

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

Н.В. Артымук¹, Т.А. Устинова¹, В.В. Власова²

¹Кафедра акушерства и гинекологии № 2 (зав. – проф. Н.В. Артымук) Кемеровской государственной медицинской академии

²Кемеровская областная клиническая больница (гл. врач – д-р мед. наук В.Э. Новиков)

Российский вестник акушера-гинеколога 2, 2011

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) обуславливает около 57% всех случаев эндокринного бесплодия. Для лечения этого заболевания в настоящее время широко применяют хирургические методы. Однако хирургическое вмешательство способствует повышению уровня пролактина, который угнетает фертильность. В исследование включены 124 пациентки с СПКЯ и бесплодием после хирургического лечения (каутеризации яичников). Основная группа после хирургического лечения получала растительный препарат специального экстракта *Vitex Agnus Castus* (Циклодинон) на протяжении 3 мес. Женщины из группы сравнения не получали коррекции ГПН. Результат: применение препарата Циклодинона у пациенток с СПКЯ после хирургического вмешательства при исходном уровне пролактина 500–1000 МЕ/л приводит к статистически значимому снижению содержания пролактина, увеличению уровня прогестерона и частоты овуляторных циклов.

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

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

Известно, что в структуре причин бесплодного брака около 30–40% приходится на долю эндокринного женского бесплодия [3, 4]. Более половины всех случаев эндокринного бесплодия (57%) и 20–22% в структуре причин бесплодного брака занимает синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [1, 2]. Восстановление фертильности у таких пациенток до настоящего времени остается актуальной проблемой [1]. Согласно рекомендациям Британского

Королевского общества акушеров-гинекологов, при СПКЯ применяют консервативный подход, а при сохранении ановуляции и при нормальной массе тела – хирургическое лечение. Результаты проведенного проспективного когортного исследования Н. Gjonpaess [12] свидетельствуют, что у женщин с СПКЯ после электрокаутеризации яичников овуляторные менструальные циклы наблюдаются в 92%, а беременность наступает в 59% случаев. Е. Mohammed [17] провел рандомизированное контролируемое исследование, где было проведено сравнительное изучение лапароскопической каутеризации яичников и диагностической лапароскопии. В результате было установлено, что у пациенток после каутеризации яичников в 55,6% случаев отмечается снижение уровней ЛГ и андрогенов по сравнению с таковым на 10% в контрольной группе. Кроме того, после каутеризации яичников повышение уровня пролактина (ПРЛ) в течение 6–10 нед после операции наблюдается значительно чаще – в 27,8% по сравнению с 6,7% в контрольной группе [17]. Повышение уровня пролактина после оперативного вмешательства на яичниках может нарушать процесс восстановления фертильности у больных с СПКЯ, способствовать формированию недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) [6]. Экстракт VAC (препарат Циклодинон), обладая высоким сродством к D₂-эндорфинным рецепторам, ингибирует высвобождение ПРЛ из культуры клеток гипофиза [20]. Исходя из имеющихся данных литературы, логичным являлось бы предположение о возможной пользе применения VAC в комплексе лечения пациенток с СПКЯ.

Цель исследования: оценка эффективности применения VAC в комплексе лечения пациенток с СПКЯ и бесплодием после каутеризации яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет, хронические воспалительные заболевания органов малого таза с нарушением проходимости маточных труб; обострение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза и осложнение их гнойными инфекциями; венерические заболевания; рак и предраковые заболевания половых органов; беременность любого срока и период лактации; доброкачественные опухоли половых органов; эндометриоз; гиперпролактинемия (до операции); мужской фактор бесплодия; отказ пациентки от участия в исследовании; непереносимость препарата.

Таблица 1

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

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

Таблица 2

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

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

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

Таблица 3

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

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

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

Основную группу (1-ю) составили 56 женщин с СПКЯ, которым после эндоскопического вмешательства при отсутствии беременности был назначен фитопрепарат Циклодинон («Бионорика СЕ», Германия) внутрь утром по 1 таблетке, содержащей 40 мг активного растительного сырья VAS, в течение 3 мес. Группу сравнения (2-ю) составили 56 женщин после хирургического лечения СПКЯ, которым не проводили дополнительного ме-

дикаментозного лечения. Средний возраст пациенток основной группы составил 27,8±2,2 года, группы сравнения – 28,3±2,5 года (p>0,05). Длительность бесплодия в обеих группах колебалась от 1 года до 8 лет и составила в среднем 2,3±0,6 года в 1-й группе, 2,5±0,7 года во 2-й группе (p>0,05). В зависимости от исходного уровня ПРЛ пациентки каждой группы были разделены на 2 подгруппы: 1а (n=44) и 2а (n=42) – с уровнем ПРЛ менее 500 МЕ/л; 1б (n=12) и 2б (n=14) – пациентки с уровнем ПРЛ более 500 МЕ/л.

