

Роль Витекса священного (*Vitex agnus castus*) в гинекологической эндокринологии*

В.Вуттке¹, Д.Зайдлова-Вуттке¹, Г.Ярри¹, Н.Артымук²

¹Кафедра эндокринологии Университета Геттингена, Германия;

²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме

Экстракты из сушеных плодов Витекса священного (*Vitex agnus castus* – VAC) содержат дофаминергические субстанции, которые ингибируют секрецию пролактина в гипофизе. Возникновение не только предменструальной мастодинии, но и как доказано в последнее время, фиброзно-кистозной мастопатии, связаны с действием пролактина. Так, у многих пациенток, у которых в стрессовых ситуациях и в фазе глубокого сна происходит усиленный выброс пролактина, развиваются указанные состояния. Так называемая латентная гиперпролактинемия может также привести к лютеиновой недостаточности и бесплодию. В этих случаях терапия с помощью VAC может оказывать стимулирующее влияние на фертильность.

Ключевые слова: Витекс священный, *Vitex agnus castus*, мастодиния, предменструальный симптом, лютеиновая недостаточность, пролактин, дофамин.

Summary

Extracts of the dried fruits of chasteberry (*Vitex agnus castus* – VAC) contain dopaminergic compounds which are inhibitory to pituitary prolactin release. The development of premenstrual mastalgia as well as of fibrocystic mastopathy involves an action of prolactin. Hence, treatment with VAC is helpful to prevent these mammary gland symptoms. Prolactin is also involved in the function of the corpus luteum and patients with a latent hyperprolactinemia often suffer from a corpus luteum insufficiency where treatment with VAC extracts may also be helpful to improve fertility.

Key words: chasteberry, *Vitex agnus castus*, mastodynia, premenstrual symptom, corpus luteum insufficiency, prolactin, dopamine.

Сведения об авторах

Вуттке Вольфганг – проф. каф. эндокринологии Университета Геттингена, Германия. E-mail: ufkendo@med.uni-goettingen.de

Зайдлова-Вуттке Дана – каф. эндокринологии Университета Геттингена, Германия. E-mail: ufkendo@med.uni-goettingen.de

Ярри Губертус – каф. эндокринологии Университета Геттингена, Германия. E-mail: ufkendo@med.uni-goettingen.de

Артымук Наталья – д-р мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии №2 Кемеровской государственной медицинской академии Минздрава России

Введение

В гинекологической эндокринологии особое значение имеют 2 растения, поскольку в этом направлении были проведены доказательные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования высокого качества. Клопогон кистевидный (*Simicifuga racemosa*) успешно применяется при терапии климактерических расстройств [1]. Экстракты сушеных плодов Витекса священного рекомендованы Немецкой научно-экспертной Комиссией E для терапии нарушений ритма менструального цикла, а также для облегчения предменструальных симптомов, включая предменструальную мастодинию (ПМД). В отношении последней имеются также плацебо-контролируемые исследования [2–6]. В последнее время появляется все больше указаний на то, что экстракты *Vitex agnus castus* (VAC) могут оказывать положительный эффект и в случаях женского бесплодия.

Кустарник Витекс священный (Авраамово дерево) растет в умеренных европейских широтах, его плоды напоминают перец и имеют подобный перечному вкус, поэтому монахи употребляли измельченные плоды *Agnus castus* вместо перца, что привело к названию растения «монашеский перец». Согласно средневековым источникам Витексу священному приписывается также свойство сдерживать либидо, поэтому растение называли также «невинным агнем».

Наиболее хорошо изученными препаратами, содержащими VAC, являются Мастодион® (*Mastodynon*®) и Циклодинон® (*Cyclodynon*®/*Agnucaston*®). Мастодион является гомеопатическим препаратом, в котором экстракт Витекса священного содержится в виде основного компонента, т.е. в концентрации D1, а другие растительные экстракты включены в гомеопатических дозах, в то время как Циклодинон® состоит исключительно из экстракта плодов Витекса священного.

