

ОБЩИЕ КОРНИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА, ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЙ МАСТОДИНИИ, ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ И БЕСПЛОДИЯ*

ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТОВ ВИТЕКСА СВЯЩЕННОГО (VITEX AGNUS-CASTUS) В ВИДЕ РАСТВОРА

Д. ЗАЙДЛОВА-ВУТТКЕ

Центр исследований
эндокринологии, гормонов и
ожирения, Гёттинген, Германия

В. ВУТТКЕ

Центр исследований
эндокринологии, гормонов и
ожирения, Гёттинген, Германия

Контакты:

Wolfgang Wuttke
Hormone and Obesity Center
Göttingen, Bahnhofsallee 1d, D-37081
Göttingen, Germany
Email: w.wuttke@verdeval.de

ВВЕДЕНИЕ

Предменструальный синдром (ПМС), также известный как предменструальные расстройства, встречается у 70% женщин, 10–20% из которых страдают тяжелой формой синдрома – предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДР). Определение, диагностика и лечение таких расстройств всегда были сложными задачами. Эти расстройства отрицательно влияют на женщин репродуктивного возраста и способны существенно влиять на качество жизни, в результате чего ухудшается качество образования/труда. Определение ПМСР плохо сформулировано, но существует консенсус относительно того, что симптомы основных менструальных расстройств проявляются до начала менструации, могут развиваться уже во время лютеиновой фазы, но усугубляются в предменструальном периоде и ослабляются во время менструации. Симптомы могут быть преимущественно психическими или соматическими и частично совпадать. Наиболее распространенные симптомы ПМС приведены в таблице 1.

Таблица 1. Наиболее распространенные симптомы ПМС

1. Соматические симптомы	%
Боль в животе	63
Вздутие живота	59
Мастодиния	56
Себорея / повышенное потоотделение	55
Головная боль / мигрень	37
Бесплодие	?
2. Психические симптомы	%
Напряженность / моторное расстройство	63
Агрессия	54
Неспособность сконцентрировать внимание	52
Раздражительность	49
Усталость	47
Депрессия	46
Тревожность	33

ПМС, МАСТОДИНИЯ, ПРОЛАКТИН И БЕСПЛОДИЕ

Одним из самых распространенных и пугающих симптомов для женщин является предменструальная боль в молочных железах (МЖ) – предменструальная мастодиния (ПММ), которая встречается более чем у 20% женщин. Когда этот дискомфорт достигает крайней степени выраженности, он классифицируется как масталгия (тяжелая мастодиния) [1–3]. Существуют доказательства того, что у женщин, страдающих ПММ или масталгией, одной из основных причин развития жалоб является латентная гиперпролактинемия [3, 4]. Пациентки, страдающие ПММ, в условиях покоя часто имеют нормальный уровень пролактина в сыворотке крови, однако в стрессовых ситуациях выделение пролактина гипофизом, по видимому, усиливается. Спонтанное высвобождение пролактина происходит ритмически, а в лютеиновой фазе эти выбросы происходят синхронно с выбросами лютеинизирующего гормона (ЛГ) [5]. У женщин с латентной гиперпролактинемией эти пролактиновые выбросы выше, чем у женщин с нормальным высвобождением пролактина (рис. 1).

Следовательно, наибольшие выбросы пролактина у женщин, страдающих ПМС, наблюдаются в поздней лютеиновой и предменструальной фазе (рис. 1), кроме того, высвобождение пролактина, индуцированное стрессом и глубоким сном, усиливается во время лютеиновой фазы. Это было изучено более подробно в ходе исследования с участием женщин с ПММ и женщин, не испытывающих дискомфорта в МЖ (результаты представлены на рис. 2). Женщины проходили исследование во время поздней лютеиновой фазы. Уровень пролактина у женщин, страдающих ПММ, находился в патологическом диапазоне, т. е. > 500 мкЕд. Такое действие не наблюдалось у женщин, которые не страдали от ПММ. Интересно, что у женщин с ПММ по сравнению с женщинами, которые не жалуются

* Статья распространяется в соответствии с условиями Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии соответствующего упоминания первого автора (авторов) и источника материала, предоставления ссылки на лицензию Creative Commons и указания внесенных изменений, если таковые имели место. Журнал «Репродуктивная эндокринология» выражает благодарность авторам статьи и предоставившей ее компании «Бионорика СЕ».

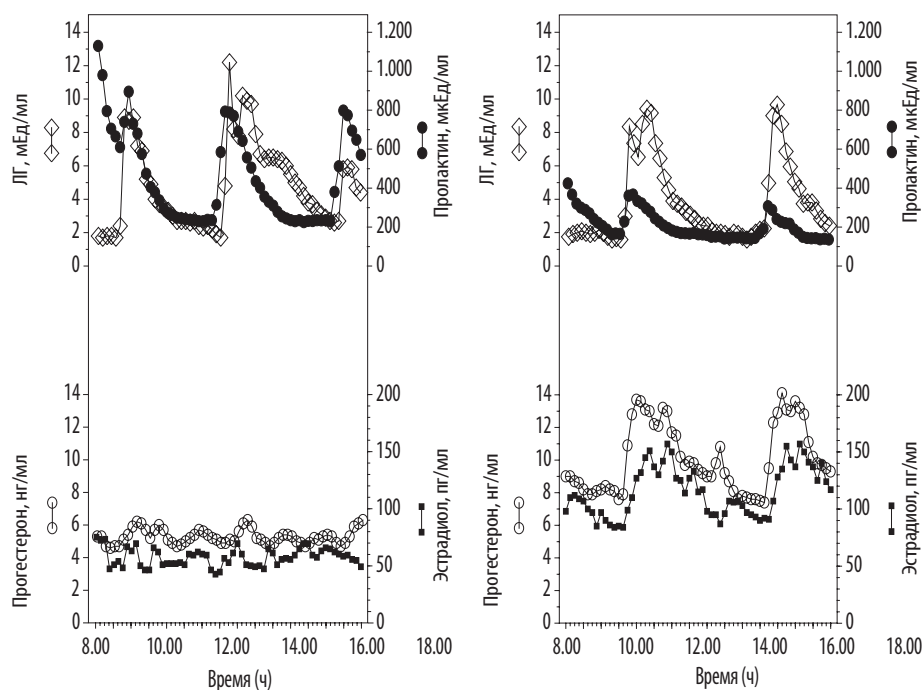


Рисунок 1. Сравнение выброса пролактина у женщин с латентной гиперпролактинемией и с нормальным высвобождением пролактина

У женщин, которые не страдают ПММ, выбросы ЛГ во время лютеиновой фазы происходят относительно регулярно с интервалами 2–4 часа. Эти выбросы сопровождаются выбросами пролактина и стимулируют секрецию прогестерона желтым телом (верхний график). У женщин, страдающих ПММ, пролактиновые выбросы часто имеют такую высоту, что во время достижения пиковых значений можно ошибочно заподозрить гипофизарную пролактиному. У женщин на нижнем графике ЛГ выбросы имеют нормальную высоту, но желтое тело не реагирует увеличенной секрецией прогестерона.

