

# Vitex agnus-castus (Авраамово дерево/Витекс священный) в облегчении симптомов менопаузы

Маргарет Диана ван Ди, доктор философии<sup>1</sup>, Генри Г. Бургер, врач, член Королевской австралийской коллегии врачей общей практики<sup>2</sup>, Хелена Дж. Теэде, бакалавр медицины и бакалавр хирургии, доктор философии, член Королевской австралийской коллегии врачей общей практики<sup>3</sup> и Керри М. Боун, бакалавр наук, дипломированный фитотерапевт, научный сотрудник Национального института психического здоровья, член Национальной ассоциации фитотерапевтов Австралии<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Мельбурнский королевский технологический университет (RMIT), Бандоора, Виктория, Австралия.

<sup>2</sup> Институт медицинских исследований принца Генри, Клейтон, Виктория, Австралия

<sup>3</sup> Фонд Джин Хейлс, Институт здравоохранения при университете Монаша, Университет Монаша, Клейтон, Виктория, Австралия

<sup>4</sup> «МедиХерб», Уорик, Квинсленд, Австралия

<sup>5</sup> Университет Новой Англии, Армидейл, Новый Южный Уэльс, Клейтон, Виктория, Австралия

ЖУРНАЛ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ И КОМПЛЕМЕНТАРНОЙ МЕДИЦИНЫ. Том 15, Номер 8, 2009, стр. 835–862

© «Мэри Энн Либерт, Инк.»  
DOI: 10.1089/acm.2008.0447

**Введение:** точно не известно, с каких времен *витекс священный* начали применять в медицинской практике для облегчения симптомов менопаузы, но, по всей видимости, данная практика имеет относительно недавнюю историю. В этой статье рассматриваются основания для применения *витекса священного*, что подтверждено результатами фармакологических и клинических исследований.

**Методы:** механизмы потенциальной востребованности препарата в контексте терапии симптомов менопаузы изучаются с учетом современного понимания эндокринологии и нейроэндокринологии менопаузы и связанных с ней симптомов.

**Выводы:** учитывая то, что результатов тщательно проведенных рандомизированных контролируемых исследований недостаточно для подтверждения использования каждого отдельного растительного компонента, новые результаты фармакологических исследований подтверждают роль *витекса священного* в облегчении симптомов менопаузы, а также необходимость проведения дальнейших исследований.

## Введение

Для облегчения симптомов менопаузы *Vitex agnus-castus* (Авраамово дерево/Витекс священный, или Монашеский перец семейства Вербеновые) применяется относительно недавно. В современной англо-американской и европейской фитотерапевтической практике плоды *витекса священного* широко используются при лечении заболеваний женской репродуктивной системы; растение применяется для облегчения предменструального синдрома, лечения ановуляторного цикла, бесплодия и гиперпролактинемии [1, 2]. Считается, что *витекс священный* нормализует менструальный цикл [1, 2]. Его важная роль в лечении «заболеваний матки» отмечена еще в IV столетии до н.э. в работах Гиппократов, а также в 77 году н.э. в работах Диоскорида [3]. Джерард, один из самых известных травников эпохи Ренессанса, рекомендовал использовать это растение при воспалении матки, а также в качестве средства, вызывающего менструацию [4].

Однако до XX столетия в литературе не было никаких упоминаний о применении *витекса священного* для терапии синдромов менопаузы. В опубликованном в 1972 году коллективном отчете 5 докторов, применявших в клинической практике препарат *витекса священного*, подтверждается эффективность данного препарата при лечении менопаузального кровотечения, а также терапии синдромов менопаузы [5]. Его применение в данном контексте стало относительно широким в англо-американской медицинской традиции [6–9]. Опрос 276 британских врачей-фитотерапевтов показал, что

86,3% докторов рекомендуют данный препарат для терапии перименопаузальных синдромов, в том числе горячих приливов [10]. Препарат также используют в клинической практике для оказания вспомогательного действия организму при прекращении гормональной терапии (ГТ) [1, 7, 10]. В некоторых западных странах плоды этого растения широко применяются для изготовления фитотерапевтических препаратов, предназначенных для терапии синдромов менопаузы (Таблица 1) [11–14]. В связи с тем, что результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) приводят недостаточно обоснований о применении *витекса священного* в качестве единственного препарата для терапии синдромов менопаузы, новые результаты фармакологических исследований, касающихся дофаминергической активности препарата [15–17], взаимодействия с опиоидными рецепторами [18, 19], а также усиления секреции мелатонина [20], подтверждают роль *витекса священного* в облегчении менопаузальных симптомов. В данной статье рассматриваются клинические и фармакологические обоснования в пользу данной практики, а также целесообразность применения такой терапии.

