M.D. van Die, H.G. Burger, H.J. Teede, K.M. Bone, Австралия

Экстракты Vitex agnus castus при женских репродуктивных расстройствах: систематический обзор клинических исследований

Vitex agnus castus L., также известный как Авраамово дерево, прутняк обыкновенный и витекс священный, – популярное растительное лекарственное средство, используемое при разнообразных расстройствах женской репродуктивной сферы, включая предменструальный синдром (ПМС) и ассоциированную циклическую масталгию, предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), нарушения лактации, низкую фертильность и симптомы, связанные с менопаузой (Christie S., Walker A.F., 1997).

ПМС отмечается у 40% женщин (Singh B.B. et al., 1998; Winer S.A., Rapkin A.J., 2006), и еще 3-8% (по данным некоторых авторов – 13-18%) пациенток имеют критерии для установления диагноза более тяжелого расстройства – ПМДР (Halbreich U. et al., 2003; Frackiewicz E.J., Shiovitz T.M. et al., 2001). Циклические симптомы со стороны грудной железы испытывают около 70% женщин, при этом у 22% пациенток наблюдается умеренный или значительно выраженный дискомфорт, классифицируемый как циклическая масталгия (Ader D.N. et al., 2001). Все вышеуказанные расстройства могут быть достаточно тяжелыми и существенно нарушать повседневную активность женщин. Традиционные средства, такие как гормонотерапия и синтетические антидепрессанты, для многих женщин не являются оптимальным методом лечения. В то же время пациентки все чаще предпочитают фитопрепараты для коррекции вышеуказанных и других нарушений репродуктивной сферы.

Несмотря на то что отмеченные патологии имеют различную патофизиологию, для многих из них общим патофизиологическим звеном является повышение уровня пролактина, которое может обусловливать развитие предменструальных симптомов и нарушений лактации. На сегодня получены данные о том, что предменструальные симптомы могут сопровождаться латентной гиперпролактинемией (ЛГП) (Halbreich U. et al., 1976; Muhlenstedt D. et al., 1978), при этом уровни пролактина могут повышаться в ответ на стрессовые ситуации (Dietrich M. et al., 1988; Wuttke W. et al., 1995). Повышенные концентрации пролактина, в свою очередь, могут подавлять развитие желтого тела и таким образом опосредованно снижать секрецию прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла (Yen S., 1999). ЛГП ассоциируется с предменструальной масталгией, доброкачественными кистами грудной железы и бесплодием (Halbreich U. et al., 1976; Wuttke W. et al., 2003; Wuttke W., 2008).

Экстракт Vitex agnus castus может влиять на вышеуказанные патологические состояния, проявляя дофаминергическую активность путем связывания с рецепторами дофамина 2 типа (D2) (Wuttke W., 2008), что приводит к ингибированию пролактина. В фитохимических исследованиях было установлено, что Vitex agnus castus содержит дофаминергические соединения, принадлежащие к классу дитерпенов, а также эссенциальное масло, флавоноиды и иридоидные гликозиды. Высушенные плоды этого растения являются наиболее часто используемой лекарственной формой и имеют перечный вкус. В настоящее время Vitex agnus castus доступен в разнообразных фармацевтических формах, включая настойки, жидкие экстракты, таблетки, гомеопатические препараты и др., и широко применяется в Европе, США, Австралии и других странах.

Цель настоящей работы – идентифицировать и систематически проанализировать все имеющиеся на сегодня данные рандомизированных контролированных исследований (РКИ), в которых оценивалась эффективность Vitex agnus castus при вышеуказанных женских репродуктивных расстройствах.

Методы

В базах данных Medline, PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, CINAHL, Ovid, Google scholar и Web of Science с использованием соответствующих ключевых слов проведен поиск РКИ, опубликованных до 2012 г. Кроме того, релевантные работы идентифицировали с помощью функции PubMed «related articles» («связанные статьи»), а также путем ручного поиска по спискам литературы журналов и монографий. По возможности связывались с авторами для детализации результатов (если последние не сообщались в виде средних значений и стандартных отклонений).