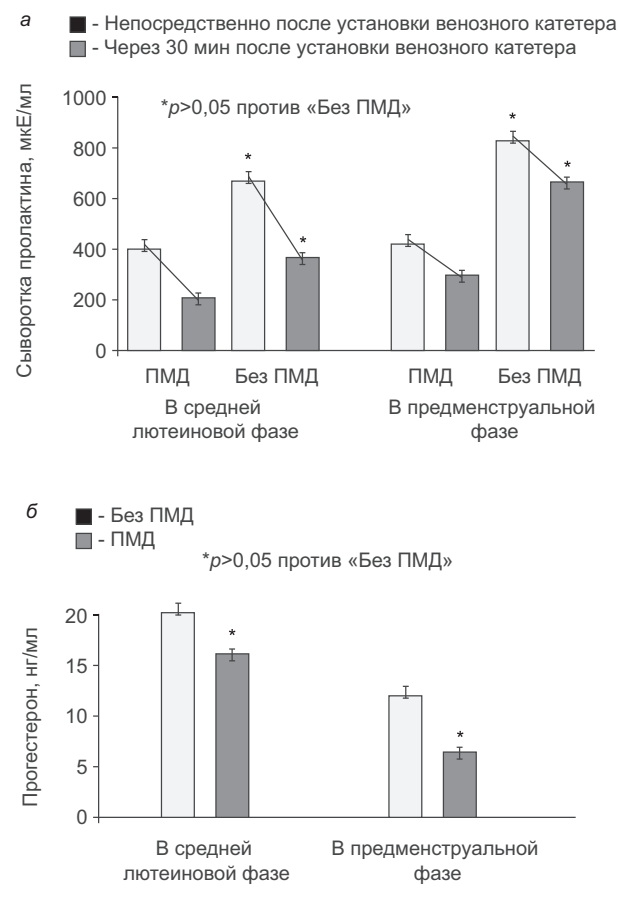
Дневная доза большинства препаратов, содержащих VAC, соответствует примерно 4 мг сухого экстракта плодов Витекса священного. Ниже представлен обзор основных возможностей применения экстрактов VAC.

Из эмпирической медицины известно, что экстракты VAC могут успешно применяться для уменьшения симптомов ПМД. Проллактин, вероятно, играет в процессе ежемесячно возникающей ПМД наиболее важную роль. У многих страдающих ПМД пациенток диагностирована так называемая латентная гиперпролактинемия (ЛГПЛ) [7]. Проллактин является стрессовым гормоном, он выбрасывается при ежедневно и часто возникающих стрессовых ситуациях. При этом у некоторых женщин выброс пролактина в стрессовых ситуациях является чрезмерным, что приводит к ошибочной постановке диагноза пролактиномы. ЛГПЛ часто ассоциируется также с избыточной секрецией пролактина во время ночных фаз глубокого сна [8]. Например, почти у всех женщин стресс, происходящий во время венопункции, приводит к увеличенной секреции пролактина, но у женщин с ЛГПЛ секреция пролактина, возникающая в ходе венопункции или во сне, является в предменструальный период особенно выраженной, поэтому уровень пролактина в позднюю лютеиновую фазу зачастую повышается на длительный период (рис. 1а). Продолжительная, но умеренная гиперпролактинемия вызывает, вероятно, в позднюю лютеиновую фазу стимуляцию пролиферативной активности молочной железы, что приводит (как и на ранней стадии беременности) к мастодинии. Причиной часто наблюдаемой ПМД, вероятно, является ЛГПЛ.

В рамках лечения пациенток с бесплодием, желающих иметь детей, у довольно многих женщин наблюдается недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ). Данные в литературе о частоте НЛФ варьируют от 3 до 25%. Около 20% всех случаев бесплодия, вероятно, обусловлены НЛФ, прежде-

* Реферат подготовлен по статье Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Artymuk N. Der Stellenwert des Monchspfeffer (*Vitex agnus-castus*) Zeitschrift fur Phytotherapie 2010; 31: 294–8.

Рис. 1. Уровень пролактина (PRL) в сыворотке крови, мкЕд/мл:
 а – уровень PRL в сыворотке крови женщин без ПМД под влиянием стресса от постановки венозного катетера немного выше как в средней, так и в поздней лютеиновой (предменструальной) фазе, но остается в нормальных пределах и затем течение 30 мин заметно падает. У женщин с ПМД секреция PRL, вызываемая стрессом, также заметно повышена в предменструальном периоде как в средней, так и в поздней лютеиновой фазе таким образом, что в среднем устанавливаются патологические значения (>500 мкЕд/мл). Выброс PRL, вызываемый стрессом, особенно ярко выражен в предменструальной фазе. Уровень PRL в сыворотке крови также падает в течение 30 мин после постановки венозного катетера и у женщин с ПМД, но остается в предменструальной фазе в патологических пределах; б – уровень прогестерона в сыворотке крови женщин с ПМД в течение всей лютеиновой фазы является заметно более низким, чем у женщин без ПМД.



