

Значение прутняка обыкновенного в гинекологической эндокринологии

Экстракт сушеных плодов прутняка обыкновенного (*Vitex agnus castus*) содержит субстанции, оказывающие дофаминергическое влияние (подавляющие секрецию пролактина гипофизом). Возникновению предменструальной мастодинии, а также, как было показано в недавних исследованиях, фиброзно-кистозной мастопатии способствует повышенный уровень пролактина. Таким образом, подобные симптомы со стороны молочной железы возникают у пациенток, у которых в условиях стресса или в фазе медленного сна наблюдается избыточная секреция пролактина. Так называемая латентная гиперпролактинемия может привести к недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и вследствие этого – к бесплодию. Экстракт прутняка оказывает положительное воздействие на указанные нарушения, а также может повышать фертильность.

В гинекологической эндокринологии широко применяются два растения, для препаратов на основе которых были проведены двойные слепые плацебо контролируемые исследования, подтвердившие их соответствие критериям доказательной медицины. Клопогон кистевидный (*Cimicifuga racemosa*) успешно используется для лечения климактерических нарушений. Экстракт из плодов прутняка обыкновенного был рекомендован Комиссией Е (независимой экспертной комиссией по растительным лекарственным средствам, уполномоченной давать рекомендации Федеральному институту лекарственных средств и медицинской продукции Германии относительно регистрации соответствующих препаратов. — Прим. пер.) для лечения временных нарушений менструального цикла, а также с целью купирования симптомов предменструального синдрома, включая предменструальную мастодинию. Эти рекомендации также подкрепляются данными плацебо контролируемых исследований. В последнее время приводится все больше аргументов в пользу возможного положительного воздействия экстракта прутняка обыкновенного при женском бесплодии.

Прутняк обыкновенный произрастает в умеренных широтах Европы, его плоды по внешнему виду и вкусу похожи на плоды перца, поэтому в Средневековье монахи использовали молотые плоды прутняка в пищу вместо этой специи (отсюда немецкое название растения — «монашій перец»). Средневековый источник приписывает прутняку способность подавлять либидо, что объясняет еще одно его немецкое название — «дерево целомудрия».

Неоднократно исследованные препараты

Наиболее обширную доказательную базу среди лекарственных средств на основе прутняка обыкновенного имеют Мастодион® и Циклодинон®/Агнукастон®. В препарате Мастодион® экстракт прутняка содержится в виде первичной настойки наряду с другими растительными экстрактами, использованными в гомеопатических дозах, в то время как в состав Циклодинона/Агнукастона входит только водно-спиртовой экстракт прутняка обыкновенного. Дневная доза большинства препаратов на основе прутняка соответствует примерно 4 мг сухого экстракта плодов.

Предменструальная мастодиния

Известно, что экстракт прутняка обыкновенного успешно используется для смягчения предменструальной мастодинии. При указанной патологии, по всей вероятности, доминирующую роль играет пролактин. У многих женщин

с подобными симптомами наблюдается так называемая латентная гиперпролактинемия. Этот гормон синтезируется в повышенных концентрациях в условиях хронического стресса. У некоторых женщин избыток пролактина, вырабатываемого под влиянием стресса, и его уровень в крови настолько велики, что иногда у этих пациенток ошибочно диагностируют пролактиному. Латентная гиперпролактинемия нередко сопровождается избыточной секрецией пролактина в фазе медленного сна. Почти у всех людей стресс, испытываемый при заборе крови из вены для исследования, приводит к повышенной секреции пролактина.

У женщин с латентной гиперпролактинемией секреция пролактина, обусловленная стрессом или медленной фазой сна, особенно выражена в предменструальный период, поэтому уровень гормона на исходе лютеиновой фазы остается стабильно повышенным (рис. 2а).

Продолжительная и выраженная гиперпролактинемия на исходе лютеиновой фазы приводит к пролиферативным изменениям ткани молочной железы, что так же, как и на ранней стадии беременности, вызывает мастодинию. Таким образом, причиной часто наблюдаемой предменструальной мастодинии является латентная гиперпролактинемия.