## Противоречивость понятий, применяемых при описании развития менопаузы

Практика применения *витекса священного* для терапии менопаузальных симптомов не имеет всеобщей поддержки. Одним из возможных пояснений различия результатов клинических испытаний и исследований является отсутствие единства терминологии, используемой при описании стадий развития менопаузы. Таким образом, литература не дает читателю четкого понимания, о каких именно фазах менопаузы или характерных жалобах идет речь [1, 6–9].

К примеру, в некоторых исследованиях, рассматриваемых в этой статье, было принято рекомендуемое определение естественной менопаузы – процесс, который начинает происходить в организме женщины после аменореи, длящейся 12 месяцев подряд и для которого нет явных патологических или физиологических причин [22]. Однако в некоторых исследованиях считается, что период постменопаузы [11] начинается после 6 месяцев аменореи, а ряд исследований совсем не дает никакого определения данному процессу [10, 23]. Таким же образом *позднюю перименопаузу* часто определяют как период, во время которого отмечаются нерегулярные менструации на протяжении 12 месяцев (а не 3), которые сопровождаются определенными симптомами [24–26]; если ранее менструации проходили так же нерегулярно, другие причины таких симптомов ис-

Растительные лекарственные препараты с содержанием витекса священного, применяемые для терапии симптомов менопаузы

Производитель	Продукт
Forces of Nature	Menopause Ease (смесь эфирных масел – для наружного применения)
Fusion Health	Menopause
Gaia Herbs	Supreme Vitex/Alfalfa – A Menopausal Corrective Formula
Herb Farm	Healthy Menopause Tonic (Pulsatilla + Vitex Comp)
Herbs of Gold	Menopause Night Relief
Nature's Alternatives	Vitex/Black Cohosh Plus: Women's Menopause Herb Tonic
Naturopathica	MenoEze Forte; MenoEze Day Night formula; MenoThin
Nature's Sunshine	Menopause support
Neways	Крем на основе дикого ямса и витекса священного
NutraLife	MenoLife
Oona	Herbal Supplement for Menopause, with Black Cohosh & Vitex
Oriental Botanicals	Femaren
Planetary Formulas	MenoChange Cimicifuga-Vitex Compound
Pretorius	EstroTrim: Menopause Weight Control
SuperHerb, Netanya	Phyto-Female Complex
Totally Natural Products	Estro Balance plus Vitex: Menopause Relief

ключаются [26]. Однако в исследовании Herbal Alternatives for Menopause (HALT) поздней перименопаузой называют 12-месячный период, на протяжении которого был пропущен более чем 1 менструальный цикл [12]. Не исключено, что экстракты *витекса священного* необходимо применять женщинам с менопаузальными жалобами именно в период перименопаузы, нежели во время постменопаузы. Период перименопаузы [27] (ранее называемый «климактерический» – период перед менопаузой, который заканчивается спустя год после последнего менструального цикла [22]) характеризуется колеблющейся или повышенной секрецией эстрадиола. Таким образом, во внимание может быть принято предполагаемое воздействие *витекса священного* на облегчение симптомов, связанных с действием свободного эстрогена [1].

### Симптомы менопаузы

Симптомы носят индивидуальный характер и варьируют в зависимости от этапа климакса. Большинство симптомов проявляются именно во время *перименопаузы* [28]. Симптомы могут быть вызваны избытком эстрогена (повышенная чувствительность молочных желез, обильные менструации, тошнота, короткий менструальный цикл) [27, 29, 30] или его недостатком (вазомоторные симптомы [31], повышенная чувствительность молочных желез и сухость влагалища [32, 33]); часто уровень эстрогена колеблется – это говорит о гормональной нестабильности в организме женщины в этом возрасте. Дисфункциональные маточные кровотечения достигают максимума в период перехода организма на этап менопаузы в связи с постоянным влиянием свободного эстрогена [34, 35]; низкий уровень прогестерона связан с недостаточностью секреторной фазы при ановуляторных циклах [26]. В период перименопаузы у женщин также наблюдается наибольшее количество эмоциональных расстройств [36–39]. Согласно казуистическим сообщениям, в этот период могут быть ярко выражены симптомы предменструального синдрома (ПМС) или, по крайней мере, женщина может переносить эти симптомы сложнее, чем раньше [40]. Горячие приливы возникают все чаще с каждым переходом организма женщины на

новый этап [32], но пик обычно наблюдается именно во время менопаузы [36] и постменопаузы.

Горячие приливы случаются ночью и являются причиной нарушения сна [41–45]. Однако данные некоторых исследований подтверждают, что не все ночные приливы вызывают пробуждение или бессонницу [41]. Во время других исследований, напротив, было выяснено, что не все пробуждения связаны с приливами [43, 44]; то есть приливы не являются единственным фактором, влияющим на нарушение сна. Другими предполагаемыми причинами нарушения сна являются возрастное повышение уровня серотонина в мозге, одного из основных регуляторов циркадных циклов «сон-бодрствование» [46], возрастное уменьшение цикла медленноволнового сна и снижения уровня гормона роста [47, 48], а также депрессия.