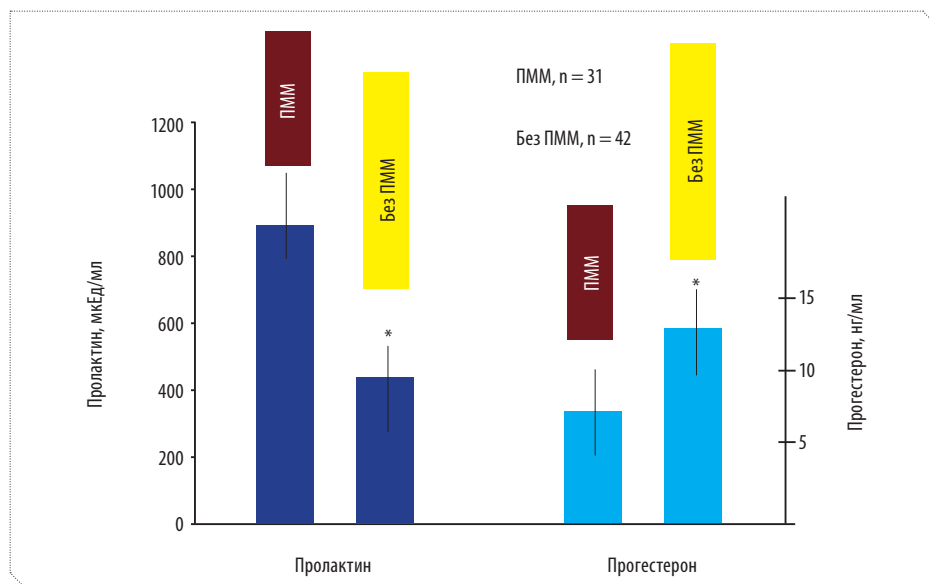


Рисунок 2. Пролактин и прогестерон в середине лютеиновой фазы у женщин с ПММ и без нее

Бесплодные пациентки с ПММ часто имеют умеренную гиперпролактинемию (то есть значения на уровне > 500 мкЕд/мл) в течение средней фазы, что связано с низким уровнем прогестерона в сыворотке. Женщины, которые не страдают ПММ, имеют нормальные значения пролактина и прогестерона. Это указывает на то, что латентная гиперпролактинемия часто связана с недостаточностью желтого тела.

* значительное отличие от ПММ

ся на симптомы, связанные с МЖ, наблюдалось значительно более низкое содержание прогестерона в сыворотке, и этот низкий уровень находился в

патологическом диапазоне, указывающем на недостаточность желтого тела (рис. 2), которая является широко распространенной причиной бесплодия.

Эти данные подтверждают и углубляют ранее полученные результаты, свидетельствующие о повышенном уровне пролактина и пониженном уровне прогестерона у женщин, страдающих ПММ [3, 6, 7].

В настоящее время общепризнано, что высокие и часто встречающиеся всплески уровня пролактина стимулируют пролиферацию ткани МЖ, вызывая дискомфорт в МЖ, то есть мастодинию (масталгию) [8]. Следовательно, латентная гиперпролактинемия имитирует симптомы и эффекты, наблюдаемые на ранних стадиях беременности [9].

В целом совершенно ясно, что латентная гиперпролактинемия практически является основной причиной ПММ, масталгии и бесплодия в связи с недостаточной функцией желтого тела. Поэтому предпринимались попытки устранить болезненные ощущения в МЖ на ранних стадиях с помощью ингибиторов гипофизарного высвобождения пролактина. В физиологических условиях биогенный амин дофамин ингибирует высвобождение гипофизарного пролактина. Это привело к разработке синтетических препаратов с дофаминергической активностью, которые, без исключений, являлись производными алкалоидов спорыньи. Вскоре стало ясно, что снижение уровня пролактина при лечении агонистом дофаминовых рецепторов бромокриптином снижает тяжесть предменструальной мастодинии, при том, что такого эффекта не наблюдали у пациенток, получавших плацебо [3, 10]. Кроме того, исследование, посвященное вопросу о том, уменьшает ли синтетический агонист дофаминовых рецепторов лизурид другие симптомы ПМС, дало положительные результаты [11]. Но эти системные дофаминергические препараты обладали всеми серьезными побочными эффектами, такими как тошнота и ортостатическая дисрегуляция [12].

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ VITEX AGNUS-CASTUS

Как упоминалось выше, синтетические дофаминергические препараты облегчают предменструальные симптомы, включая мастодинию. Из-за серьезных побочных эффектов этих

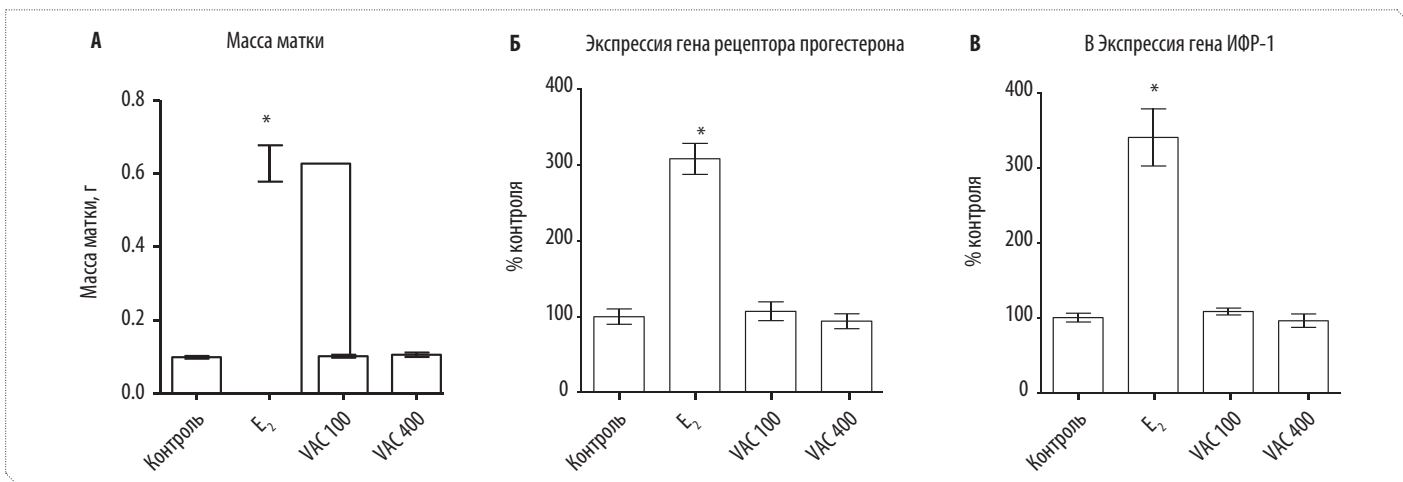


Рисунок 3А-В. Воздействие эстрадиола (E₂) и VAC BNO 1095 (3 месяца, в составе корма у овариэктомированных крыс) на параметры матки. Лечение овариэктомированных крыс эстрадиолом 17β приводит к увеличению массы матки (А), экспрессии гена рецептора прогестерона (Б) и экспрессии гена инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) (В) в матке крысы. Такой эффект не наблюдается у животных, получающих терапию VAC.