Недостаточность лютеиновой фазы

У значительного количества пациенток, у которых при планировании беременности было констатировано бесплодие, наблюдалась НЛФ. Данные о частоте указанного нарушения в литературе существенно разнятся: в соответствии с различными источниками НЛФ наблюдается у 3–25% женщин. Около 20% всех случаев бесплодия могут быть обусловлены НЛФ. Случаи замершей беременности на ранних сроках также связывают с низкой секрецией



прогестерона вследствие недостаточности желтого тела. Многие пациентки с бесплодием предъявляют жалобы на тяжелые симптомы в предменструальный период, в частности на предменструальную мастодинию. Это позволило предположить наличие возможной связи между латентной гиперпролактинемией и НЛФ. Таким образом, латентная гиперпролактинемия может выступать причиной НЛФ и вызванного ею бесплодия. Секреция пролактина контролируется дофаминергическими нейронами гипоталамуса. В опытах на животных было показано, что в условиях стресса сокращение секреции дофамина гипоталамусом является причиной избыточной синтеза пролактина. Удалось продемонстрировать, что применение синтетических агонистов дофамина приводит к снижению уровня пролактина и смягчению предменструальной симптоматики, поэтому вещества с дофаминергическим действием оказывают положительное влияние в случае НЛФ.

Средства на основе прутняка обыкновенного применяются для терапии предменструальной мастодинии. Эти препараты представляют собой водно-спиртовые экстракты из зрелых плодов прутняка обыкновенного; они были подробно изучены в ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований и опытов на животных. В ряде исследований было показано, что прутняк обыкновенный оказывает дофаминергическое влияние.

Дофаминергические механизмы действия

Клетки гипофиза в условиях изолированной клеточной культуры осуществляют избыточную секрецию пролактина, поскольку в таких условиях отсутствует ингибирующее влияние дофамина (рис. 1). Если в культуру добавляется дофамин, секреция пролактина значительно снижается. Подавление секреции пролактина опосредуется через дофаминовые рецепторы 2 типа (D_2 -рецепторы). Если в клеточную культуру добавляется галоперидол (конкурентный блокатор D_2 -рецепторов), подавляющее действие дофамина полностью устраняется. Добавление экстракта прутняка обыкновенного, применяемого для изготовления Циклодинона/Агнукастона, угнетает секрецию пролактина *in vitro* в зависимости от дозы. Этот эффект также устраняется применением галоперидола (рис. 1). Изложенные факты доказывают, что экстракт прутняка обыкновенного ингибирует секрецию пролактина через D_2 -рецепторы.

Продолжение на стр. 4.

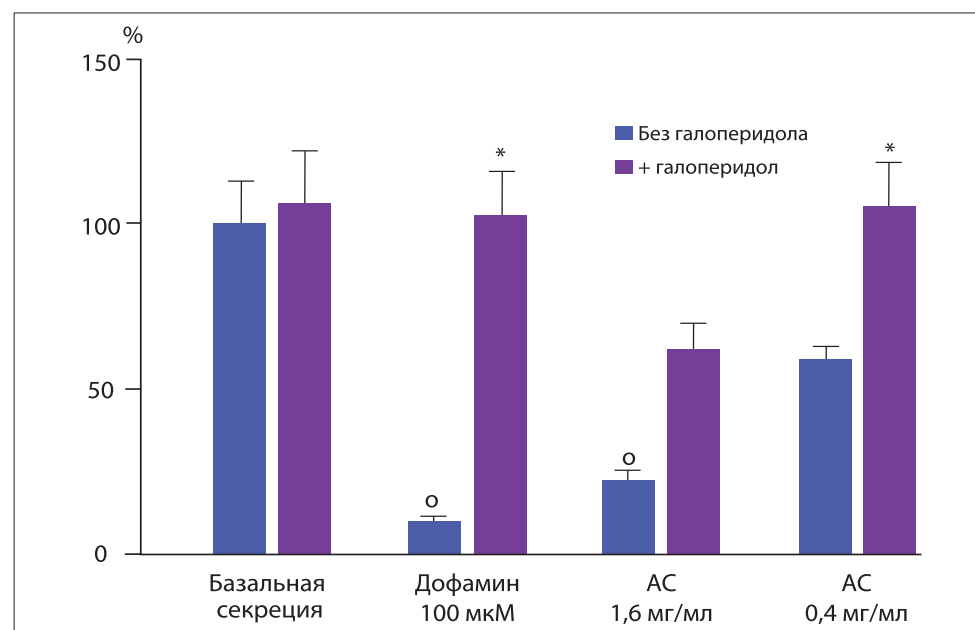


Рис. 1. У культивированных клеток гипофиза наблюдается высокая базальная секреция пролактина (здесь взята за 100%). Значительное подавляющее воздействие оказывает на нее дофамин, однако этот эффект нейтрализуется применением антагониста дофаминовых рецепторов 2 типа (галоперидола). Препарат на основе прутняка обыкновенного (АС) в двух разных концентрациях также подавляет секрецию пролактина, причем и этот эффект также нивелируется применением галоперидола