### Изменения в эндокринной системе в период менопаузы

Перед тем как обсудить фармакологическое действие *витекса священного*, который потенциально может использоваться в облегчении менопаузальных симптомов, необходимо вкратце изложить современное понимание работы эндокринной системы женщины в период менопаузы, а также этиологии симптомов, связанных с этим периодом.

Работа эндокринной системы в период менопаузы пока не изучена до конца, так как нерегулярность менструальных циклов во время перехода организма на новый этап усложняет наблюдение за этим процессом; в эти циклы входят овуляторные и ановуляторные циклы нормальной продолжительности, а также длинные овуляторные циклы [50], которые последовательно не переходят с одного типа на другой.

Выдвинутое ранее предположение, что период перименопаузы характеризуется постепенным снижением уровня эстрогена и повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), было подвергнуто сомнению: современные исследования указывают на то, что уровень эстрадиола в сыворотке крови (или уровень эстрогена в моче) действительно увеличивается с возрастом [32, 52–56] и уменьшается только за 2 года до последней менструации [57]. Исследования уров-

ня ингибина помогли определить основной механизм развития этого процесса [58]. Основной функцией ингибинов (димерные гликопротеины, регулирующие высвобождение гонадотропина во время менструального цикла) является замедление синтеза и секреции ФСГ. Снижение уровня ингибина (особенно ингибина В), который является результатом возрастного уменьшения числа антральных фолликулов [59], делает возможным постепенное повышение уровня ФСГ, что в свою очередь увеличивает секрецию эстрадиола [56, 58, 60]. Это может активизировать развитие фолликулов (могут быть даже случаи развития нескольких фолликулов одновременно), а в отдельных случаях – значительно повысить концентрации эстрадиола в организме женщины в период перименопаузы [27, 34, 52].

Уровни эстрадиола *ниже* нормы были обнаружены у женщин с аменореей в течение 3 месяцев в период поздней перименопаузы, а также у женщин в период поздней менопаузы во время *ановуляторных* циклов [61], а также во время длинного «периода задержки» между фазой менструального цикла и началом фолликулярной фазы [62]. Также есть признаки снижения гипоталамо-гипофизарной чувствительности к эстрогену у женщин в период перименопаузы [29, 63, 64].

Эстроген изменяет синтез, высвобождение и метаболизм нейротрансмиттеров, таких, как норадреналин, дофамин, ацетилхолин, серотонин и мелатонин, а также нейропептиды, включая β-эндорфин, который снижает активность гипоталамических центров и лимбической системы [65]. Колебания уровней половых стероидных гормонов, особенно эстрогена, приводят к изменениям функции гипоталамуса и лимбической системы, таким образом влияя на настроение женщины, ее психологическое здоровье [66, 67], терморегуляцию и вазомоторную стабильность [68] и ряд других функций.

Уровень мелатонина в организме значительно снижается с возрастом; таким же образом постепенно сокращается период, во время которого уровень мелатонина остается наивысшим в ночное время суток [69]. Была отмечена связь между качеством сна и количеством выработанного мелатонина, особенно у людей старшего возраста [70].

Исследования женщин в период перименопаузы показали, что снижение уровня мелатонина происходит перед тем, как повышается уровень ФСГ в период менопаузы. Независимо от того, что уменьшение выработки мелатонина влияет на развитие менопаузы, ее симптомы не были установлены [72].

#### Горячие приливы и ночная потливость

Термин «горячие приливы» используется для обозначения ночной потливости у женщин во время климакса. Считается, что причина горячих приливов кроется в работе центрального норадренергического механизма. У женщин, имеющих такие симптомы, обнаружено сужение термонеutralной зоны в гипоталамусе, что частично связано с повышенным уровнем норадреналина в мозге [74]. Функция центральной норадренергической системы в свою очередь снижается под влиянием стероидов яичников [75]. Считается, что в пределах уменьшенной термонеutralной зоны небольшое повышение центральной температуры тела (которая происходит перед наступлением горячих приливов) стимулирует горячие приливы [73].

Нестабильность работы центральной норадренергической системы, которую провоцируют горячие приливы, может быть связана со снижением функции эндогенных опиоидов, что приводит к снижению уровня эстрогена, так как работа опиоидергической системы гипоталамуса обычно оказывает замедляющий эффект на функции норадренергических нейронов в стволе головного мозга. Каспер и Йен [45] внесли предположение, что эффективное лечение горячих

приливов может оказывать влияние на повышение активности эндогенных опиоидных пептидов с последующим замедлением норадренергической активности ниже уровня, необходимого для теплоотдачи.

Не так давно было выяснено, что дофамин является важным терморегуляторным трансмисмиттером, а D2-рецепторы в основном участвуют в сохранении температуры тела при эутермии [78]. Согласно ранее проведенным исследованиям, агонист дофамина – бромокриптин – повышает активность эндогенной опиоидной системы в работе терморегулирующих механизмов, которые регулируют температуру тела женщины в период постменопаузы [79], а также является эффективным в облегчении горячих приливов [80].