* p < 0,05 в сравнении с контролем

лекарств многие женщины отказываются от традиционного лечения гормонами или психофармацевтическими препаратами и часто ищут альтернативы растительного происхождения, которые становятся все более распространенными в западном мире. В этом контексте экстракты плодов *Vitex agnus-castus* (VAC, витекс священный, целомудренник, семейство Вербеновые (*Verbenaceae*)) обычно используются для лечения ПМС, который, как упоминалось выше, часто связан с ПММ, ПМДР и недостаточностью желтого тела.

Фармакология VAC

Ряд растений вырабатывает вещества, которые связываются с одним (типа α или β) или обоими рецепторами эстрогена (ERα и ERβ). Большинство неблагоприятных воздействий, связанных с эстрогенами, в МЖ и матке происходят через ERα. Утеротрофный анализ у крыс с удаленными яичниками рекомендован международной Организацией экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development) как тест-система для определения активности ERα [13]. Прием экстракта VAC BNO 1095 в течение 3 месяцев даже в высоких дозах не стимулировал увеличения массы матки, а также не оказывал влияния на гены, стимулируемые эстрогеном (рис. 3А, Б и В, неопубликованные данные). В более ранних исследованиях мы продемонстрировали присутствие апигенина в VAC BNO 1095, который связывается с ERβ [14]. Еще в одном исследовании [15] линолевую кислоту выделяли из экстракта VAC, который стимулировал некоторые ERα-специфические явления в клетках, экспрессирующих ERα, а недавно были выделены некоторые вещества, обладающие сродством к обоим подтипам ER [16].

В частности, положительное действие экстракта VAC при масталгии дает основания предположить, что экстракты сухих плодов могут содержать дофаминергические соединения, ингибирующие высвобождение пролактина гипофизом. Следовательно, действительно было показано, что экстракты VAC могут обладать способностью ингибирования пролактина [17–19]. Дофаминергическая активность

посредством связывания с дофаминовыми рецепторами группы DA₂ [17] была доказана несколькими экспериментальными подходами:

1. Радиорецепторные анализы

В настоящее время рецептор D₂ доступен как рекомбинантный белок. При инкубации с дофамином, меченым радиоактивными изотопами, большая часть этого меченого амина связывается с рецептором, и этот связанный радиоактивный дофамин может быть дозозависимо замещен немеченым дофамином (рис. 4). Добавление экстракта VAC BNO 1095 вместо немеченого дофамина приводило к дозозависимому замещению меченого дофамина (рис. 4), указывающему на связывание с рекомбинантным дофаминовым рецептором и, таким образом, к вытеснению радиоактивно меченого дофамина из рецептора.

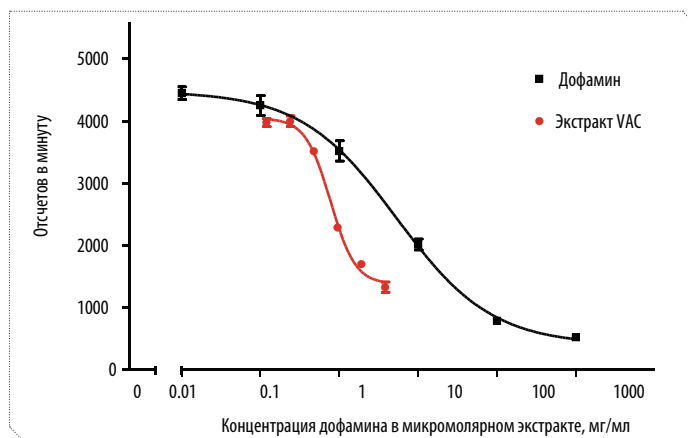


Рисунок 4. Оценка рецептора D₂

Радиоактивно меченый дофамин (DA) связывается с рекомбинантными рецепторами группы DA, и растущее количество немеченого DA вытесняет меченый радиоактивными изотопами DA. После отделения связанного DA от несвязанного это приводит к стандартной калибровочной кривой. Любое вещество, которое также вытесняет меченый радиоактивными изотопами DA, указывает на то, что оно также связывается с рецептором группы DA. Экстракт VAC BNO 1095 вытесняет меченый радиоактивными изотопами DA из рецептора группы DA, что свидетельствует о присутствии дофаминергических соединений.

2. Исследования in vitro

Клетки гипофиза крысы, содержащиеся в условиях культивирования, секретируют большое количество пролактина, который может эффективно ингибироваться дофамином и дозозависимо ингибироваться экстрактом VAC BNO 1095, используемым для коммерческого производства препаратов Мастодинон® и Циклодинон® (рис. 5). Рецепторная специфичность экстракта подтверждается тем фактом, что галоперидол, специфический антагонист дофаминовых рецепторов, нарушает ингибирующее действие дофамина, а также экстракта VAC (рис. 5).

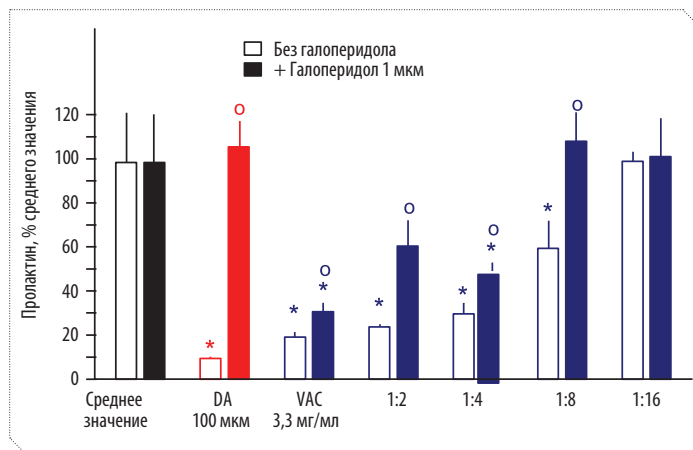


Рисунок 5. Влияние галоперидола на ингибирующее действие дофамина и экстракта VAC

Диспергированные клетки гипофиза крысы выделяют большое количество пролактина, который сильно ингибируется DA. Экстракт VAC BNO 1095 ингибирует высвобождение пролактина, что является дополнительным доказательством дофаминергической активности этого экстракта. Специфичность рецепторов группы DA, подтверждается снижением ингибирующего действия как DA, так и VAC BNO 1095 галоперидолом, блокатором рецепторов группы DA₂.

* $p < 0,05$ в сравнении со средним значением;

° $p < 0,05$ в сравнении с отсутствием галоперидола

3. Исследования in vivo

А) У крыс.

Выше уже отмечалось, что стресс является мощным стимулятором выделения гипофизарного пролактина у женщин. Крысы также реагируют на стресс значительным выделением пролактина (рис. 6). Предварительная терапия экстрактом VAC BNO 1095 перед применением эфирного стресса у крыс существенно препятствовала выделению пролактина (рис. 6).

Б) У женщин.

Кроме того, у женщин, страдающих ПММ, наблюдаются высокие супрафизиологические пролактиновые выбросы, приводящие к супрафизиологическому среднему уровню пролактина в предменструальном периоде (см. рис. 1, 2). Такой высокий уровень пролактина может быть нормализован с помощью терапии экстрактом, содержащим VAC BNO 1095, в составе препаратов Мастодинон® и Циклодинон® (Агнукастон®) (рис. 7) [19]. В этом и в другом исследовании [20] действие препарата, содержащего VAC BNO 1095, на ПММ было значительно лучше, чем эффект от плацебо (рис. 7).