В систематический анализ включали все рандомизированные контролированные исследования (в т.ч. с перекрестным дизайном), в которых экстракт Vitex agnus castus сравнивался с другим активным препаратом или плацебо. По языку публикации поиск не ограничивали.

Результаты

Всего было найдено 106 исследований, из которых 14 были рандомизированными контролированными и соответствовали критериям включения. Однако 2 исследования основывались на данных, использовавшихся в других работах. В итоге в анализ включили 12 РКИ, из них в 8 исследованиях экстракт Vitex agnus castus изучался у женщин с ПМС, в 2 – при ПМДР и также в 2 РКИ – у пациенток с ЛГП. В большинстве исследований женщины были в раннем перименопаузальном возрасте (максимальный возраст – 46 лет); в одно исследование включали пациенток начиная с возраста 18 лет и еще 1 РКИ – «женщин детородного возраста». Средний возраст пациенток варьировал от 29 до 37 лет.

Торговые наименования препаратов Vitex были указаны в 9 исследованиях, при этом чаще всего применялся специальный стандартизированный по содержанию циклических дитерпенов фитониринговый экстракт VAC BNO 1095 (Мастодинон®, Циклодинон® Bionorica SE).

Несмотря на гетерогенность исследований, в целом полученные результаты были схожими. В лечении как соматических, так и психических симптомов ПМС данный экстракт Vitex значительно превосходил плацебо в 5 из 6 исследований, описанных как плацебо-контролированные. Вследствие гетерогенности патологических расстройств, препаратов сравнения, конечных точек и наличия других факторов метаанализ можно было провести только по двум исследованиям. Результаты метаанализа показали, что экстракт Vitex agnus castus BNO 1095 значительно превосходил плацебо по шкале предменструального синдрома (PMTS), дневнику предменструального синдрома (PMSD) (He Z. et al., 2009) и рейтинговой шкале повседневных симптомов Пэнна – DSR (Pakgohar M. et al., 2009) (рис.).

ПМС: Vitex vs плацебо

В плацебо-контролированных исследованиях экстракт Vitex agnus castus был эффективнее плацебо. В частности, в многоцентровом исследовании с участием 208 женщин стандартизированный экстракт Vitex agnus castus VAC BNO 1095 (препарат Мастодинон®, Циклодинон® Bionorica SE) достоверно превосходил плацебо на протяжении трех циклов по общим симптомам ПМС, оцениваемым по шкалам PMTS ($p<0,001$) и PMSD ($p<0,05$), а также по частоте клинической эффективности ($p<0,001$) (He Z. et al., 2009). В других исследованиях экстракт Vitex agnus castus уменьшал симптомы ПМС, оцениваемые по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), во всех доменах (раздражительность, изменения настроения, гнев, припухлость грудных желез, головная боль), кроме вздутия живота (Schellenberg R., 2001).

ПМС: Vitex vs другой активный препарат

В исследовании с участием 127 женщин Vitex agnus castus, применяемый в течение 3 циклов, по эффективности не уступал пиридоксину (витамин B_6, 200 мг/сут): общее уменьшение симптомов по шкале PMTS составило 47,4 и 48% соответственно; 5 пациенток, получавших экстракт Vitex, забеременели (Lauritzen C. et al., 1997). В другом РКИ, в котором 124 женщины на протяжении 3 циклов принимали сульфат магния (300 мг/сут) или экстракт Vitex agnus castus (40 мг/сут), последний превосходил препарат сравнения по уменьшению боли в спине, менструальной боли, припухлости грудных желез, головной боли, астении, раздражительности и улучшению сна (во всех случаях $p<0,001$) (Di Pierro F. et al., 2009). После 2-месячного периода «вымывания» когда симптомы ПМС вернулись к исходным уровням, экстракт Vitex agnus castus был назначен 21 женщине еще на 3 мес, но только в последние 7 дней лютеиновой фазы; при этом он был эффективнее, чем отсутствие лечения (n=21), во всех временных точках.