временное прерывание беременности раннего срока во многих случаях также объясняется низкой секрецией прогестерона при недостаточности желтого тела [9]. Многие из пациенток с бесплодием жалуются на значительные нарушения самочувствия перед менструацией, в частности, на ПМД. Это позволило сделать предположение о возможности существования связи между ЛГПЛ и НЛФ. Таким образом, ЛГПЛ, возможно, является также причиной НЛФ и связанного с ней бесплодия.

Секреция пролактина находится под контролем гипоталамических дофаминергических нейронов. В результате экспериментов на животных доказано, что снижение гипоталамической дофаминергической секреции в условиях стресса является причиной стимуляции секреции пролактина, обусловленной стрессом [10]. При этом удалось показать, что прием синтетических агонистов дофамина (ДА) приводил к снижению уровня пролактина и ослаблению предменструальной симптоматики [11–13]. Поэтому было предположено что субстанции дофаминергического действия оказывают также благоприятное воздействие при НЛФ [14].

На протяжении десятилетий препараты на основе VAC применяются для терапии ПМД. Данные препараты являются водно-спиртовыми экстрактами зрелых плодов Витекса священного, они тщательно изучены в ходе многочислен-

Рис. 2. Секреция PRL, %. Базальная секреция PRL культурой клеток гипофиза является высокой (здесь принята равной 100%). Она подавляется дофамином. Это подавление может быть купировано HAL. VAC в 2 концентрациях также ингибирует секрецию PRL. Его действие может быть также купировано с помощью антагониста HAL.

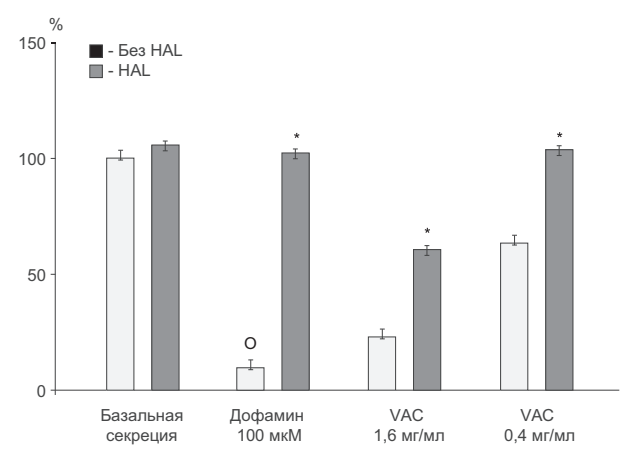
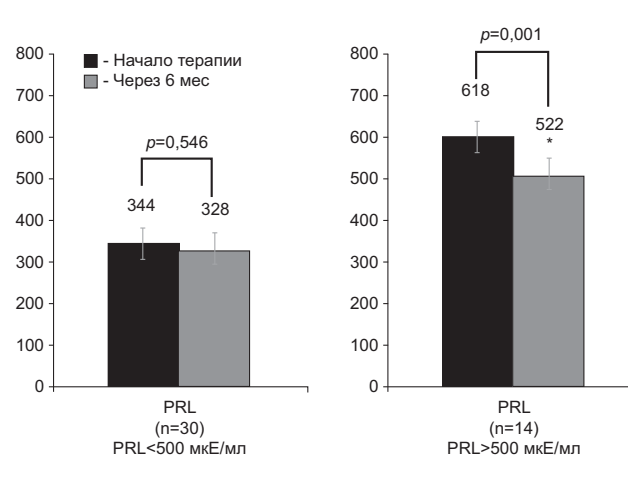


Рис. 3. а – Из 44 женщин, страдающих бесплодием, у 30 был нормальный уровень PRL, в то время как у 14 женщин его уровень был заметно повышен. После 6-месячной терапии препаратом Циклодинон® уровень PRL у первых снизился лишь незначительно по сравнению с исходными значениями, в то время как у женщин с ЛГПЛ наблюдалось его значительное сокращение. В результате 6-месячного лечения женщин с ЛГПЛ препаратом Циклодинон® не установлено значительного изменения уровня гонадотропина. Уровень эстрадиола в средней лютеиновой фазе был немного повышен, а уровень прогестерона существенно увеличен; б – терапия препаратом VAC привела к стимуляции действия прогестерона благодаря ингибирующему действию препарата на уровень PRL. Изменения содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГПЛ отсутствовали.