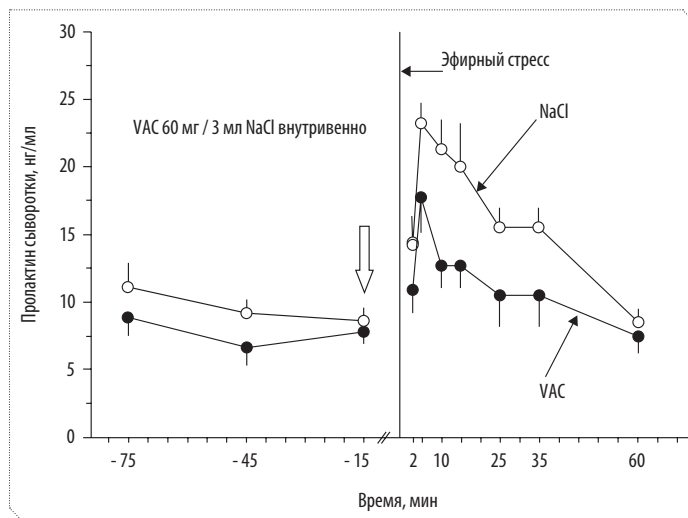


Рисунок 6. Снижение индуцированного стрессом выделения пролактина под действием экстракта VAC BNO 1095

У самок крыс реакция на стрессовый стимулятор (в данном случае эфирная нагрузка) приводит к выраженному выделению пролактина. Применение экстракта VAC BNO 1095 значительно снизило выделение пролактина, индуцированное стрессом, что стало дополнительным доказательством присутствия дофаминергических соединений в этом экстракте.

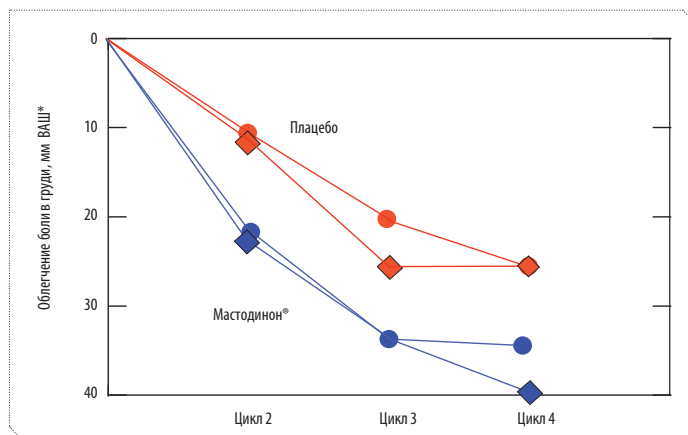


Рисунок 7. Эффективность воздействия препаратов Мастодинон®/Агнукастон® на ПММ в сравнении с плацебо

В двух исследованиях эффективность действия препаратов Мастодинон®/Агнукастон® на ПММ была значительно выше, чем у плацебо (верхняя часть) (Wuttke et al., 2003; Halaska et al., 2003).

* ВАШ – визуально-аналоговая шкала предменструального напряжения

При попытках идентифицировать дофаминергические вещества было установлено, что 2 различных экстракта VAC (одним из которых был BNO 1095) содержали ряд дитерпенов с дофаминергической активностью [18, 19]. Было показано, что помимо этих пролактин-ингибирующих веществ экстракты VAC содержат флавоноиды, которые связываются с μ - и δ -опиоидными рецепторами, и было высказано предположение, что такое соединение также может облегчить предменструальные симптомы [21].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В большинстве публикаций указано несколько различных препаратов VAC, VAC BNO 1095 присутствует в составе препаратов Мастодинон® и Циклодинон®. Исследования ПМС, а также исследования мастодинии/масталгии, ла-

тентной гиперпролактинемии и фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) приведены в таблице 2. Наиболее часто назначаемая доза составляла 40 мг/сут. сухих плодов, что эквивалентно 4,0 мг экстракта.

14 из 21 исследований ПМС были плацебо-контролируемыми, в то время как в 7 исследованиях сравнивали действие VAC с ингибитором обратного захвата серотонина антидепрессантом флуоксетином или с другими неэстрогенными растительными экстрактами либо с пиридоксином (витамин B₆) и магнием соответственно.

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Согласно нашему обзору литературы, были опубликованы результаты 21 исследования, в рамках которых исследовалось действие экстрактов VAC на ПМС (табл. 2). Во всех исследованиях, за исключением одного, отмечалось благоприятное воздействие на все симптомы, перечисленные в таблице 1.

МАСТОДИНИЯ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Как указано выше, повышенный уровень пролактина, связанный со стрессом и сном, по-видимому, ингибиру-

Таблица 2. Действие препаратов VAC в плацебо-контролируемых клинических исследованиях на ПМС, ПМДР и ПММ