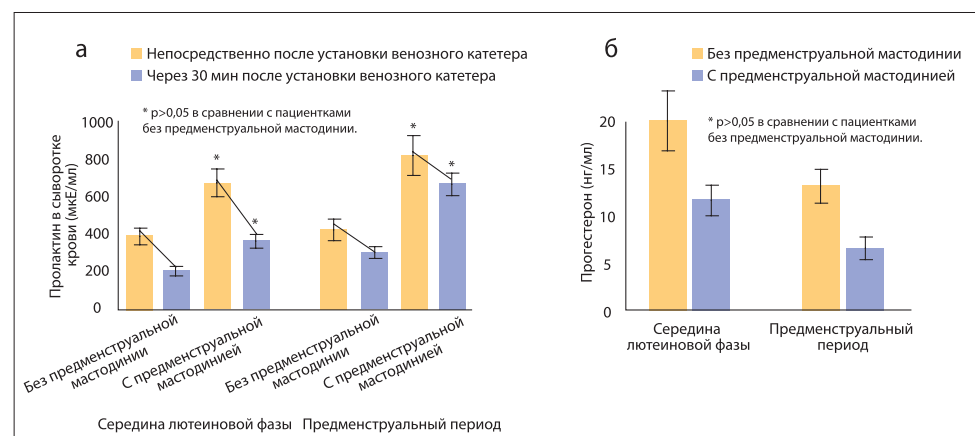


Рис. 2. У 20 женщин с предменструальной мастодинией секреция пролактина, обусловленная стрессом (установкой венозного катетера), как в середине лютеиновой фазы, так и в предменструальный период была значительно выше, чем у 20 женщин без предменструальной мастодинии. Таким образом, в среднем имел место патологический показатель (>500 мкЕ/мл) (а). Уровень прогестерона в сыворотке крови у женщин с предменструальной мастодинией в течение всей лютеиновой фазы был значительно ниже, чем у женщин без данной патологии (б)

Значение прутняка обыкновенного в гинекологической эндокринологии

Продолжение. Начало на стр. 3.

В рамках этой модели из прутняка обыкновенного был выделен ряд дофаминергических веществ в чистом виде. Все указанные соединения, которые до сих пор удалось получить из прутняка обыкновенного, относятся к дитерпенам.

Способность прутняка обыкновенного уменьшать секрецию пролактина удалось доказать и в опытах на животных: у крыс секреция пролактина, вызванная стрессом, была значительно снижена.

У большинства женщин с предменструальной мастодинией и НЛФ имеет место гиперсекреция пролактина, спровоцированная стрессом (рис. 2а).

Латентная гиперпролактинемия

Пациентки с предменструальной мастодинией имеют уровень пролактина, значительно превышающий аналогичный показатель у пациенток, у которых такая симптоматика не наблюдалась. Предположительно это обусловлено стрессом. В течение 30 мин после установки венозного катетера уровень пролактина снижается, однако, особенно на исходе лютеиновой фазы, продолжает быть выше нормальных значений, составляющих не более 500 мкЕ/мл. У пациенток с мастодинией в большинстве случаев наблюдалась НЛФ. Концентрация прогестерона в сыворотке крови в течение всей лютеиновой фазы была значительно ниже, чем в группе контроля, куда вошли женщины, не страдающие мастодинией (рис. 2б). Из этого может быть сделан вывод о том, что латентная гиперпролактинемия неизвестным пока образом оказывает негативное влияние на функцию желтого тела.

В одном из недавних исследований 44 женщины (средний возраст – $28 \pm 2,1$ года) с бесплодием неясной этиологии получали медикаментозную терапию препаратом Циклодинон®/Агнукастон®. До и после 6-месячного лечения производился мониторинг уровней пролактина, прогестерона и эстрадиола. У 30 участниц сывороточное значение пролактина соответствовало норме (не выше 500 мкЕ/мл), в то время как у 14 наблюдалось значительное превышение этого параметра (рис. 3). Концентрация прогестерона в крови у 30 женщин с показателями пролактина в пределах нормы до и после терапии также не выходила из диапазона нормальных параметров; значительных отличий между пациентками по этому критерию выявлено не было; у 14 женщин с латентной гиперпролактинемией наблюдалось значительное повышение уровней гормонов (табл.).

Существуют указания на то, что при терапии препаратами прутняка обыкновенного удается оказать значимое положительное влияние на олигоменорею, а также нормализовать пониженную секрецию прогестерона в лютеиновую фазу у женщин с латентной гиперпролактинемией. В связи с этим можно рассчитывать на то, что у таких пациенток при приеме лекарственных средств на основе прутняка обыкновенного показатель фертильности будет улучшен.