Уменьшение эстрогена в организме женщины в период менопаузы также ведет к значительному снижению уровня серотонина в крови [81, 82]. Низкий уровень эстрогена в крови связан с активацией определенных рецепторов серотонина (5-HT<sub>2A</sub>) в гипоталамусе [83], которые, как считается, участвуют в термогенезе.

#### Перепады настроения

Выводы касательно зависимости депрессивного состояния от уровня гормонов в организме достаточно противоречивы [84–89]. Однако уровень эстрогена в организме все же влияет на перепады настроения в период менопаузы (Таблица 2). Влияния эстрогена в контексте изучения *витекса священного* приведены ниже:

1. Эстроген стимулирует активность нейронов, содержащих опиат [90], и усиливает синтез и выброс β-эндорфина [91].
2. Эстроген напрямую снижает дофаминергическую активность [92], увеличивает выброс дофамина в гипоталамусе [87], а также повышает передачу дофамина и увеличение D2-рецепторов [93].
3. Выявлено, что у женщин в период постменопаузы активность дофаминергической системы значительно ниже, чем у женщин в период пременопаузы, но активность значительно увеличивается с применением ГТ, а психологические симптомы заметно уменьшаются [94].
4. Колебание овариальных гормонов дестабилизирует циркадные ритмы во время перименопаузы и может быть причиной перепадов в настроении у женщин, предрасположенных к этим симптомам [95].

#### Симптомы предменструального синдрома (ПМС) в период перименопаузы

Также была выдвинута гипотеза о том, что некоторые симптомы, которые проявляются при переходе женского организма на этап менопаузы (например, перепады настроения), в большей степени связаны с ПМС; поэтому эти симптомы уменьшаются после прекращения менструаций [96]. Симптомы, подобные ПМС, которые женщина испытывает в период перименопаузы, могут отличаться своей этиологией от ПМС в нормальный репродуктивный период; это связано с нерегулярностью овуляторных циклов по мере того, как наступает период перименопаузы. Согласно нынешнему пониманию, овуляция является предпосылкой для ПМС, причиной которого является чувствительность женщины к нормальным гормональным колебаниям, которые происходят в поздней лютеиновой фазе [97]. Вероятно, эти симптомы, подобные ПМС, в период перименопаузы могут также свидетельствовать о повышенной чувствительности к нормальным колебаниям овариальных гормонов [29, 63, 64, 99]. Кроме того, отмечено, что повышенный уровень эстрогена является возможной причиной этих симптомов у женщин в период перименопаузы [100]. Другие факторы, которые потенциально влияют на этиологию ПМС, включают в себя изменения циркадных ритмов (такие же изменения происходят, когда

**Предполагаемая роль гормонов в этиологии перепадов настроения в период менопаузы<sup>а</sup>**

- Более частые колебания эстрадиола<sup>б</sup>, фолликулостимулирующего гормона, а также лютеинизирующего гормона [68].
- Скорость изменения секреции и уровня гормона в организме<sup>с,д</sup>.
- Изменения уровня эстрогена, который влияет на *нейропептиды и нейротрансмиттеры* (холинергические, катехоламинергические и серотонинергические<sup>е</sup>) в лимбической системе и гипоталамусе [69].
- Во время менопаузы наблюдаются периоды *повышенного уровня эстрогенов*; избыточное количество эстрогенов связано с уровнем прогестерона в крови. Повышенный уровень эстрогенов вызывает чувство тревоги, в то время как прогестерон/аллопрегнанолон уменьшает тревожность<sup>е</sup>.
- У некоторых женщин наблюдается уже существующая *чувствительность* к изменениям в уровнях гонадального гормона и возникшему в результате уменьшению нейротрансмиттеров, таких, как норадреналин<sup>г</sup>.
- У женщин, *история протекания предменструальных синдромов* которых была ранее известна, перименопаузальная депрессия может свидетельствовать о прекращении ремиссии симптомов, которые проявляются в фолликулярной фазе, а также о развитии более тяжелой формы дисфории [99].
- Эстроген имеет реципрокные отношения с факторами роста нервной ткани в центральной нервной системе. *Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)* может быть потенциально важным при установлении этиологии и лечении депрессии в период перименопаузы<sup>г</sup>.

<sup>а</sup>В дополнение к функциям, о которых упоминалось в тексте статьи.

<sup>б</sup>Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 1988;14:177–187.

<sup>с</sup>Schmidt PJ, Roca CA, Bloch M, Rubinow DR. The perimenopause and affective disorders. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:91–100.

<sup>д</sup>Schmidt PJ, Rubinow DR. Neuroregulatory role of gonadal steroids in humans. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:219–220.

