

Опыт применения *Vitex Agnus Castus* в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием

Д.м.н., проф. Н.В. АРТЫМУК¹, асп. Т.А. УСТИНОВА¹, к.м.н., зав. отд. В.В. ВЛАСОВА²

Experience in using *Vitex Agnus Castus* in the complex of treatment of patients with polycystic ovary syndrome and infertility

N.V. ARTYMUК, T.A. USTINOVA, V.V. VLASOVA

¹Кафедра акушерства и гинекологии № 2 (зав. — проф. Н.В. Артымук) Кемеровской государственной медицинской академии, ²Кемеровская областная клиническая больница (гл. врач — д.м.н. В.Э. Новиков)

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, лечение, *Vitex Agnus Castus*, циклодинон.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, treatment, *Vitex Agnus Castus*, cyclodynon.

Vitex agnus castus (VAC) (прутняк, «монашеский перец», авраамово дерево) принадлежит к семейству вербеновых (Verbenaceae). VAC растет в умеренных широтах в виде кустарника, а его плоды напоминают перец и имеют вкус, похожий на перец. Поэтому монахи употребляли измельченные плоды VAC вместо перца, что привело к названию растения «монашеский перец». Ареал произрастания — Средиземноморье, Крым, Африка, теплые регионы Азии и Америки [7]. Столетиями VAC применялся для лечения гинекологических гормонозависимых заболеваний [20]. В настоящее время доказано, что фитотерапия при ряде гинекологических заболеваний имеет более высокую толерантность при значительно лучшей переносимости [14, 19]. Данные многочисленных рандомизированных и нерандомизированных исследований [9] показали, что VAC безопасен, эффективен и достаточно хорошо переносится большинством пациенток с масталгией. VAC является эффективным у женщин с предменструальным синдромом [10, 11, 15, 21]. Одно контролируемое двойное слепое исследование и множество неконтролируемых исследований показали эффективность VAC при недостаточности лютеиновой фазы [5, 8, 13].

Известно, что в структуре причин бесплодного брака около 30–40% приходится на долю эндокринного женского бесплодия [3, 4]. Более половины всех случаев эндокринного бесплодия (57%) и 20–22% в структуре причин бесплодного брака занимает синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [1, 2]. Восстановление фертильности у таких пациенток до настоящего времени остается актуальной проблемой [1]. Согласно рекомендациям Британского Королевского общества акушеров-гинекологов, при СПКЯ применяется консервативный подход, а при сохранении ановуляции и нормальной массы тела — хирургическое лечение. Результаты проведенного проспективного когортного исследования Н. Gjonnaess [12] показали, что у женщин с СПКЯ после электрокаутеризации яичников овуляторные менструальные циклы наблюдаются в 92%, а беременность наступает в 59% случаев. Е. Mohammed [17] провел рандомизированное контроли-

руемое исследование, где было проведено сравнительное изучение лапароскопической каутеризации яичников и диагностической лапароскопии. В результате было показано, что у пациенток после каутеризации яичников в 55,6% случаев отмечается снижение уровней ЛГ и андрогенов по сравнению с таковым на 10% в контрольной группе. Кроме того, после каутеризации яичников повышение уровня пролактина в течение 6–10 нед после операции наблюдается значительно чаще — в 27,8% по сравнению с 6,7% в контрольной группе [17]. Повышение уровня пролактина после оперативного вмешательства на яичниках может нарушать процесс восстановления фертильности у больных с СПКЯ, способствовать формированию НЛФ [6]. Экстракт VAC, обладая высоким сродством к D₂-эндорфинным рецепторам, ингибирует высвобождение пролактина из культуры клеток гипофиза [20]. Исходя из имеющихся данных литературы, логичным являлось бы предположение о возможной пользе применения VAC в комплексе лечения пациенток с СПКЯ.

Цель исследования — оценка эффективности применения *Vitex Agnus Castus* в комплексе лечения у пациенток с СПКЯ и бесплодием после каутеризации яичников.