Сравнительные исследования

В тройном исследовании, проведенном ранее, изучалось влияние препарата Мастодинон® на предменструальную мастодинию в сравнении с эффектами плацебо и гестагена (линестренола). У 74,5% пациенток, получавших Мастодинон®, наблюдалось значительное улучшение в отношении выраженности болевого синдрома. При приеме гестагена тот же эффект был достигнут у 82,1% женщин, на фоне терапии плацебо – у 36,8%. Аналогичные результаты продемонстрировало исследование, в котором изучали экстракт прутняка обыкновенного в повышенной дозировке.

В ходе двух двойных слепых плацебо контролируемых клинических исследований удалось со статистической достоверностью подтвердить терапевтический эффект лекарственного средства Мастодинон® в лечении предменструальной мастодинии (рис. 4). При приеме плацебо было констатировано незначительное снижение параметров по шкале симптомов мастодинии, в то время как прием фитопрепарата продемонстрировал более ощутимые результаты. Дополнительно было показано, что сокращение интенсивности предменструальной мастодинии сопровождалось значительным снижением уровня пролактина в сыворотке крови (на 20-30% в сравнении с исходными значениями). В рамках обоих исследований частота, структура распределения и интенсивность побочных эффектов при приеме препарата соответствовали аналогичным показателям в группах плацебо.

В отношении купирования симптомов предменструального синдрома существует ряд опубликованных исследований. В ходе одного из них было выявлено, что показатель по шкале предменструальных симптомов был существенно и клинически значимо снижен благодаря 3-месячной терапии препаратом Циклодинон®/Агнукастон®. Нежелательные эффекты от приема лекарственного средства, вероятно, связанные с проводимой терапией, были выявлены только у 4 пациенток из 121.

Таблица. Изменение уровня гормонов у 14 женщин с латентной гиперпролактинемией на фоне 6-месячной терапии препаратом Циклодинон®/Агнукастон®

	До лечения	После лечения
Пролактин (мкЕ/мл)	618	522*
ФСГ (мкЕ/мл)	7,2	6,1
ЛГ (мкЕ/мл)	6,8	6,1
Эстрадиол (пг/мл)	30,5	43,5*
Прогестерон (нг/мл)	12,3	17,1*

* $p < 0,001$.

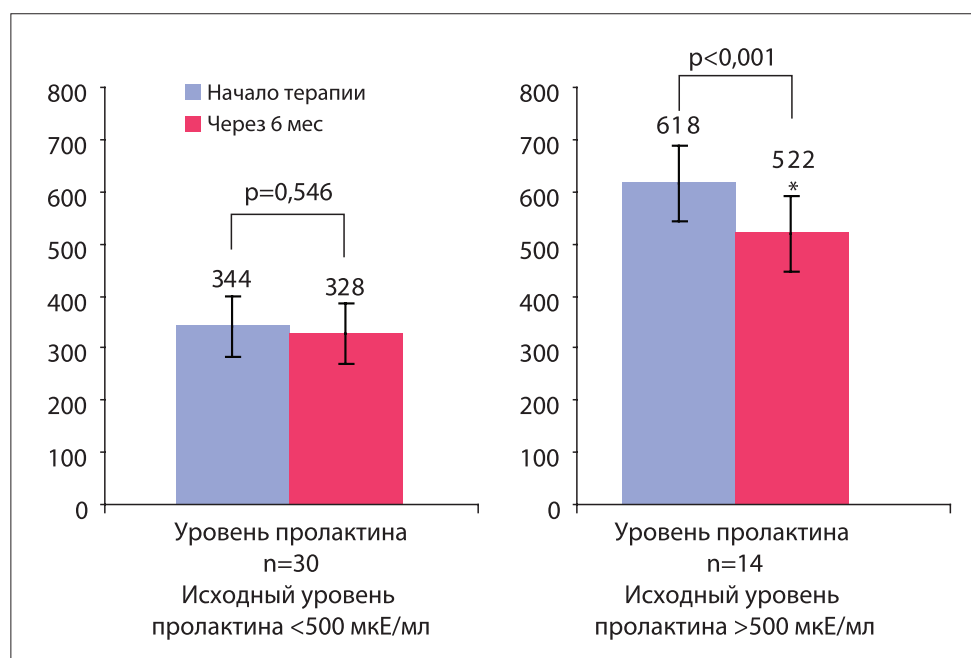


Рис. 3. Из 44 пациенток с бесплодием у 30 наблюдался нормальный уровень пролактина, в то время как у 14 уровень пролактина был значительно повышен. После 6 мес терапии препаратом Циклодинон®/Агнукастон® уровень пролактина статистически значимо снизился только у женщин с исходно повышенными значениями данного показателя