Исследование*	Дизайн	Характеристика и возраст пациенток	Терапия, доза и продолжительность
Milewicz et al., 1993 [22]	Рандомизированное ПКИ	11 пациенток в группе экстракта VAC, 11 женщин с ПМС и латентной гиперпролактинемией, получавших плацебо. Средний возраст 30 лет	20 мг экстракта сухих плодов VAC (Стротан) на протяжении 3 мес
Turner et al., 1993 [21]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	600 пациенток в группе исследуемого препарата, 217 пациенток в группе плацебо на основе сои. Возраст 18–46 лет	3 x 600 мг/сутки неопределенного экстракта VAC, 3 мес
Lauritzen et al., 1997 [23]	Рандомизированное двойное слепое исследование с препаратом сравнения	46 пациенток в группе VAC, 57 женщин с ПМС, получавших терапию пиридоксином. Возраст 18–45 лет	3,5–4,2 мг экстракта сухих плодов VAC (Агнолит) в сравнении с пиридоксином, 3 цикла
Schellenberg et al., 2001 [26]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	170 женщин с ПМС. Средний возраст 36 лет	86 в группе VAC, 84 женщины с ПМС, получавших плацебо, 3 цикла
Wuttke et al., 1997 [24]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	104 пациентки с ПММ, определенной по ВАШ	66 пациентки получали терапию 40 мг сухих плодов VAC, 38 – плацебо, 3 цикла
Halaska et al., 1999 [25]	Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование	97 пациенток с ПММ, определенной по ВАШ	48 пациенток в группе сухих плодов VAC, 49 – в группе плацебо, 3 цикла
He et al., 2009 [29]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	101 женщина в группе исследуемого препарата в сравнении со 101 женщиной в группе плацебо	40 мг порошка сухих плодов (эквивалент 4 мг сухого экстракта) в сравнении с плацебо, 3 цикла
Ma et al., 2010 [31]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	31 женщина в группе исследуемого препарата в сравнении с 33 женщинами в группе плацебо	40 мг порошка сухих плодов в сравнении с плацебо во время лютеиновой фазы, 3 цикла
Kilicdag et al., 2004 [27]	Рандомизированное двойное слепое исследование, контролируемое препаратом сравнения	40 женщин с мастодинией и 40 женщин с латентной гиперпролактинемией	2 x 40 мг сухих плодов в сравнении с 2 x 2,5 мг бромокриптина ежедневно на протяжении 3 мес
Gumenyuk 2010 [45]	Рандомизированное исследование	31 пациентка с ПМС, из них 19 с ПММ	40 мг VAC (Мастодинон®), 3 мес
Pakgohar et al., 2009 [30]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	39 женщин в группе исследуемого препарата, 50 – в группе плацебо	4,3–4,8 мг сухого экстракта VAC в сравнении с плацебо
Ciotta et al., 2011 [33]	Рандомизированное двойное слепое исследование, контролируемое препаратом сравнения	31 женщина в группе исследуемого препарата в сравнении с 26 женщинами в группе флуоксетина	20 мг порошка сухих плодов в сравнении с 20–40 мг флуоксетина, 2 мес
Zamani et al., 2012 [34]	Рандомизированное двойное слепое ПКИ	62 пациентки в группе исследуемого препарата в сравнении с 66 женщинами в группе плацебо на протяжении 6 дней до ожидаемого начала менструального кровотечения	40 капель неопределенного экстракта VAC в сравнении с плацебо, 6 циклов
Schellenberg et al., 2012 [35]	Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование	4 группы женщин (3 группы исследуемого препарата в сравнении с плацебо) с ПМС, 18–45 лет	8, 20 и 30 мг сухих плодов VAC в сравнении с плацебо, 40 мг сухих плодов VAC (Мастодинон®) в сравнении с плацебо
Malykhina 2006 [28]	Рандомизированное простое слепое исследование, контролируемое препаратом сравнения	120 женщин с масталгией и латентной гиперпролактинемией, разделенных на 3 группы	2,5 мг бромокриптина, 0,25 мг Достинекса, 40 мг сухих плодов VAC (Агнукастон®) – прием всех на протяжении 3 мес
Suturina and Popova, 2010 [32]	Рандомизированное простое слепое исследование, контролируемое препаратом сравнения	2 группы по 24 женщины после тщательного комплексного профилактического гинекологического обследования	40 мг сухих плодов VAC (Циклодинон®) в сравнении с 2,5 мг бромокриптина, 2 раза в сутки, 3 мес
Tuganbekov and Oralbay, 2012 [46]	Нерандомизированное проспективное исследование	30 женщин с ФКМ с мастодинией	40 мг сухих плодов VAC (Мастодинон®), 2 мес
Ledina and Prelipskaya, 2011 [36]	Рандомизированное исследование	50 женщин с масталгией	1 группа (n = 30) с VAC, другая (n = 20) – с КОК, 2 мес
Kubista et al., 1986	Рандомизированное двойное слепое исследование в сравнении с плацебо или прогестинном	38 в группе исследуемого препарата, 38 в группе прогестина, 55 в группе плацебо	VAC 1095 (Мастодинон®) в сравнении с прогестинном или плацебо

* только плацебо-контролируемые исследования (ПКИ)
 ** 0 – отсутствие эффекта, «+» – положительное воздействие, «-» – отрицательное воздействие
 *** TRГ – тиреотропин-рилизинг гормон
 **** КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ет функцию желтого тела и уменьшает секрецию прогестерона в лютеиновой фазе менструального цикла [22], и это побудило провести клинические исследования у женщин с латентной гиперпролактинемией, страдающих ПММ (см. рис. 2). Улучшение фертильности позднее было подтверждено в ходе исследования с участием 44 пациенток с бесплодием вследствие дефектов лютеиновой фазы, терапия 40 мг препарата на основе высушенного *Vitex agnus-castus* (VAC BNO 1095) повысила как уровень прогестерона сыворотки, так и уровень эстрадиола [23,

24]. После этой терапии овуляторные циклы присутствовали у 93%, а коэффициент фертильности был восстановлен у 71,4% пациенток. Эти результаты сопоставимы с результатами, приведенными на рисунках 1 и 2, и свидетельствуют о том, что экстракты VAC действительно могут быть полезны при бесплодии. В этой же группе было продемонстрировано значительное снижение уровня пролактина в сыворотке крови при применении препарата VAC у пациенток, страдающих синдромом поликистозных яичников [24].

Критерии эффективности	Вывод и комментарии	Эффект**
ПМС. Базальный и TRГ***-стимулированный пролактин, прогестерон лютеиновой фазы	Облегчение симптомов ПМС у 9 пациенток, получавших терапию исследуемым препаратом, и только у 2 в группе плацебо	+
Менструальный дистресс-опросник Рудольфа Муса	Отсутствие значительного действия у всех пациенток, кроме одной, действие плацебо лучше, чем у исследуемого препарата, однако следует учесть чрезвычайно высокую дозу	∅
ПМС измерялся по ВАШ предменструального напряжения	Значительное «превосходное» снижение выраженности ПМС по сравнению с пиридоксином	+
20 мг экстракта VAC Ze 440	Значительное снижение выраженности всех симптомов в сравнении с плацебо (за исключением вздутия живота)	+
ВАШ мастодинии	Значительное облегчение симптомов мастодинии при приеме обоих препаратов VAC	+
ВАШ мастодинии	Значительное улучшение симптомов мастодинии при приеме VAC	+
От умеренной до тяжелой степени ПМС, показатель по шкале Диагностического и статистического руководства (4-я редакция) и шкале предменструального напряжения выше 18 баллов	Значительное улучшение в группе VAC (80%) в сравнении с плацебо (50%)	+
Показатель по шкале ПМСР 16 баллов	Значительное улучшение в группе VAC (85%) в сравнении с плацебо (56%)	+
Дискомфорт в груди по ВАШ	Оба вида терапии обладали аналогичной эффективностью. Меньше побочного действия при приеме VAC	+
ПМС, мастодиния, пролактин	Значительное снижение всех параметров	+
Диагноз ПМС поставлен врачом общей практики	Значительное улучшение в группе VAC (61%) в сравнении с плацебо (29%)	+
Критерии тяжелого ПМС согласно Диагностическому и статистическому руководству (4-я редакция)	Оба вида терапии значительно облегчали симптомы, при этом лучший результат наблюдался в группе флуоксетина	+
Отбор согласно критериям Диагностического и статистического руководства (4-я редакция)	Намного лучший эффект у всех пациенток в группе VAC в сравнении с плацебо	+
ПММ	Дозозависимое значительное снижение выраженности симптомов мастодинии	+
Масталгия и латентная гиперпролактинемия	Отсутствие боли в груди на протяжении 2 недель во всех группах. Нормализация уровня пролактина к концу исследования во всех группах	+
Опросник и пролактин сыворотки	Значительное ослабление масталгии в обеих группах, Циклодинон® облегчил симптомы у всех 16 пациенток, получавших монотерапию бромокриптином	+
Изменения в фиброзно-кистозных проявлениях, уровнях пролактина сыворотки, тиреотропного гормона и эстрадиола	Значительное уменьшение (90%) фиброзно-кистозных проявлений, мастодинии и снижение уровня пролактина	+
ВАШ	Достоверное действие обоих видов терапии VAC > КОК****	+
Мастодиния, часто с ФКМ	Снижение под действием прогестина 89%, под действием VAC – 74%, под действием плацебо – 37%	+