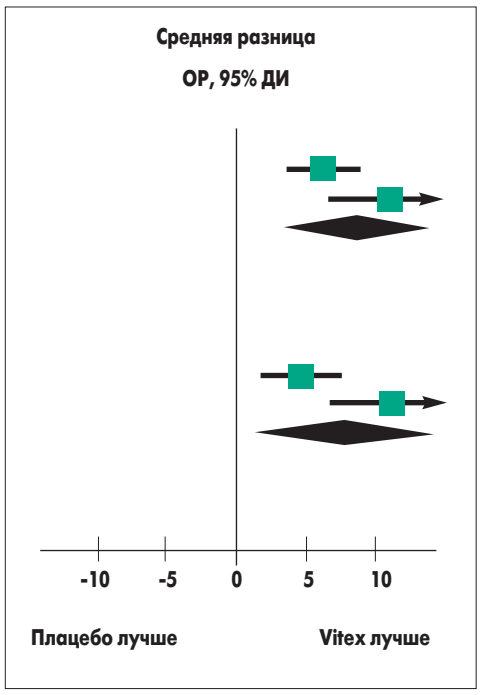

Рис. Эффективность экстракта Vitex agnus castus по сравнению с плацебо: общая оценка симптомов ПМС (метаанализ двух исследований)

ПМДР: Vitex vs флуоксетин

В исследовании продолжительностью 8 нед клиническое улучшение наблюдалось у 57,9% женщин, получавших данный экстракт Vitex agnus castus, и у 68,4% пациенток, которым был назначен флуоксетин 20-40 мг/сут. Ответ 50% и выше наблюдался по 5 доменам в группе фитопрепарата (раздражительность, болезненность грудных желез, набухание грудных желез, болезненная тяга к еде, спазмы) и по 7 доменам в группе флуоксетина (депрессия, раздражительность, бессонница, нервное напряжение, чувство утраты контроля, болезненность грудных желез, боли). Был сделан вывод, что флуоксетин может быть более эффективным относительно психических симптомов, а экстракт Vitex agnus castus – в отношении соматических проявлений ПМДР (Atmaca M. et al., 2003).

Латентная гиперпролактинемия

В исследовании с участием 52 женщин экстракт Vitex agnus castus назначался в вечернее время на пустой желудок в течение 3 мес (Milewicz A. et al., 1993). По сравнению с плацебо в группе активной терапии значительно снижалась концентрация пролактина, стимулированная тиреотропин-рилизинг-гормоном ($p<0,001$), нормализовались лютеиновая фаза (удлинение на 5 дней; $p<0,001$) и уровни прогестерона в середине лютеиновой фазы ($p<0,001$), а также значительно повышались уровни β-эстрадиола. В другом исследовании длительностью 3 мес экстракт Vitex agnus castus (препарат Мастодинон®, Циклодинон® Bionorica SE) сравнивался с бромокриптином (препарат Парлодел®, Novartis) у 40 женщин с легкой гиперпролактинемией и у 40 пациенток с циклической масталгией (Kiliocdag E.B. et al., 2004). В обеих группах наблюдалось достоверное снижение концентраций пролактина ($p<0,0001$) без статистических различий между группами. Масталгия, оцениваемая по ВАШ, также значительно уменьшилась в обеих группах ($p<0,0001$); разница между группами отсутствовала. Две женщины, получавшие Мастодинон®, забеременели.

Побочные эффекты

Побочные эффекты, связанные с приемом экстракта Vitex agnus castus, были легкими и встречались не чаще, чем при использовании плацебо, сульфата магния или пиридоксина. По сравнению с флуоксетином и бромокриптином побочные эффекты экстракта Vitex agnus castus были значительно менее тяжелыми.

Методологическое качество

Риск систематической ошибки в соответствии с Кокрановскими критериями был преимущественно низким или неясным. В целом методологическое качество включенных в обзор РКИ варьировало от среднего до высокого уровня.