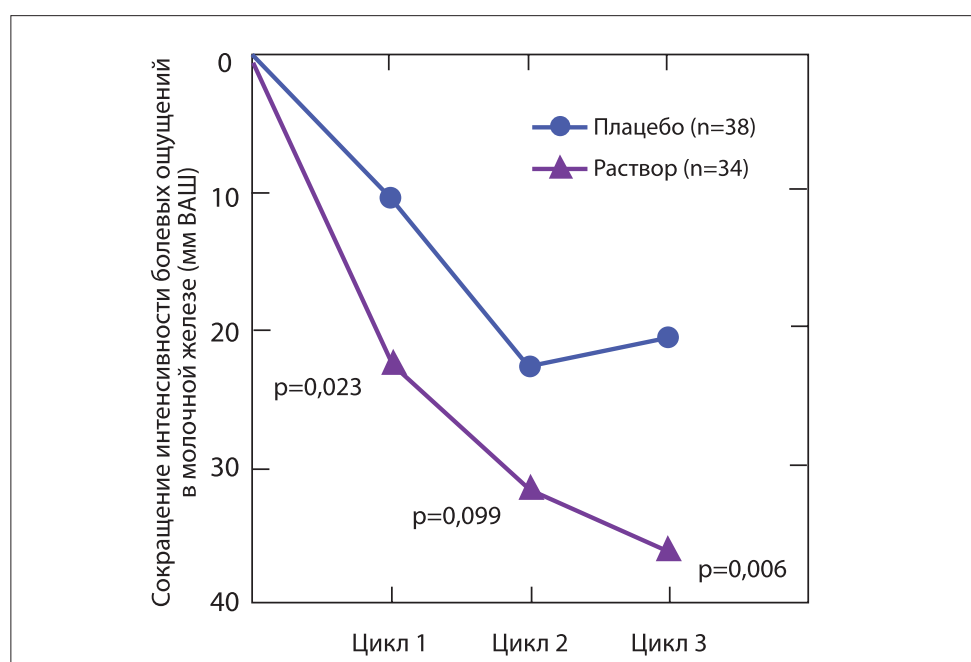


Рис. 4. В течение каждого месяца после начала терапии препаратом Мастодинон® наблюдалось статистически и клинически значимое снижение показателей по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)

Эпизоды депрессии как дополнительный симптом

Тяжелые формы предменструального синдрома, в частности сопровождающиеся выраженными депрессивными проявлениями, в настоящее время во всем мире обозначаются термином «предменструальное дисфорическое расстройство» (ПМДР). В ходе проспективного исследования было проведено сравнение эффектов препарата на основе прутняка обыкновенного с воздействием лекарственного средства из группы ингибиторов обратного захвата серотонина флуоксетина. Препараты применялись после 2-месячного подготовительного периода. Суммарный показатель предменструальных симптомов фиксировался на 5-10-й день после менструации и на 23-28-й день цикла, то есть перед менструацией. Дополнительно применялась шкала Гамильтона для оценки депрессии. Препарат прутняка обыкновенного продемонстрировал более выраженный положительный эффект в отношении купирования симптоматики ПМДР, чем флуоксетин, в то время как последний показал лучший результат по снижению показателей по шкале оценки депрессии.

Фиброзно-кистозная мастопатия

Высказываются предположения о том, что пролактин играет роль в возникновении фиброзно-кистозных изменений

в молочной железе (фиброзно-кистозной мастопатии). Несмотря на то что это заболевание в большинстве случаев не приводит к развитию карциномы молочной железы, оно сопровождается выраженной симптоматикой, существенно снижающей качество жизни пациентки. В перспективе плацебо контролируемые исследования должны дать ответ на вопрос, насколько препараты на основе прутняка обыкновенного способны оказать положительное воздействие на симптоматику данного заболевания.

Не только эффективность, но и профиль безопасности экстракта прутняка обыкновенного были подробно изучены и недавно представлены в виде обзора. Авторы пришли к выводу, что препараты прутняка обыкновенного обладают дофаминергическими эффектами, хорошей переносимостью, могут применяться для терапии предменструального синдрома, включая предменструальную мастодинию. Можно утверждать, что экстракты прутняка обыкновенного способны оказывать положительное влияние на психоэмоциональные предменструальные симптомы и соматические жалобы, в частности на предменструальную мастодинию, а также на НЛФ.

Список литературы находится в редакции.

Medical Nature «Природная медицина», № 9, 2012