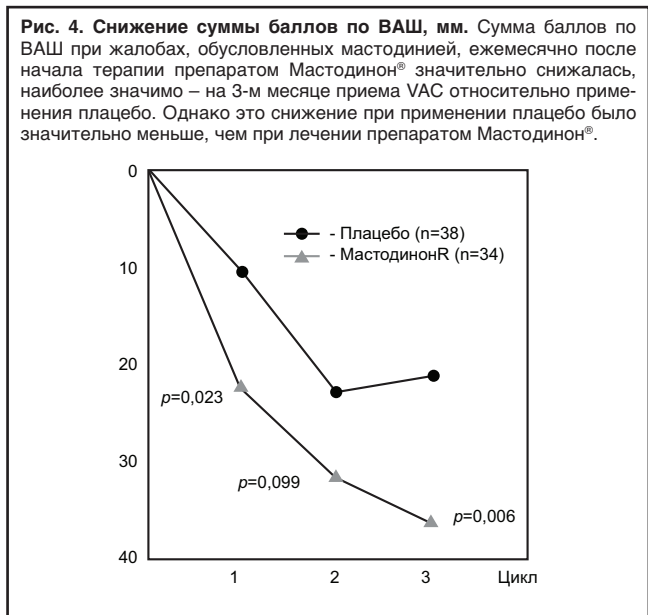


ных экспериментов на клетках животных и в клинических исследованиях [2]. Во многих исследованиях показано, что VAC содержит дофаминергические вещества [15, 16].

В условиях культивирования клетки гипофиза выделяют избыточное количество пролактина, т.к. дофаминергическое ингибирование отсутствует (рис. 2). Если в культивируемую среду добавляется дофамин, то секреция пролактина значительно снижается. Это ингибирование осуществляется через дофаминовые рецепторы типа 2 (D2). Если в культивируемую среду добавить антагонист рецептора D2 галоперидол (HAL), то ингибирующее действие дофамина полностью устраняется. Добавление экстракта VAC, используемого в препарате Циклодинон®, дозозависимо ингибирует секрецию пролактина лактотропными клетками гипофиза в условиях культивирования, что также ингибируется с помощью HAL (см. рис. 2) [16]. Это является доказательством того, что дофаминергические компоненты в экстракте VAC ингибируют секрецию пролактина через рецеп-

Изменение уровня гормонов у 14 женщин с ЛГПЛ после 6-месячной терапии препаратом Циклодинон® [19]		
Гормон	До лечения	Через 6 мес после лечения
Пролактин, мкЕ/мл	618	522*
ФСГ, мкЕ/мл	7,2	6,1
Лютеинизирующий гормон, мкЕ/мл	6,8	6,1
Эстрадиол, пг/мл	30,5	43,5*
Прогестерон, нг/мл	12,3	17,1*

* $p < 0,001$.



торы D2. С помощью данной тестовой модели из Витекса священного были выделены в чистом виде некоторые дофаминергические субстанции. Все выделенные до настоящего времени из VAS дофаминергические субстанции относятся к дитерпенам [16–18].

В опытах на животных также подтверждено подобное пролактинингибирующее действие экстракта VAS: вызываемая стрессом секреция пролактина у крыс значительно снижалась [15]. У большинства женщин с ПМД и НЛФ также наблюдается стрессорная гиперпролактинемия (рис. 1а).

ЛГПЛ

На рис. 1а показано, что пациентки, страдающие ЛГПЛ, имеют повышенный уровень пролактина, вызываемый стрессом. Особенно высоким этот показатель был у пациенток с предменструальным синдромом по сравнению с женщинами, не имеющими такового. В течение 30 мин после постановки венозного катетера (стресс) уровень пролактина нормализуется. Однако во время поздней лютеиновой фазы он остается значительно более высоким по сравнению с нормальным уровнем, составляющим 500 мкЕ/мл. В большинстве случаев у пациенток, страдающих мастодинией, отмечалась НЛФ. В течение всей лютеиновой фазы уровень прогестерона в сыворотке крови у них был значительно ниже, чем у женщин, которые не страдали мастодинией (см. рис. 1б). Из этого можно сделать вывод, что механизм отрицательного влияния ЛГПЛ на функцию желтого тела до конца еще неясен.