<sup>е</sup>Bitran D, Purdy RH, Kellogg CK. Anxiolytic effect of progesterone is associated with increases in cortical allopregnanolone and GABAA receptor function. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;45:423–428.

<sup>г</sup>Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression *Nat Med* 2001;7:541–547.

<sup>г</sup>Rubinow D, Roca C, Schmidt PJ. Estrogens and depression in women. In: Lobo R, ed. *Treatment of the Menopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*, 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press, 2007:307–322

женщина испытывает тревогу или перемены настроения), а также нерегулярная секреция мелатонина, кортизола и пролактина [96].

**Фармакологическое действие  
витекса священного при облегчении  
симптомов менопаузы**

С точки зрения фитохимии, *витекс священный* содержит эфирное масло, флавоноиды, иридоидные гликозиды, а также дофаминергические соединения, которые относятся к дитерпенам. Были продемонстрированы свойства слабых агонистов D2-рецепторов, которые замедляют латентную гиперпролактинемия (выброс пролактина часто происходит во время снижения уровня прогестерона и эстрадиола. Этот процесс также зачастую сопровождается недостаточным функционированием желтого тела) [15–17]. *Витекс священный* продемонстрировал свою активность в качестве агониста в  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиоидных рецепторах [18, 19]. Также выявлено, что *витекс священный* влияет на секрецию мелатонина, уровень которого повышается в зависимости от дозы [20]. Такое влияние *витекса священного* на организм может приниматься во внимание при определении этиологии менопаузальных симптомов; более подробная информация об эффекте этого растения приведена далее. Результаты экспериментов по культивированию клеток показали, что экстракт *витекса священного* может содержать фитоэстрогены, самым активным из которых является флавоноид – апигенин [101]. Однако выявленные вещества содержат в себе невысокий уровень эстрогенов (которые содержатся также и в других растениях) сравнимо с другими травяными экстрактами и продуктами питания. Таким образом, мы считаем, что данные результаты не способствуют пониманию реальных механизмов воздействия *витекса священного* на организм.

*Латентная гиперпролактинемия*

Гиперпролактинемия приводит к увеличению секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и уменьшению секреции лютеинизирующего гормона и ФСГ. В яичниках увеличивается секреция прогестерона, которая осуществляется желтым телом под контролем гранулярного лютеинизирующего гормона [102]. Предменструальные симптомы, в частности мастодиния, часто сопровождаются латентной гиперпролактинемией [103, 104], которая стимулируется в условиях стрессовых ситуаций [15, 105].

Вышеуказанные процессы могут влиять на появление менопаузальных симптомов несколькими способами:

1. С учетом предположений, что большинство менопаузальных симптомов могут представлять собой обострение предменструальных симптомов, воздействие на предменструальную латентную гиперпролактинемия в период перименопаузы также является целесообразным;

2. Дофаминергические эффекты *витекса священного* могут учитываться при облегчении горячих приливов, так же, как и агонист дофамина бромокриптин [80]. Выявлено, что дофамин влияет на терморегуляцию, возможно, путем активации работы эндогенной опиоидной системы. Эффекты *витекса священного* на опиоидные рецепторы также могут приниматься во внимание в этом контексте;

3. Так как низкая активность дофаминергической системы связана с психологическими симптомами [94], дофаминергические свойства *витекса священного* могут оказать благоприятное воздействие на уменьшение психологических симптомов в период менопаузы.

*Взаимодействие с опиоидными рецепторами*

Воздействие  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиоидных рецепторов также может иметь значение при использовании *витекса священного* для облегчения менопаузальных симптомов, таких, как прили-

вы и перемены настроения. В 2000 году, основываясь на результатах исследования *in vitro*, Мейер со своими коллегами дал основание предполагать о дополнительных фармакологических действиях *витекса священного* через опиоидные рецепторы [18]. Они заявили об относительно действенном замедлении функций опиоидных рецепторов ( $\mu$ - и  $\kappa$ - группы) с помощью экстракта *витекса священного*, наибольшее скопление которого находится в липофильных фракциях. Кроме того, выявлено, что замедление функций  $\delta$ -опиоидных рецепторов было достигнуто благодаря экстракту *витекса священного*, который получают в основном из водной фракции этого растения. Актуальность результатов исследования *in vitro*, во время которого испытываемые клетки находились под прямым воздействием травяного экстракта, ставится под сомнение, так как при пероральном приеме травяных экстрактов людьми фармакокинетические факторы влияют на биологическую доступность фитохимических соединений. Кроме того, применяемый тип метода *in vitro* и экспериментальные условия могут не отобразить сложности среды *in vivo* живого организма. Однако в дальнейшем экспериментальные исследования у людей и животных показали, что экстракт *витекса священного* действовал в качестве агониста в  $\mu$ -опиоидном рецепторе [19]. Экстракты с содержанием жирных кислот и без них показали явное взаимодействие с  $\mu$ -опиоидными рецепторами.