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое, проспективное, когортное. В исследование включены 124 пациентки с СПКЯ и бесплодием после хирургического лечения (каутеризации яичников).

Критерии включения: репродуктивный возраст, бесплодие, СПКЯ, наличие информированного добровольного согласия.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет, хронические воспалительные заболевания органов малого таза с нарушением проходимости маточных труб; обострение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза и осложнение их гнойными инфекциями; венерические заболевания; рак и предраковые заболевания половых органов; беременность любого срока

и период лактации; доброкачественные опухоли половых органов; эндометриоз; гиперпролактинемия (до операции); мужской фактор бесплодия; отказ пациентки от участия в исследовании; непереносимость препарата.

Диагноз СПКЯ у пациенток устанавливался согласно критериям Роттердамского консенсуса (2003). Оперативное лечение пациенток с СПКЯ проводилось в связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии бесплодия (индукция овуляции кломифеном 50–150 мг в течение 6 мес) [16]. Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) устанавливалась на основании наличия уровня базальной температуры, характерной для лютеиновой фазы менее 11 дней, содержания прогестерона в середине лютеиновой фазы менее 48 нмоль/л, неполноценной секреторной трансформации эндометрия через 2 сут (по данным его гистологического исследования).

Основную группу (1-ю) составили 56 женщин с СПКЯ, которым после эндоскопического вмешательства при отсутствии беременности был назначен фитопрепарат циклодинон («Бионорика», Германия) внутрь утром по 1 таблетке, содержащей 40 мг активного растительного сырья VAS, в течение 3 мес. Группу сравнения (2-ю) составили 56 женщин после хирургического лечения СПКЯ, которым не проводилось дополнительного медикаментозного лечения. Средний возраст пациенток основной группы составил $27,8 \pm 2,2$ года, группы сравнения — $28,3 \pm 2,5$ года ($p > 0,05$). Длительность бесплодия в обеих группах колебалась от 1 года до 8 лет и составила в среднем $2,3 \pm 0,6$ года в 1-й группе, $2,5 \pm 0,7$ года во 2-й группе ($p > 0,05$). В зависимости от исходного уровня пролактина (ПРЛ) пациентки каждой группы были разделены на 2 подгруппы: 1а ($n=44$) и 2а ($n=42$) — с уровнем ПРЛ менее 500 МЕ/л; 1б ($n=12$) и 2б ($n=14$) — пациентки с уровнем ПРЛ более 500 МЕ/л.

Сразу после оперативного лечения и через 3 мес после него всем пациенткам обеих групп проводилось исследование содержания уровня эстрадиола, ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ на 5–7-й день менструального цикла, прогестерона на 21–22-й день цикла методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов (DSL, США), трансвагинальное УЗИ органов малого таза (Voluson 730 pro). На 24–25-й день цикла до лечения и после него у 15 пациенток основной группы и 15 группы сравнения проводилась пайпель-биопсия эндометрия. В течение трех менструальных циклов у всех пациенток до терапии и после нее проводилась оценка графиков базальной температуры. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием ППП Statistica for Windows 5.5. По каждому параметру определяли среднюю арифметическую величину (M) и среднее квадратическое отклонение (σ). Проверку гипотезы о равенстве средних величин проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки значимости изменения параметра в процессе лечения применяли критерий Вилкоксона. Достоверность различий определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. За статистически значимые принимались различия по величине достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровни гормонов у пациенток основной группы и группы сравнения до лечения и после него представлены в табл. 1.

Не установлено статистически значимых различий в содержании ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, эстрадиола и прогестерона между группами как до, так и после лечения ($p > 0,05$). Назначение VAS у пациенток 1-й группы не оказало значимого влияния на уровень гормонов ($p > 0,05$).