В проведенном исследовании [19] у 44 женщин с неуточненным бесплодием (средний возраст $28,1 \pm 2,1$ года) получали лечение препаратом Циклодинон®. При этом производилось измерение уровней пролактина, прогестерона и эстрадиола до и после 6-месячной терапии. Из 44 женщин у 30 уровень пролактина находился в нормальных пределах (верхний предел нормального уровня определяется величиной 500 мкЕ/мл), в то время как 14 женщин

имели незначительно повышенный уровень пролактина (рис. 3). У 30 пациенток с нормальным уровнем пролактина уровни прогестерона находились во время терапии с помощью Витекса священного в нормальных пределах и значительно не отличались друг от друга, в то время как у 14 женщин с ЛГПЛ наблюдалось существенное повышение секреторной активности желтого тела (см. таблицу). В литературе имеются сведения, что Витекс священный оказывал положительное влияние при синдроме олигоаменореи [20], а с помощью VAS у женщин с ЛГПЛ улучшается секреция прогестерона в лютеиновую фазу. Поэтому следует ожидать, что уровень фертильности таких женщин может быть значительно увеличен благодаря терапии VAS.

В ходе проведения более раннего исследования в 3 лечебных группах изучался препарат Мастодион® в сравнении с плацебо и гестагеном (линестерол) [6] у пациенток с ПМД. У 74,5% пациенток, получавших лечение препаратом Мастодион®, отмечено заметное снижение болевых ощущений. Улучшение в группе женщин, леченных гестагеном, составило 82,1%. И только у 36,8% женщин, получавших плацебо, отмечено улучшение симптомов мастодинии. Подобные результаты показали и другие исследования, которые проводились при лечении более высокой дозой VAS [21].

В ходе проведения 2 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований [4, 5] авторы смогли клинически и статистически достоверно подтвердить терапевтическую эффективность препарата Мастодион® при лечении ПМД (рис. 4). При этом небольшое снижение суммы баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при мастодинии на фоне применения плацебо было менее значимым, чем при терапии препаратом Мастодион®. Дополнительно показано, что уменьшение ПМД происходило одновременно со значительным снижением уровня пролактина в сыворотке крови примерно на 20–30% исходных значений. В ходе проведения этих двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследований побочные действия при лечении препаратом Мастодион® возникали с такими же частотой, распределением и интенсивностью, как и в группах плацебо [4, 5].

Результаты лечения предменструальной симптоматики Витексом священным представлены в нескольких опубликованных исследованиях. В одном из исследований [22] суммарный балл по ВАШ предменструальных симптомов был значительно снижен на фоне 3-месячной терапии препаратом Циклодинон®. Нежелательные эффекты, вероятно, связанные с терапией, были отмечены лишь у 4 из 121 обследованной женщины.

Тяжелые формы предменструальной симптоматики, в частности такие, которые сопровождаются тяжелыми депрессивными состояниями, обозначают сегодня во всем мире как «предменструальное дисфорическое расстройство». В одном проспективном исследовании проведено сравнение эффектов применения препаратов на основе Витекса священного с эффектами ингибитора обратного захвата серотонина (флуоксетин) [23]. Прием лекарственных препаратов осуществлялся в течение 2 мес после 2-месячного периода предварительного наблюдения, а опрос для определения выраженности предменструальных симптомов проводился через 5–10 дней после последней менструации и на 23–28-й день цикла, т.е. перед менструацией. Дополнительно была применена оценочная шкала депрессий Гамильтона. Препарат Витекса священного снизил симптомы предменструального дисфорического расстройства в большей степени, чем флуоксетин, в то время как сумма баллов депрессии по шкале Гамильтона сильнее сократилась при применении флуоксетина.

Все больше предположений высказывается также о том, что пролактин играет определенную роль при возникновении фиброзно-кистозных изменений молочной железы (фиброзно-кистозной мастопатии) [24, 25]. Даже если это заболевание не приводит к раку молочной железы, многими пациентками оно все же воспринимается как значительное нарушение. Будущие плацебо-контролируемые исследования должны точно ответить на вопрос: способны ли препараты VAS улучшить симптоматику этого заболевания?

Выводы для практики

Многие исследователи изучали не только эффективность, но и побочные действия экстрактов Витекса священного, причем по последним есть даже специальный обзор литературы [26]. Авторы статьи сделали вывод, что препараты на основе Витекса священного имеют дофаминергические принципы действия, которые, учитывая отсутствие значимых побочных эффектов, пригодны для терапии предменструальной симптоматики, включая ПМД. В заключение следует констатировать, что экстракты Витекса священного могут быть использованы для уменьшения психоэмоциональных предменструальных симптомов и соматических жалоб (ПМД), а также для коррекции НЛФ.