Как можно объяснить действие VAC на лютеиновую функцию? Постоянный высокий уровень пролактина ингибирует генератор импульсов гипоталамуса [25]. Это приводит к бесплодию, поскольку ингибируется нормальное высвобождение гонадотропина. У пациенток с латентной гиперпролактинемией генератор импульсов гонадотропин-рилизинг-гормонов гипоталамуса функционирует нормально, потому что присутствуют импульсы ЛГ нормальной высоты (рис. 1). Следовательно, мы сталкиваемся с возможностью того, что чрезмерная высота импульсов пролактина во время лютеиновой фазы (рис. 1) оказывает прямое ингибирующее действие на секрецию лютеинового прогестерона. Таким образом, можно с уверенностью заключить, что препараты VAC содержат дофаминергические вещества, нормализующие чрезмерную высоту выброса пролактина, что позволяет нормализовать секрецию лютеинового прогестерона, тем самым предотвращая лютеиновую недостаточность и способствуя повышению фертильности. Это предположение графически представлено на рисунке 8.

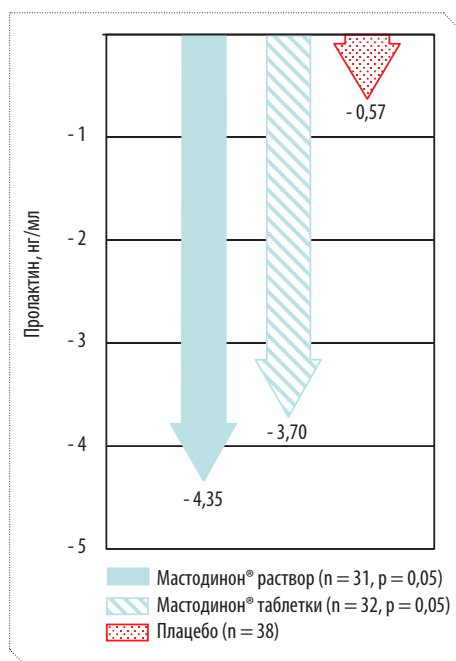


Рисунок 8. Нормализация выбросов пролактина с помощью препаратов VAC

В одном из исследований, приведенных на рис. 7 (Wuttke et al., 2003), терапия пациенток, страдающих ПММ, препаратами, содержащими VAC 1095, приводила к значительно более низкому уровню пролактина в сыворотке крови. Такой эффект не наблюдался в группе плацебо.

Другим дополнительным положительным эффектом дофаминергического действия VAC может быть демонстрация того, что дофаминовые рецепторы подтипа 1, 2, 4 и 5 экспрессируются в фолликулярных зернистых клетках и в лютеиновых клетках. Таким образом открывается возможность того, что дофаминергические соединения в VAC способствуют развитию фолликулов и лютеиновой функции [26–28].

Вопрос о связи между предменструальными симптомами, особенно ПММ, и эффективностью препаратов VAC недавно был рассмотрен van Die и соавт. [8]. Однако в этом обзоре отсутствует ряд европейских, в частности, восточноевропейских исследований. Более широкий обзор плацебо-контролируемых исследований с применением экстракта VAC приведен в таблице 2. Во всех 21, за исключением одного, хорошо проведенных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, такие эффекты были хорошо задокументированы.

Результаты исследований, не включенных в недавний обзор van Die [8], можно кратко изложить следующим образом: женщины, которые начинают противозачаточные мероприятия с помощью КОК, часто страдают от мастодинии, которая может длиться несколько месяцев. Поэтому особый интерес представляет большое исследование, в котором участвуют пациентки, страдающие мастодинией при приеме КОК [29]. В этом исследовании BNO 1095 (Мастодинон®) оказался очень эффективным для снижения болевых ощущений, вызванных КОК.

В исследовании, сравнивавшем твердые формы препаратов, эффекты лечения 40 мг препарата высушенных плодов VAC в течение 3 месяцев при ПММ, других симптомах ПМС и латентной гиперпролактинемии у 2 × 24 пациенток сравнивались с эффектами 2 × 2,5 мг бромокриптина [30]. Хотя бромокриптин был более эффективен для снижения уровня пролактина в сыворотке крови в нормальном диапазоне, препарат VAC уменьшал масталгию и симптомы ПМС более эффективно, чем синтетический агонист дофамина. В то время как небольшое число жен-

щин, получавших VAC, отмечали легкие побочные эффекты (головная боль у 8,3% пациенток, тошнота у 5,8%), такие эффекты чаще наблюдались у женщин, получавших бромокриптин (головная боль у 21%, тошнота у 15,8%, запор у 12,3%).

В большом исследовании с участием 129 женщин влияние 40 мг сухих плодов VAC на латентную гиперпролактинемия у пациенток, страдающих мастодинией, сравнивали с эффектами лечения бромокриптином или Достинексом. Латентная гиперпролактинемия успешно лечилась, то есть уровни пролактина нормализовались во всех 3-х группах лечения, что вызвало прекращение болезненных ощущений в груди. Интересно, что толщина молочных протоков уменьшилась при применении 2-х синтетических препаратов, но не при применении препарата VAC.

В другом исследовании тяжесть ПМС и предменструальной мастодинии оценивали у 31 пациентки с латентной гиперпролактинемией до и после терапии 40 мг препарата сухих плодов VAC, которая привела к значительному снижению обоих параметров [31].

Подводя итог эффективности препаратов VAC при ПМС и мастодинии, можно сказать следующее: почти все плацебо-контролируемые исследования, опубликованные до настоящего времени, сходятся во мнении, что экстракты плодов этого растения оказывают благотворное влияние на организм при ПМС, особенно при ПММ (табл. 2).

ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ МАСТОПАТИЯ

ФКМ является наиболее распространенной патологией МЖ и поражает 60–80% женщин репродуктивного возраста [32–34]. Многие женщины опасаются, что развитие фиброзных узлов и/или кист указывает на злокачественность, и существуют свидетельства того, что заболеваемость раком МЖ (РМЖ) действительно выше у женщин с ФКМ [35]. Эти фиброзно-кистозные явления повышают маммографическую плотность МЖ, которая представляет риск развития карциномы МЖ.

Этиология ФКМ не совсем ясна. Эстрогены и прогестины в сочетании с латентной гиперпролактинемией являются гормонами, которые наиболее часто считают причиной пролиферации эпителия МЖ и соединительной ткани, что приводит к кистозному расширению протоков и пролиферации соединительной ткани, вызывающим утолщения [32]. Также имеются данные о том, что у пациенток с высокой маммографической плотностью повышены уровни пролактина [36]. С другой стороны, у многих пациенток с ФКМ нормальный уровень пролактина. Возможным объяснением этого явления является мутация рецепторов пролактина, которая приводит к их гиперчувствительности [37]. Также имеются некоторые недавно описанные доказательства того, что такие мутантные рецепторы пролактина могут быть довольно активными [38]. В этих условиях ряд паракринно-активных факторов секретируется локально, что стимулирует дальнейшую пролиферацию окружающих клеток [39]. Эти аномалии часто сопровождаются повышением локального уровня продукции провоспалительных цитокинов и/или повышенной восприимчивостью рецепторов цитокинов вследствие полиморфизма генов [39], вызывая местные, часто болезненные воспалительные процессы и, следовательно, высокий локальный окислительный стресс. В каждом случае из ранних исследований следует, что дофаминергические препараты способны уменьшать как субъективно ощущаемую боль, так и объективно определяемые фиброзно-кистозные структуры. Наиболее подробная и новейшая информация о действии препаратов VAC на ФКМ с или без латентной гиперпролактинемии или мастодинии получена по результатам восточноевропейских исследований. Краткий обзор этих исследований приведен в таблице 2 и более подробно описан ниже.