Эти результаты подтверждают благоприятное воздействие *витекса священного* на облегчение ПМС, так как в поздней лютеиновой фазе [106, 107] уровень эндорфинов снижается и приводит к появлению таких симптомов, как расстройство настроения, мигрень и задержка жидкости в организме [108, 109]. Однако эти симптомы необходимо принимать во внимание при облегчении менопаузальных симптомов. Снижение функций эндогенной опиоидной системы может, по крайней мере, частично, являться причиной нестабильной работы центральной норадренергической системы, что и вызывает горячие приливы [76, 77]. Повышенная активность эндогенных опиоидных пептидов может повлиять на уменьшение горячих приливов посредством замедления норадренергической активности ниже уровня, необходимого для теплоотдачи [45]. В условиях дефицита эстрогена на настроение можно повлиять, вероятно, посредством стимуляции работы нейронов, содержащих опиаты [90], и таким образом увеличить синтез и выработку  $\beta$ -эндорфина [91].

#### Мелатонин

Эффект *витекса священного* на секрецию мелатонина также может влиять на симптомы менопаузы.

При проведении открытого плацебо-контролируемого исследования было обнаружено повышение секреции мелатонина в зависимости от дозы, особенно в ночное время суток, после применения 120 мг и 480 мг экстракта *витекса священного* в день (эквивалент сухого растения равен 0,6 г и 2,4 г). Общий объем выработки мелатонина был на 60% выше, чем в группе пациентов, принимающих плацебо. Очевидно, что это ведет к нарушению сна в период менопаузы. Однако данные последнего отчета о клиническом исследовании показали, что путем регулирования уровня мелатонина можно замедлить развитие характерных изменений в эндокринной системе, возникающих при наступлении менопаузы [110]. В то время как в дальнейших исследованиях необходимо подтвердить данные результаты, невероятно интересным является исследование возможной роли уменьшающейся секреции мелатонина (которая происходит перед увеличением уровня ФСГ [71]) в развитии менопаузы и ее симптомов [72], а также влияния *витекса священного* на секрецию мелатонина, что может быть обоснованием для его применения при менопаузе.

### Клинические исследования применения *витекса священного* при симптомах менопаузы

Несмотря на очевидную популярность среди фитотерапевтов Великобритании и применение в качестве компонента лекарственных препаратов, применяющихся при менопаузе, в клинических испытаниях *витекс священный* не был исследован как компонент, включенный в лекарственную форму для перорального применения. Однако некоторые исследования упоминаются в литературе, где описывается лечение менопаузальных симптомов эфирными маслами и многокомпонентными лекарственными препаратами, которые содержат экстракт *витекса священного*. Информация об этих исследованиях представлена ниже. Поиск осуществлялся в таких базах данных, как PubMed и Embase. Ключевыми словами при поиске являлись сочетания *витекс*, священный или *agnus* с такими словами, как \*menopaus\*, climacteric, flush, vasomotor или \*menstrua\*.

Результаты двух исследований [21, 22] указывают на эффективность применения перегнанного водяным паром эфирного масла плодов и листьев растения при облегчении симптомов менопаузы. В первом исследовании, в котором участвовали 23 женщины, отмечаются улучшения после применения масла листьев или плодов растения; «значительные улучшения» были отмечены именно после применения масла листьев [23]. У женщин наблюдалось улучшение настроения, уменьшались вазомоторные симптомы, проблемы с мочеполовой системой и сном; поступало меньше жалоб на дисфункциональное маточное кровотечение и в несколько меньшей степени – на когнитивные и сексуальные расстройства. Интересно отметить, что несколько женщин отметили возобновление регулярного менструального цикла через 3–10 месяцев после аменореи, и одна женщина – после 6 лет аменореи. При этом данное исследование имело и свои недостатки: использовались разные экстракты и дозы, практиковались различные способы введения препарата (наружный, ингаляционный, пероральный), отсутствовала стандартизированная шкала оценок, а также на момент проведения исследования не была прекращена сопутствующая терапия (ГТ, фитотерапия и акупунктура). В последующем исследовании, в котором принимало участие 52 женщины пери- или постменопаузального периода в возрасте от 38 до 73 лет, применялся 1,5% раствор эфирного масла надземной части *витекса священного* в форме крема или лосьона [21]. Участницы исследования наносили 2,5 мл крема на кожу один раз в день 5–7 дней в неделю на протяжении 3 месяцев. В результате 33% отметили значительное облегчение, 36% отметили незначительное или умеренное облегчение симптомов; наибольшее улучшение наблюдалось в уменьшении эмоциональных симптомов (16 женщин) и горячих приливов/ночной потливости (15 женщин), также была отмечена умеренность менструаций (12 женщин). Однако данные результаты необходимо анализировать с учетом того, что в контрольной группе было недостаточное количество участников. Результатом исследования, в которых изучалось действие ароматерапии с применением эфирного масла, являются недостаточно убедительными для использования экстрактов плодов растения в лекарственных формах для перорального применения.