Исходный уровень ПРЛ у пациенток в обеих группах не различался. Нормопрولاктинемия (уровень пролактина в пределах 500 МЕ/л) установлена у 44 (78,6%) пациенток основной группы и у 42 (75,0%) группы сравнения ($p = 0,84$). Соответственно гиперпролактинемия (уровень пролактина свыше 500 МЕ/л) у пациенток 1-й группы выявлена у 12 (21,4%), во 2-й группе — у 14 (25,0%) ($p = 0,75$).

Показатели гормонов у пациенток с СПКЯ до и после терапии VAS в зависимости от исходного уровня ПРЛ представлены в табл. 2.

Не отмечено существенного различия содержания ТТГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола у пациенток с различным уровнем ПРЛ до и после приема VAS. Однако у пациенток с исходным содержанием ПРЛ больше 500 МЕ/л после приема VAS отмечено статистически значимое снижение концентрации ПРЛ с 645 ± 124 до 558 ± 118 МЕ/л ($p = 0,049$) и увеличение содержания прогестерона с $14,2 \pm 3,7$ до $21,9 \pm 3,9$ МЕ/л ($p = 0,001$).

В группе сравнения не отмечалось статистически значимого изменения содержания гормонов через 3 мес после операции у пациенток обеих подгрупп как имевших уровень ПРЛ меньше 500 МЕ/л, так и уровень ПРЛ больше 500 МЕ/л (табл. 3).

В том числе в течение 3 мес после операции не отмечено статистически значимого снижения уровня ПРЛ у пациенток, имевших уровень ПРЛ после операции от 500 до 1000 МЕ/л.

После курса лечения VAS в основной группе частота гиперпролактинемии была ниже, чем до лечения — 9 (16,1%) случаев, а в группе сравнения — 12 (21,4%), что существенно не отличалось от исходного уровня.

При оценке графиков базальной температуры и данных УЗИ в основной группе ановуляция имела место в 13 (23,2%) случаях, в группе сравнения — в 11 (19,6%) ($p = 0,65$). После лечения VAS отмечалось статистически незначимое снижение частоты ановуляции до 16,1% ($p = 0,35$), что также достоверно не отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения — 16,1% ($p = 0,69$). Зависимости частоты ановуляции до лечения и после него в обеих группах от исходного уровня пролактина не установлено.

Число наблюдений НЛФ в основной группе до фитотерапии составило 22 (39,3%) случая, в группе сравнения — 23 (41,1%) ($p = 0,89$). После лечения в основной группе НЛФ выявлена у 17 (30,4%) пациенток ($p = 0,23$), в группе сравнения — у 19 (33,9%) ($p = 0,45$). При сравнении частоты НЛФ после лечения в обеих группах различий не отмечено ($p = 0,85$). При изучении частоты НЛФ до лечения и после него в обеих группах в зависимости от исходного уровня ПРЛ установлено, что у пациенток основной группы с исходным уровнем пролактина 500–1000 МЕ/л распространенность НЛФ после лечения VAS снижалась статистически значимо с 66,6 до 25% ($p = 0,049$).

При сравнении результатов пайпель-биопсии эндометрия до лечения и после него в обеих группах статистически значимых отличий не выявлено. В основной группе до лечения полноценная секреторная трансформация эндометрия была выявлена у 5 (33,3%) женщин, после проведенной терапии — у 7 (46,7%) ($p = 0,46$). В группе сравне-

Таблица 1. Показатели гормонов у пациенток обследованных групп сразу после операции и через 3 мес после нее

Уровень гормона	Основная группа		Группа сравнения	
	сразу после операции (до лечения)	через 3 мес после лечения	сразу после операции	через 3 мес
ТТГ, мкМЕ/мл	1,63±0,58	1,68±0,63	1,71±0,45	1,69±0,48
Пролактин, МЕ/л	406,9±175	387,8±172	411,8±168	403±167
ФСГ, МЕ/л	6,3±2,1	6,5±2,5	6,8±2,2	6,4±1,9
ЛГ, МЕ/л	6,7±2,3	5,4±2,2	6,5±2,3	5,5±2,1
Эстрадиол, пг/мл	39,7±7,5	43,1±10,3	41,5±10,1	45,9±10,1
Прогестерон, нмоль/л	15,6±7,3	19,4±6,5	16,6±7,1	18,4±8,1