Литература

1. Wuttke W, Gorkow C, Seidlova-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause* 2006; 13: 185–96.
2. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V et al. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) – pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003; 10: 348–57.
3. Gorkow C, Wuttke W. Evidence of efficacy of *Vitex agnus castus* preparations. *Phytopharmaka* V 1999; p. 189–208.
4. Halaska M, Raus K, Beles P et al. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynekol* 1998; 63: 388–92.
5. Wuttke W, Splitt G, Gorkow C et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem *Agnus castus*-haltigen Arzneimittel-Ergebnisse einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie. *Geburtsb u Frauenbeilk* 1997; 57: 569–74.
6. Kubista E, Müller G, Spona J. Treatment of mastopathies with cyclic mastodynia. Clinical results and hormonal profiles. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1987; 82: 221–7.
7. Kumar S, Mansel RE, Hughes LE et al. Prediction of response to endocrine therapy in pronounced cyclical mastalgia using dynamic tests of prolactin release. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 23: 699–704.
8. Suginami H, Ito T, Hamada K et al. Serum prolactin levels during sleep and in metoclopramide stimulation in normoprolactinemic anovulation and ovulation induction with bromocriptine. *Nippon Sanka Fujinka Gakkaï Zasshi* 1986; 38: 728–34.
9. Wuttke W, Pitzel L, Seidlova-Wuttke D et al. LH pulses and the corpus luteum: the luteal phase deficiency LPD. *Vitam Horm* 2001; 63: 131–58.
10. Freeman ME, Kamyicska B, Lerant A et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523–631.
11. Dogliotti L, Mansel RE. Bromocriptine treatment of cyclical mastalgia/fibrocystic breast disease: update on the European trial. *Br J Clin Pract Suppl* 1989; 68: 26–32; dis. 49–53.
12. Nazli K, Syed S, Mahmood MR et al. Controlled trial of the prolactin inhibitor bromocriptine (Parlodel) in the treatment of severe cyclical mastalgia. *Br J Clin Pract* 1989; 43: 322–7.
13. Schwibbe M BD, Wuttke W. EEG and psychological effects of lisuride in women with premenstrual tension. *Lisurides and Other Dopamine Agonists*. Calne et al. 1983.
14. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H et al. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 752–6.
15. Wuttke W GC, Jarry H. Dopaminergic compounds in *Vitex agnus castus*. *Phyto-Pharmaka-Forschung und klinische Anwendung* 1995; p. 81–91.
16. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C et al. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 448–54.

17. Ono M, Nagasawa Y, Ikeda T et al. Three new diterpenoids from the fruit of *Vitex agnus castus*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2009; 57: 1132–5.
18. Christoffel V, Spengler B, Jarry H et al. Prolactin inhibiting dopaminergic activity of diterpenes from *Vitex agnus castus*. *Phytopharmaka* 1999; p. 209–14.
19. Artymuk NV. *Vitex agnus castus* extract administered for luteal-phase defect treatment. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010; 7: 362.
20. Gerbard II, Patek A, Monga B et al. MastodynonR bei weiblicher Sterilität. *Forsch Komplementarmed* 1998; 5: 272–8.
21. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322: 134–7.
22. Prilepskaya VN. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas* 55S 2006; p. 55–63.
23. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 191–5.
24. Bogorad RL, Courtillot C, Mestayer C et al. Identification of a gain-of-function mutation of the prolactin receptor in women with benign breast tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 14533–8.
25. Courtillot C, Chakhtoura Z, Bogorad R et al. Characterization of two constitutively active prolactin receptor variants in a cohort of 95 women with multiple breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; p. 271–9.
26. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH et al. *Vitex agnus castus*: a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2005; 28: 319–32.

phytoneering Целебная сила растений

Циклодинон®

Растительный негормональный препарат

Ваш цикл как часы



Per. уд.
П № 013429/01 от 20.05.2005
П № 013429/02 от 20.05.2005

Циклодинон®
BIONORICA
The phytoneering company

- Эффективен при нарушениях менструального цикла, связанных с гиперпролактинемией и недостаточностью лютеиновой фазы
- Применяется при масталгии и ПМС
- Хорошо переносится
- Удобен однократным суточным приемом

BIONORICA®
The phytoneering company
<http://www.bionorica.ru>