В литературе также упоминается три (3) РКИ [11–13] и одно пробное исследование [14] многокомпонентных лекарственных препаратов, которые содержат экстракт *витекса священного* и применяются для облегчения менопаузальных симптомов. Также был проведен анализ симптомов, подобных ПМС, у женщин в период перименопаузы, а также действие *витекса священного* и зверобоя обыкновенного (*Hypericum perforatum*). Результаты этих исследований противоречивы.

В РКИ, нацеленных на изучение горячих приливов и ночной потливости у 50 здоровых женщин в возрасте от 44 до 65 лет в период пери- и постменопаузы, *V. agnus-castus* показал себя как единственный компонент лекарственного препарата Phyto-Female Complex, который оказал более эффективное воздействие, чем плацебо [11]. В исследовании принимало участие 35 женщин; 73% отметили уменьшение горячих приливов по завершении 3-месячного интенсивного лечения ( $n=19$ ) сравнительно с 38% в группе, получающей плацебо ( $n=16$ ),  $p=0,026$ ; ночная потливость также уменьшилась на 69% и 29% соответственно,  $p=0,027$ . Также наблюдалось значительное улучшение сна. В лекарственных препаратах присутствовали экстракты и других растений: экстракт корня *Cimicifuga racemosa* (клопогон кистевидный), 100 мг (2,5 мг тритерпеновых гликозидов, 2,5%); травяной экстракт *Silybum marianum* (чертополох Святой Марии/расторопша пятнистая), 75 мг (60 мг силимарина, 80%); экстракт корня *Angelica sinensis* (дягиль лекарственный), 75 мг (7,5 мг лигустилоидов, 1%); цветочный экстракт *Trifolium pratense* (клевер красный), 50 мг (4 мг изофлавонов, 8%); и экстракт корня *Panax quinquefolium* (американский женьшень), 50 мг (12,5 мг гинзенозидов, 25%). Доза экстракта плодов *V. agnus-castus* (2,5 мг витексинов, 5%) составляла 50 мг. Испытуемые принимали таблетки два раза в день. Мультикомпонентный состав этого препарата не позволяет сделать вывод о том, что отдельные растительные экстракты являются эффективными. Однако особенно эффективным является экстракт *Cimicifuga racemosa* (клопогон кистевидный) – его благоприятное влияние на облегчение менопаузальных симптомов подтверждено результатами РКИ и рандомизированных сравнительных групповых исследований [111–114]. С учетом того, что в конце фазы лечения в исследовании принимало участие уже небольшое количество испытуемых, получены обнадеживающие результаты, хотя и не в контексте эффективности *витекса священного*.

Во время исследования Herbal Alternatives for Menopause (HALT) было изучено три различные схемы фитотерапий в сравнении с ГТ и терапии плацебо на протяжении 12 месяцев [12]. Испытуемые (триста пятьдесят одна (351) женщина), переживающие период пери- или постменопаузы и испытывающие два или более вазомоторных симптомов в день, были распределены в одну из пяти групп: (1) группа, принимающая 160 мг экстракта клопогона кистевидного в день; (2) группа, принимающая в день 200 мг препарата на основе нескольких растительных компонентов – экстракта клопогона кистевидного, а также 9 других ингредиентов, в том числе и *V. agnus-castus*; (3) группа, принимающая препарат на основе нескольких растительных компонентов, а также продукты, содержащие сою (согласно мнению диетологов и специализированной литературы, в день необходимо употреблять два блюда на основе сои, в которых содержится 12–20 г соевого белка); (4) группа, принимающая конъюгированный конский эстроген, 0,625 г ежедневно, в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом или без него, 2,5 г ежедневно; и (5) группа, принимающая плацебо. Препарат на основе нескольких растительных компонентов содержал суточные дозы следующих ингредиентов: *Cimicifuga racemosa* (клопогон кистевидный), 200 мг; *Medicago sativa* (люцерна), 400 мг; бор, 4 мг; *V. agnus-castus* (витекс священный), 200 мг; *Angelica sinensis* (дягиль лекарственный), 400 мг; *Chamaelirium luteum* (единорог ложный), 200 мг; *Glycyrrhiza glabra* (лакричник обыкновенный), 200 мг; *Avena sativa* (овес обыкновенный), 400 мг; *Punica granatum* (гранатовое дерево), 400 мг; *Eleutherococcus senticosus* (женьшень сибирский, стандартная составляющая часть элеутерозидов E и B равна 0,8%), 400 мг. С учетом предельных значений на вазомоторной субшкале Вилкунда «частота и интенсивность горячих приливов и ночная потливость» за 3

месяца не было обнаружено значительных различий между состоянием испытуемых, которые принимали препараты на основе растительных экстрактов, и тех, кто получал плацебо; есть лишь одно исключение.