Таблица 2. Уровень гормонов у пациенток основной группы до терапии VAS и после нее в зависимости от исходного уровня пролактина (M±σ)

Уровень гормона	После операции (до лечения)		После лечения (через 3 мес)	
	1a (0—500 МЕ/л) (n=44)	1b (501—1000 МЕ/л) (n=12)	1a (0—500 МЕ/л) (n=44)	1b (501—1000 МЕ/л) (n=12)
ТТГ, мкМЕ/мл	1,68±0,51	1,71±0,57	1,72±0,62	1,75±0,63
Пролактин, МЕ/л	296±134	645±124	301±101	558±118*
ФСГ, МЕ/л	6,5±2,1	5,9±1,9	6,3±1,9	5,8±2,2
ЛГ, МЕ/л	7,1±2,3	6,2±1,9	7,2±1,9	6,4±2,3
Эстрадиол, пг/мл	39,0±9,1	42,3±10,2	41,2±10,2	45,3±8,9
Прогестерон, нмоль/л	17,0±5,1	14,2±3,7	16,9±7,5	21,9±3,9*

Примечание. * — Различие показателей у пациенток подгруппы 1b до лечения и после него достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 3. Уровень гормонов у пациенток группы сравнения сразу после операции и через 3 мес после нее в зависимости от исходного уровня пролактина (M±σ)

Уровень гормона	Сразу после операции		Через 3 мес после операции	
	2a (0—500 МЕ/л) (n=42)	2b (501—1000 МЕ/л) (n=14)	2a (0—500 МЕ/л) (n=42)	2b (501—1000 МЕ/л) (n=14)
ТТГ, мкМЕ/мл	1,65±0,61	1,53±0,72	1,59±0,54	1,59±0,64
Пролактин, МЕ/л	303±112	676±132	298±99	698±109
ФСГ, МЕ/л	6,3±2,2	5,8±1,9	6,2±2,5	6,0±2,3
ЛГ, МЕ/л	6,1±2,3	5,8±1,9	6,2±1,9	5,3±2,8
Эстрадиол, пг/мл	41,3±8,7	39,3±7,7	43,0±9,1	39,2±10,2
Прогестерон, нмоль/л	17,1±6,2	16,1±5,4	19,2±5,3	17,5±5,7

ния сразу после операции и через 3 мес после нее с одинаковой частотой — в 6 (40%) случаях.

При сравнении частоты наступления беременности в обеих группах у пациенток с исходным уровнем пролактина 500—1000 МЕ/л статистически значимых различий не установлено: 5 случаев — в основной группе, 4 — в группе сравнения ($p=0,58$). Для того чтобы проверить обозначившуюся тенденцию в пользу основной группы, следует провести наблюдение на большем числе пациенток.

Результаты проведенного исследования подтвердили данные других авторов [17], что у женщин с СПКЯ и исходной нормопролактинемией после каутеризации яичников в 21,4—25% случаев имеет место гиперпролактинемия. Назначение экстракта VAS (циклодинон) пациенткам с СПКЯ после оперативного лечения в течение 3 мес не оказывает существенного влияния на показатели гормонов, частоту овуляции, НЛФ и наступления беременности. Однако его применение у пациенток с повышенным уровнем ПРЛ (500—1000 МЕ/л) приводит к статистически значимому снижению уровня ПРЛ, увеличению содержания прогестерона. Многие авторы [5, 9, 16] отме-