Сразу после оперативного лечения и через 3 мес после него всем пациенткам обеих групп проводилось исследование содержания уровня эстрадиола, ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ на 5–7-й день менструального цикла, прогестерона на 21–22-й день цикла методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов (DSL, США), трансвагинальное УЗИ органов малого таза (Voluson 730 pro). На 24–25-й день цикла до лечения и после него у 15 пациенток основной группы и 15 группы

сравнения проводили пайпель-биопсию эндометрия. В течение трех менструальных циклов у всех пациенток до терапии и после нее проводили оценку графиков базальной температуры. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием ППО Statistica for Windows 5,5. По каждому параметру определяли среднюю арифметическую величину (M) и среднее квадратическое отклонение (σ). Проверку гипотезы о равенстве средних величин проводили с помощью U -критерия Манна–Уитни. Для оценки значимости изменения параметра в процессе лечения применяли критерий Вилкоксона. Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента. За статистически значимые принимали различия по величине достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

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

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

Не отмечено существенного различия содержания ТТГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола у пациенток с различным уровнем ПРЛ до и после приема ВАС. Однако у пациенток подгруппы 1В и 2В с исходным содержанием ПРЛ больше 500 МЕ/л после приема ВАС отмечено статистически значимое снижение концентрации ПРЛ с 645 ± 124 до 558 ± 118 МЕ/л ($p = 0,049$) и увеличение содержания прогестерона с $14,2 \pm 3,7$ до $21,9 \pm 3,9$ МЕ/л ($p = 0,001$).

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

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

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

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

Число наблюдений НЛФ в основной группе до фитотерапии составило 22 (39,3%) случая, в группе сравнения

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

При сравнении результатов пайпель-биопсии эндометрия до лечения и после него в обеих группах статистически значимых отличий не выявлено. В основной группе до лечения полноценная секреторная трансформация эндометрия была выявлена у 5 (33,3%) женщин, после проведенной терапии – у 7 (46,7%) ($p = 0,46$). В группе сравнения сразу после операции и через 3 мес после нее с одинаковой частотой – в 6 (40%) случаях.

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

Результаты проведенного исследования подтвердили данные других авторов [17], что у женщин с СПКЯ и исходной нормопролактинемией после каутеризации яичников в 21,4–25% случаев имеет место гиперпролактинемия. Назначение экстракта ВАС (Циклодинон) пациенткам с СПКЯ после оперативного лечения в течение 3 мес не оказывает существенного влияния на показатели гормонов, частоту овуляции, НЛФ и наступления беременности. Однако его применение у пациенток с повышенным уровнем ПРЛ (500–1000 МЕ/л) приводит к статистически значимому снижению уровня ПРЛ, увеличению содержания прогестерона. Многие авторы [5, 9, 16] отмечают, что эффективность ВАС (препарата Циклодинон) зависит от исходного уровня ПРЛ. Так, по данным зарубежных авторов [9], у пациенток с циклической масталгией при использовании ВАС отмечено достоверное снижение исходно повышенного уровня ПРЛ и параллельное повышение уровня прогестерона по сравнению с таковыми при использовании плацебо. Кроме того, зафиксировано увеличение в 2 раза продолжительности лютеиновой фазы менструального цикла [5, 9]. Но механизм действия ВАС при репродуктивных нарушениях, вероятно, не ограничивается воздействием на D_2 -рецепторы. Предыдущие исследования показали, что ВАС обладает не только допаминергической активностью, но и мягким эстрогеноподобным действием и может стимулировать экспрессию прогестероновых рецепторов [18].

ВЫВОДЫ

1. Применение препарата Vitex Agnus Castus (Циклодинон) у пациенток с СПКЯ после хирургического вмешательства при исходном уровне пролактина 500–1000 МЕ/л приводит к статистически значимому снижению содержания пролактина, увеличению уровня прогестерона и частоты овуляторных циклов, не оказывая, однако, существенного влияния на частоту наступления беременности.

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

Досвід застосування Vitex Agnus Castus у комплексі лікування пацієнок з синдромом полікістозних яєчників та безпліддям

Н.В. Артмук, Т.А. Устінова, В.В. Власова

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) зумовлює близько 57% всіх випадків ендокринного безпліддя. Для лікування цього захворювання сьогодні широко застосовують хірургічні методи. Однак хірургічне втручання сприяє підвищенню рівня пролактину, який пригнічує фертильність. У дослідження включені 124 пацієнтки з СПКЯ і безпліддям після хірургічного лікування (каутеризації яєчників). Основна група після хірургічного лікування отримувала рослинний препарат спеціального екстракту Vitex Agnus Castus (Циклодинон) протягом 3 міс. Жінки групи порівняння не отримували корекції ДППН. Результат: застосування препарату Циклодинону у пацієнок з СПКЯ після хірургічного втручання при вихідному рівні пролактину 500–1000 МО/л призводить до статистично значущого зниження вмісту пролактину, збільшення рівня прогестерону і частоти овуляторних циклів.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, безпліддя, лікування, Vitex Agnus Castus, Циклодинон.

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

N.V. Artymuk, T.A. Ustinova, V.V. Vlasova

Polycystic ovary syndrome (PCOS) causes about 57% of all cases of endocrine infertility. For treatment of this disease, currently widely used surgical techniques. However, surgical intervention, enhances the level of prolactin that suppresses fertility. The study included 124 patients with PCOS and infertility after surgery (cauterization of the ovaries). The main group after surgery received a special herbal medicine extract Vitex Agnus castus Cyclodynon for 3 months. The control group – received no correction GPN. Result: the use of the drug Cyclodynon PCOS patients after surgery at baseline prolactin 500–1000 IU/L resulted in a statistically significant reduction in prolactin, increase in the level progesterone and on the frequency of ovulatory cycles.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРА

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