В двух исследованиях рассматривались альтернативы нарушенному соотношению E_2 /прогестерона как причинному фактору развития ФКМ. В одном исследовании 90 женщин с ФКМ имели значительно более высокий уровень пролактина в сыворотке по сравнению с 20 женщинами без симптомов со стороны МЖ [40]. В этом исследовании были обнаружены различия в метаболитах E_2 у женщин с преимущественно железистыми, кистозными или фиброзными компонентами. Аналогичным образом, в другом исследовании 60 пациенток с ФКМ получали терапию препаратом Мастодинон® или плацебо [41]. У 30 пациенток препарат VAC BNO 1095 нормализовал уровень 16- α -гидроксиметаболитов и повысил уровень 2- α -гидроксипроизводных E_2 . Такое действие не наблюдалось в группе плацебо, и авторы утверждают, что это нарушение метаболизма E_2 является основной причиной развития ФКМ.

В другом исследовании 120 женщин со скрытой гиперпролактинемией и масталгией – некоторые с выделениями из сосков, некоторые без выделений – получали терапию либо 2,5 мг бромокриптина, либо 0,24 мг Достинекса, либо 40 мг препарата из высушенных плодов VAC, используемого для получения экстракта VAC BNO 1095. Наблюдалось уменьшение боли, а уровень пролактина в сыворотке снижался во всех группах. Серьезные побочные эффекты, такие как тошнота и ортостатическая дисрегуляция, наблюдались только

в группе бромокриптина. Протоки МЖ, измеренные с помощью УЗИ, сузились в группе бромокриптина и группе Достинекса, но не в группе VAC. Авторы делают вывод, что VAC BNO 1095 следует применять в качестве препарата первого выбора у пациенток с мастодинией, тогда как Достинекс следует назначать при более тяжелых формах ФКМ. Также были опубликованы данные о повышенных уровнях пролактина в сыворотке для группы женщин, страдающих ФКМ в сочетании с ПММ [40].

Также интересно, что блокада высвобождения пролактина бромокриптином препятствовала стимуляции дольчато-альвеолярной ткани у женщин с ФКМ. Это наблюдение подтверждает и углубляет более ранние отчеты, в которых также показано более высокое выделение пролактина у женщин с ФКМ в ответ на возбуждающее действие ТРГ [3].

Женщины со скрытым или выраженным гипотиреозом часто страдают от мастодинии [41–43] и часто демонстрируют симптомы гиперпролактинемии [44]. Это явление легко объяснимо: в попытке стимулировать функцию щитовидной железы гипоталамус выделяет большое количество ТРГ, который также стимулирует выделение пролактина.

СВЯЗЬ С РМЖ

Предположения о том, что пролактин может стимулировать развитие РМЖ, были высказаны более 50 лет назад, но долгое время бытовало твердое мнение, что этот эффект наблюдался только у грызунов. Действительно, у крыс высокий уровень пролактина стимулирует РМЖ. Однако в настоящее время точно установлено, что у женщин местная выработка пролактина происходит в МЖ, а матричная РНК рецептора пролактина и его белок также обнаруживаются в ткани МЖ и сверхэкспрессируются в злокачественном эпителии МЖ. И матричная РНК пролактина, и белок, по-видимому, сверхэкспрессированы и оказывают паракринное действие, которое может быть причинно связано с развитием и ростом опухолей МЖ. Кроме того, высокий уровень циркулирующего пролактина присутствует у большинства больных РМЖ и является индикатором прогрессирования опухоли. Недавно такие высокие уровни пролактина были выявлены у 2250 больных РМЖ.

В целом в настоящее время точно установлено, что пролактин действительно участвует в формировании и развитии РМЖ. Поэтому весьма вероятно, что такие виды рака могут быть предотвращены, а их прогрессирование замедлено с помощью агонистов дофамина. В частности, экстракты VAC с их слабыми побочными эффектами представляются эффективными средствами профилактики РМЖ за счет уменьшения мастодинии и ФКМ.

ВЫВОД

Несмотря на то, что большинство исследований проводили с небольшими размерами выборки и зачастую плохо определенными популяциями пациенток, рандомизированные контролируемые исследования подтверждают эффективность и переносимость экстрактов *Vitex agnus-castus* при лечении ПМС, ПМДР, ПММ и масталгии, сопровождающихся латентной гиперпролактинемией и ФКМ. В

будущих исследованиях экстрактов *Vitex agnus-castus* было бы полезно использовать четко определенные популяции пациенток и общие конечные точки.

Конфликт интересов

Оба автора являются советниками в компании «Бионорика СЕ» (Bionorica SE), Ноймаркт, Германия. □

ОБЩИЕ КОРНИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА, ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЙ МАСТОДИНИИ, ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ И БЕСПЛОДИЯ Действие экстрактов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) в виде раствора

Д. Зайдлова-Вуттке, Центр исследований эндокринологии, гормонов и ожирения, Гёттинген, Германия

В. Вуттке, Центр исследований эндокринологии, гормонов и ожирения, Гёттинген, Германия

Монахи традиционно использовали сушеные плоды витекса священного (*Vitex agnus-castus*, VAC) в качестве заменителя перца, поэтому это растение также известно под названием «монашеский перец». В течение последних 50 лет это растение используется в промышленных масштабах для лечения предменструальных симптомов, в особенности для предотвращения предменструальной мастодии (масталгии). Большинство исследований проводилось с препаратом, содержащим водно-спиртовой экстракт BNO 1095. Ряд плацебо-контролируемых исследований предоставили доказательства того, что экстракты VAC оказывают благоприятное воздействие на предменструальные боли в груди. Данное ощущение в молочных железах вызвано латентной гиперпролактинемией, которая характеризуется секреторными эпизодами выделения пролактина гипофизом в ответ на фазы стресса и глубокого сна. Латентная гиперпролактинемия также часто вызывает недостаточность желтого тела, которая является распространенной причиной бесплодия.