чают, что эффективность препарата VAS зависит от исходного уровня пролактина. Так, по данным зарубежных авторов [9], у пациенток с циклической масталгией при использовании препарата VAS отмечено достоверное снижение исходно повышенного пролактина и параллельное повышение уровня прогестерона по сравнению с таковыми при использовании плацебо. Кроме того, зафиксировано увеличение в 2 раза продолжительности лютеиновой фазы менструального цикла [5, 9]. Но механизм действия VAS при репродуктивных нарушениях, вероятно, не ограничивается воздействием на D_2 -рецепторы. Предыдущие исследования показали, что VAS обладает не только допаминергической активностью, но и мягким эстрогеноподобным действием и может стимулировать экспрессию прогестероновых рецепторов [18].

Выводы

1. Применение препарата Vitex Agnus Castus (циклодинон) у пациенток с СПКЯ после хирургического вмешательства при исходном уровне пролактина 500—1000

МЕ/л приводит к статистически значимому снижению содержания пролактина, увеличению уровня прогестерона и частоты овуляторных циклов, не оказывая, однако, существенного влияния на частоту наступления беременности.

2. Полученные результаты позволяют обосновать необходимость проведения более обширных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Макаришев А.Я. Повышение эффективности лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Пробл репрод 2007;5:74—76.
2. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. М 2005;100—138.
3. Назаренко Т.А. Эндокринное бесплодие у женщин. Гинекология 2001;3:5:177—178.
4. Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии. Гинекология 2004;6:6:320—323.
5. Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата «Циклодинон» («Агнукастон») у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией. Пробл репрод 2005;5:1—4.
6. Сутурина Л.В., Аталян А.В., Колесникова Л.И. и др. К вопросу о механизмах нарушений репродуктивной функции женщины с гиперпролактинемией: Съезд акушеров-гинекологов России, 4-й: Материалы. М 2008;494—495.
7. Фитогормоны: Клиническая лекция. Под ред. В.Е. Радзинского, И.Н. Костина. М 2003;1:64.
8. Artymuk N.V. Vitex agnus castus extract administered for luteal-phase defect treatment. J Reproduktionsmed Endokrinol 2010;7:362.
9. Carmichael A.R. Can Vitex Agnus Castus be used for the treatment of mastalgia? What is the current evidence? Evid Based Complement Alternat Med 2008;5:3:247—250.
10. Döll M. The premenstrual syndrome: effectiveness of Vitex agnus castus. Med Monatsschr Pharm 2009;32:5:186—191.
11. Freeman E.W. Therapeutic management of premenstrual syndrome. Exp Opin Pharmacother 2010;8:5.
12. Gjonnaess H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1998;69:697—701.
13. Gorkow C., Wutke W., März R.W. Effectiveness of Vitex agnus-castus preparations. Wien Med Wochenschr 2002;152:15—16:364—372.
14. Liu J., Burdette J.E., Xu H. et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. J Agric Food Chem 2001;49:2472—2479.
15. Ma L., Lin S., Chen R., Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. Gynec Endocrinol 2010;26:8:612—616.
16. Merz P.G., Gorkow C., Schrodter A. et al. The effects of a special Agnus castus extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. Exp Clin Endocrinol Diabet 1996;104:447—453.
17. Mohammed E. Hyperprolactenaemia after laparoscopic ovarian drilling: an unknown phenomenon. Reprod Endocrin 2005;3:3.
18. Nasri S., Oryan S., Rohani A.H., Amin G.R. The effects of Vitex agnus castus extract and its interaction with dopaminergic system on LH and testosterone in male mice. Pak J Biol Sci 2007;15:10:14:2300—2307.
19. Prilepskaya V.N. Vitex agnus castus: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. Maturitas 2006;55:55—63.
20. Roemheld-Hamm B. Chasteberry. Am Fam Physician 2005;1:72: 5:821—824.
21. Tesch B.J. Herbs commonly used by women: an evidence-based review. Am J Obstet Gynec 2003;188:5:Suppl:44—55.