Обсуждение

В настоящей работе впервые осуществлен систематический анализ рандомизированных контролированных исследований экстракта Vitex agnus castus при всех известных расстройствах репродуктивной сферы у женщин. Несмотря на большое количество исследований, изучавших Vitex agnus castus, рандомизированные контролированные исследования проводились только при предменструальном синдроме и связанных с ним нарушениях, предменструальном дисфорическом расстройстве, латентной гиперпролактинемии и циклической масталгии. Из 106 идентифицированных исследований в обзор включили 12 РКИ. При ПМС все исследования, за исключением одного с низким методологическим качеством, показали, что экстракт Vitex agnus castus достоверно превосходит плацебо, пиридоксин (витамин B_6) и сульфат магния в облегчении симптомов ПМС в целом, а также его соматических и психических составляющих. При ПМДР экстракт Vitex agnus castus обеспечивал клинический эффект и ассоциировался с меньшей частотой побочных эффектов по сравнению с флуоксетином. При нарушении поздней лютеиновой фазы вследствие ЛГП в одном РКИ экстракт Vitex agnus castus превосходил плацебо, а в другом по эффективности соответствовал бромокриптину, но значительно лучше переносился и ассоциировался с лучшей приверженностью пациенток к лечению. Влияние экстракта Vitex agnus castus на циклическую масталгию было сравнимым с таковым бромокриптина.

В целом профиль безопасности экстракта Vitex agnus castus можно расценить как исключительно благоприятный, побочные эффекты были легкими и встречались нечасто.

Методологическое качество исследований, включенных в обзор, варьировало от низкого до очень высокого, в большинстве исследований оно было высоким.

Полученные результаты согласуются с данными систематического обзора рандомизированных контролированных исследований фитотерапевтических агентов, включая экстракт Vitex agnus castus, при ПМС (Dante G., Facchinetti F., 2011), а также обзора рандомизированных и нерандомизированных исследований Vitex agnus castus и поликомпонентных препаратов, содержащих Vitex, в лечении масталгии (Carmichael A.R., 2008). Следует отметить, что настоящий систематический обзор включил большее количество исследований, в которых изучались монопрепараты экстракта Vitex agnus castus, и не ограничивался по языку публикации. Сильными сторонами настоящего обзора также являются оценка риска систематической ошибки и проведение метаанализа. Хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности экстрактов Vitex agnus castus согласуются с данными более раннего систематического обзора побочных эффектов, ассоциированных с экстрактами Vitex (Daniele C. et al., 2005).

Имеющиеся на сегодня данные относительно фармакологии Vitex agnus castus свидетельствуют о том, что экстракт этого растения обладает дофаминергической активностью посредством связывания с D2-рецепторами дофамина, в результате чего происходит ингибирование пролактина (Wuttke W. et al., 2003). При изучении связывания с дофаминовыми рецепторами полосатого тела было установлено, что витекс содержит несколько действующих веществ, которые связываются с D2-рецепторами. Влияние Vitex agnus castus на секрецию гипофизарных гормонов было селективным, поскольку базальное и ГнРГ-стимулированное высвобождение гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) не изменялось (Jarry H. et al., 1994). В экспериментальном исследовании экстракт Vitex agnus castus значительно уменьшал стресс-индуцированное высвобождение пролактина (Wuttke W. et al., 1995). Кроме того, витекс дозозависимо повышает секрецию мелатонина (Dericks-Tan J.S.E. et al., 2003), что объясняет его благоприятное влияние на симптомы нарушения сна, ассоциированные с женскими репродуктивными циклами и менопаузой (Van Die M. et al., 2009; Diaz B.L., Llaneza P.C., 2008). Изофлавоны Vitex agnus castus, в частности апигенин, также продемонстрировали способность связываться с бета-рецепторами эстрогенов in vitro; клиническая значимость этого наблюдения пока не установлена (Jarry H. et al., 2003). Но известно, что β-эстрогеновые рецепторы в отличие от α-рецепторов реализуют антипролиферативный эффект.

Выводы

Результаты проведенных на сегодня рандомизированных контролированных исследований свидетельствуют об эффективности экстракта Vitex agnus castus в лечении предменструального синдрома, предменструального дисфорического расстройства и латентной гиперпролактинемии.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. Vitex agnus castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. Planta Med. 2013 May; 79 (7): 562-75.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***