05$).

Необходимо подчеркнуть, что до начала лечения у женщин 1-й группы наблюдалось в общей сложности 5,6 симптома ПМС, что в среднем оценивается по шкале ВАШ в 8–10 баллов, после лечения количество проявлений ПМС снизилось до 2,4, т. е. в процессе лечения состояние женщин 1-й группы улучшилось в среднем на 3,2 симптома ($p<0,05$). При этом общее количество симптомов уменьшилось на 39,59% через 3 месяца.

Следует отметить, что при ответе на вопрос о побочных явлениях на фоне приема растительного препарата экстракт плодов *Vitex agnus castus* Ze 440 20 мг нативного экстракта в период лечения все женщины указали отсутствие каких-либо нежелательных реакций.

Известно, что применение лекарственных средств на основе химически синтезированных гормональных активных компонентов зачастую сопряжено с нежелательными побочными эффектами и опасениями, связанными с тромбоэмболическими осложнениями и повышенной нагрузкой на печень. В этом отношении растительные препараты являются эффективной, безопасной и хорошо переносимой альтернативой для лечения ПМС. Терапевтические свойства плодов прутняка (*Vitex agnus castus*) известны давно, а его экстракт Ze 440 впервые был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в качестве препарата «широкого медицинского применения» для лечения ПМС [17]. Препараты экстракта плодов прутняка обыкновенного обладают дозозависимой эффективностью, т. е. эффективность препарата возрастает с увеличением дозы. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Schellenberg et al. в 2012 г., в котором приняли участие 162 женщины в возрасте 18–45 лет с диагнозом ПМС, наиболее эффективным оказалось применение 20 мг экстракта плодов прутняка обыкновенного (Префемин) в течение 3 месяцев для уменьшения основных симптомов ПМС, включая раздражительность, подавленное настроение, гнев, головную боль, вздутие живота и боль/масталгию молочных желез. При использовании меньшей дозы экстракта плодов прутняка обыкновенного (8 мг) уменьшение перечисленных симптомов было незначительным и сравнимым с плацебо. В то же время доза 30 мг не показала существенного преимущества в облегчении симптомов ПМС по сравнению с дозой 20 мг [18].

Таким образом, Префемин британской компании Амакса благодаря стандартизации экстракта Ze 440 и уникальному составу *Vitex agnus castus* способствует минимизации множественных симптомов менструальной дисфункции у женщин, страдающих ПМС, что подтверждено полученными нами данными и европейскими исследованиями с уровнем доказательности А [19], и может использоваться в качестве препарата первого выбора для таких пациенток, учитывая его отличную переносимость по сравнению с КОК.

■ ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития ПМС являются длительный период становления и болезненность менструации (увеличивают риск развития ПМС в 2,5 и в 2,1 раза соответственно).
2. Высокая распространенность ПМС и его негативное влияние на качество жизни женщин диктуют необходимость проведения своевременной и эффективной коррекции этого состояния.
3. Использование 20 мг стандартизированного экстракта плодов *Vitex agnus castus* Ze 440 (Префемин) 1 раз в день на протяжении 3 месяцев для коррекции ПМС является эффективным и безопасным.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Halbreich U. et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecology Endocrinology*. 2007;23(3):123–130.
- Zhilyaeva T.V. *Premenstrual mood disorders: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment*. Russian Journal of Human Reproduction. 2015. (In Russ.)
- Direkvand-Moghadam A., Sayehmiri K., Delpisheh A., Kaikhavandi S. Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS)-a systematic review and meta-analysis study. *J Clin Diagnost Res JCDR*. 2014;8(2):106.
- Nevatte T., O'Brien P.M., Bäckström T., et al.; Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. ISPM consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(4):279–291.
- Jang S.H., Kim D.I., Choi M.S. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:11.
- Yoshimitsu A., Sriareporn P., Upalabut S., Khiaokham P., Matsuo H. Current state of college women's coping behaviors against peri-menstrual symptoms and educational challenges in Thailand. *J Women's Health Care*. 2015;4(218):2167–0420.1000218.
- Jing Z, Yang X, Ismail KM, Chen X, Wu T. Chinese herbal medicine for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD006414.
- Naeimi N. The prevalence and symptoms of premenstrual syndrome under examination. *J Biosci Med*. 2015;3(01):1.
- Heinemann L.A.J., Do Minh T., Heinemann K., Lindemann M., Filonenko A. Inter-country assessment of the impact of severe premenstrual disorders on work and daily activities. *Health Care Women Int*. 2012;33(2):109–124. doi: 10.1080/07399332.2011.610530.
- Ogebe O., Abdulmalik J., Bello-Mojeed M.A., Holder N., Jones H.A., Ogun O.O., Omigbodun O. A comparison of the prevalence of pre-menstrual dysphoric disorder and comorbidities among adolescents in the United States of America and Nigeria. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2011;24(6):397–403. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2011.07.009>
- Hofmeister S., Bodden S. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician*. 2016;94(3):236–240.
- Lauritzen C., Reuter H.D., Repges R., Böhnert K.J., Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine*. 1997;4(3):183–9. doi: 10.1016/S0944-7113(97)80066-9.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Management of premenstrual syndrome. RCOG green-top guideline no. 48, 2016. Available at: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/management-premenstrual-syndrome-green-top-48>. Accessed Jan. 13, 2017.
- Goker A., Artunc-Ulkumen B., Aktenk F., Ikiz N. Premenstrual syn-drome in Turkish medical students and their quality of life. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;35(3):275–278. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.948820>
- Farahmand M., Ramezani Tehrani F., Khalili D., Amin G., Negaran-deh R. Factors associated with the severity of premenstrual syn drome among Iranian college students. *Journal of Obstetrics and Gyn-aecology Research*. 2017;43(11):1726–1731. <https://doi.org/10.1111/jog.13439>.
- Bakhshani N.M., Mousavi M.N., Khodabandeh G. Prevalence and severity of premenstrual symptoms among Iranian female universi-ty students. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2009;59(4):205–208.
- Loch E.G., Selle H., Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing Vitex agnus castus. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000;9(3):315–20. doi: 10.1089/152460900318515.
- European Medicines Agency. Guidelines on the treatment of PMDD. London. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110103.pdf. Accessed Feb. 18, 2013.
- Momoeda M., Sasaki H., Tagashira E., et al. Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine*. 2012;19(14):1325–31. doi: 10.1016/j.phymed.2012.08.006.