Хорошо известно, что высвобождение пролактина может быть снижено дофамином и дофаминергическими препаратами. Таким образом, эффективность экстрактов VAC для облегчения симптомов предменструальной мастодии, вызванной пролактином, указывает на то, что VAC может содержать дофаминергические соединения. Действительно, был идентифицирован ряд дитерпенов, которые связываются с рекомбинантными дофаминовыми рецепторами подтипа 2, присутствующими в гипофизарных лактотрофах и опосредующих ингибирующее действие дофамина и дофаминергических лекарственных препаратов на высвобождение пролактина гипофиза. Следовательно, высвобождение пролактина из диспергированных гипофизарных клеток *in vitro* и *in vivo* у крыс и женщин в постменопаузальном периоде было ингибировано VAC 1095. Плацебо-контролируемые исследования также доказали эффективность экстрактов VAC для улучшения предменструальных симптомов. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях была установлена четкая связь между уменьшением боли в молочных железах и снижением уровня пролактина в сыворотке. Кроме того, экстракты VAC также продемонстрировали высокую эффективность при применении у женщин, страдающих фиброзно-кистозной мастопатией. У многих таких женщин уровень пролактина в сыворотке также был повышен и снижался с помощью экстрактов VAC. Результаты всех исследований дали основание полагать, что экстракты VAC облегчают предменструальные симптомы, включая мастодию, предменструальное дисфорическое расстройство и латентную гиперпролактинемию. Также отмечается положительное влияние на кистозную мастопатию и бесплодие, обусловленное недостаточностью желтого тела. Нежелательные явления при применении VAC имели легкую степень выраженности и, как правило, встречались редко.

Ключевые слова: предменструальный синдром, предменструальная мастодия, фиброзно-кистозная мастопатия, экстракт витекса священного, *Vitex agnus-castus*.

СПІЛЬНЕ КОРИННЯ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ, ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЇ МАСТОДИНІЇ, ФІБРОЗНО-КИСТОЗНОЇ МАСТОПАТІЇ Й БЕЗПЛОДДЯ Дія екстрактів витексу священного (*Vitex agnus-castus*) у вигляді розчину

Д. Зайдлова-Вуттке, Центр досліджень ендокринології, гормонів та ожиріння, Геттінген, Німеччина

В. Вуттке, Центр досліджень ендокринології, гормонів та ожиріння, Геттінген, Німеччина

Ченці традиційно використовували сушені плоди витексу священного (*Vitex agnus-castus*, VAC) як замітник перцю, тому ця рослина також відома під назвою «черничий перець». Протягом останніх 50 років ця рослина використовується в промислових обсягах для лікування передменструальних симптомів, особливо для запобігання передменструальній мастодії (масталгії). Більшість досліджень проводилися з препаратом, що містить водно-спиртовий екстракт BNO 1095. Низка плацебо-контрольованих досліджень надала докази того, що екстракти VAC сприятливо впливають на передменструальний біль у грудях. Дане відчуття в молочних залозах викликає латентною гіперпролактинемією, яка характеризується секреторними епізодами виділення пролактину гіпофізом у відповідь на фази стресу і глибокого сну. Латентна гіперпролактинемія також часто викликає недостатність жовтого тіла, яка є поширеною причиною безпліддя.

Добре відомо, що вивільнення пролактину може бути знижено дофаміном і дофамінергічними препаратами. Таким чином, ефективність екстрактів VAC для полегшення симптомів передменструальної мастодії, викликаній пролактином, вказує на те, що VAC може містити дофамінергічні з'єднання. Дійсно, була ідентифікована низка дитерпенів, що зв'язуються з рекомбінантними дофаміновими рецепторами підтипу 2, які присутні в гіпофізарних лактотрофах і опосередковують інгібуючу дію дофаміну і дофамінергічних лікарських препаратів на вивільнення пролактину гіпофіза. Відтак, вивільнення пролактину з диспергованих гіпофізарних клітин *in vitro* та *in vivo* у самок пацюків і жінок в постменопаузальному періоді було інгібовано VAC 1095. Плацебо-контрольовані дослідження також довели ефективність екстрактів VAC для поліпшення передменструальних симптомів. У декількох плацебо-контрольованих дослідженнях був установлений чіткий зв'язок між зменшенням болю в молочних залозах і зниженням рівня пролактину в сироватці. Крім того, екстракти VAC також продемонстрували високу ефективність при застосуванні в жінок, які страждають на фіброзно-кистозну мастопатию. В багатьох таких жінок рівень пролактину в сироватці також був підвищений і знижувався за допомогою екстрактів VAC.

Результати всіх досліджень дали підставу вважати, що екстракти VAC полегшують передменструальні симптоми, включаючи мастодию, передменструальний дисфоричний розлад і латентну гіперпролактинемію. Також відзначається позитивний вплив на кистозну мастопатию і безпліддя, обумовлене недостатністю жовтого тіла.

Небажані явища при застосуванні VAC мали легкий ступінь вираженості та зазвичай траплялися рідко.

Ключові слова: передменструальний синдром, передменструальна мастодія, фіброзно-кистозна мастопатія, екстракт витексу священного, *Vitex agnus-castus*.

THE PREMENSTRUAL SYNDROME, PREMENSTRUAL MASTODYNIA, FIBROCYSTIC MASTOPATHY AND INFERTILITY HAVE OFTEN COMMON ROOTS Effects of extracts of chasteberry (*Vitex agnus-castus*) as a solution

D. Seidlova-Wuttke, Hormone and Obesity Center, Göttingen, Germany

W. Wuttke, Hormone and Obesity Center, Göttingen, Germany

The dried fruits of the chaste tree *Vitex agnus-castus* (VAC) were traditionally used by monks as a substitute for pepper and was therefore also called Monk's pepper. For the last 50 years it is commercially provided for the treatment of premenstrual symptoms, particularly to prevent premenstrual mastodynia (mastalgia). Most studies were performed with the preparation containing an aqueous/ethanolic extract BNO 1095. A number of placebo controlled studies gave proof that extracts of VAC had beneficial effects on premenstrual breast pain. This breast sensation is induced by latent hyperprolactinemia which is characterized by secretory episodes of prolactin release by the pituitary in response to stress and deep sleep phases. This latent hyperprolactinemia induces also often a corpus luteum insufficiency which is a common reason for infertility.

It is well accepted that prolactin release can be reduced by dopamine and dopaminergic drugs. The efficacy of VAC extracts to ameliorate prolactin induced premenstrual mastodynia was therefore suggestive that VAC may contain dopaminergic compounds. Indeed, a number of diterpenes were identified that bound to recombinant Dopamine receptors of the 2 subtype which are present in pituitary lactotropes and which mediate the inhibitory effects of dopamine and dopaminergic drugs on pituitary prolactin release. Consequently, prolactin release *in vitro* from dispersed pituitary cells and *in vivo* in rats and postmenopausal women was inhibited by VAC 1095. Placebo controlled studies proved also the efficacy of VAC extracts to ameliorate premenstrual symptoms. In several placebo-controlled studies a clear relation between reduction of breast pain and reduction of serum prolactin levels could be established. In addition VAC extracts was also highly effective in women suffering from fibrocystic mastopathy. In many of these women serum prolactin levels were also elevated and reduced by VAC extracts.

The results from all trials suggested that VAC extracts ameliorated premenstrual symptoms including mastodynia, premenstrual dysphoric disorder and latent hyperprolactinemia. Cystic mastopathy and sterility due to corpus luteum insufficiencies were also beneficially influenced.

Adverse events with VAC were mild and generally infrequent.

Keywords: premenstrual syndrome, premenstrual mastodynia, fibrocystic mastopathy, extracts of chasteberry, *Vitex agnus-castus*.