За 12 месяцев исследования терапия плацебо значительно эффективнее способствовала уменьшению интенсивности симптомов, чем терапия, во время которой применялся препарат на основе нескольких растительных компонентов в сочетании с соевыми продуктами ( $p=0,016$ ). Средняя разница значений, зафиксированных во все контрольные моменты времени, между пациентами, проходивших фитотерапию и терапию плацебо, составляла менее 0,55 вазомоторных симптомов в день; у испытуемых, проходивших ГТ, такой показатель составил –4,06 в сравнении с испытуемыми, которые получали плацебо. (В группе, принимавшей препарат на основе нескольких растительных компонентов, не было отмечено значительной разницы между исследуемой группой и группой, которая принимала плацебо; через 3 месяца после исследования  $p=0,45$ ; через 6 месяцев после исследования  $p=0,18$ ; через 12 месяцев после исследования  $p=0,88$ .) Количество испытуемых и продолжительность изучения – явные преимущественные факторы данного исследования, но основным недостатком является то, что в исследование были включены также и женщины со слабовыраженными симптомами. Согласно положениям Управления США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA), исследования менопаузальных симптомов необходимо проводить только в том случае, если женщина испытывает минимум семь умеренных или сильных горячих приливов в день или 50–60 в неделю; необходимо также четко указывать степень интенсивности симптома [115].

Во время 16-недельного РКИ, в котором приняли участие 100 женщин, переживающих период поздней перименопаузы и постменопаузы, было изучено влияние препарата с экстрактом *Hypericum perforatum* (зверобой обыкновенный) в сочетании с экстрактом *витекса священного*; данная растительная комбинация не оказала значительного эффекта на облегчение вазомоторных симптомов,  $p=0,42$ ; практически не изменила значения выраженности климактерического синдрома по шкале Грина,  $p=0,13$ ; а также почти не повлияла на улучшение эмоционального состояния,  $p=0,42$ . Однако в обеих группах были отмечены значительные улучшения по всем критериям эффективности в уменьшении вазомоторных симптомов ( $p<0,001$  и  $p<0,01$  в группе, принимавшей плацебо, и в исследуемой группе соответственно), в улучшении эмоционального состояния и облегчении всех менопаузальных симптомов, выраженность которых определена по шкале Грина ( $p<0,001$  в обеих группах). Все предельные значения свидетельствуют о том, что терапия плацебо оказалась эффективной: 43% испытуемых отметили уменьшение горячих приливов и ночной потливости, 41% пациентов заметили улучшение эмоционального состояния (по шкале Гамильтона для оценки депрессии), а у 41% симптомы стали менее выраженными (по климактерической шкале Грина). Объем дневной дозы определялся согласно условиям клинического применения и результатам других РКИ влияния данных растений. Так как в исследование не были включены индивидуальные группы испытуемых, нельзя сделать никаких выводов об эффективности применения исключительно *витекса священного*. И все же маловероятно, что причиной неэффективного взаимодействия экстрактов двух растений являются их фармакологические эффекты и механизмы действия.

Во время пробного исследования, в котором принимали участие 8 женщин, изучалось влияние растительной комбинации, в состав которой входит экстракт 15 трав; результаты исследования показали, что эта растительная комбинация, вероятно, может быть эффективной при облегчении умеренных

менопаузальных симптомов [14]. Испытуемые применяли по 2 капсулы (по 550 мг каждая) два раза в день, то есть в день организм получал 2200 мг растительной комбинации. Однако, учитывая большое количество растительных экстрактов в составе препарата (*C. Rasemosa* [экстракт корня клопогона кистевидного], *Viburnum opulus* [калина обыкновенная], *Mitchella repens* [митчелла волнистая], *Valeriana officinalis* [экстракт корня валерианы], *Polygonatum multiflorum* [купена многоцветковая], *Taraxacum officinalis* [одуванчик лекарственный], *V. agnus-castus* [витекс священный], *Rosmarinus officinalis* [экстракт листьев розмарина], *Nigella sativa* [черный тмин], *Eupatorium purpureum* [посконник пурпурный], *Epidemium grandiflorum* [эпидемиум крупноцветковый], *Ligusticum chuanxiong* [лигустикум полосатый], *Schisandra chinensis* [лимонник китайский], *Mentha piperita* [мята перечная], *Rubus idaeus* [малина обыкновенная]), испытуемый получал совсем малую дозу каждого отдельного экстракта – от 80 до 300 мг в день. Пациент получал 140 мг экстракта *витекса священного* в день, или 6% от общего количества применяемых доз. Кроме того, когда испытуемый применяет многокомпонентный препарат, невозможно сделать какие-либо выводы о том, насколько *V. agnus-castus* эффективен сам по себе. Основным недостатком является то, что в исследование не была включена группа, которая получала плацебо, так как при изучении менопаузы очень важно учитывать влияние плацебо на облегчение вазомоторных симптомов; согласно результатам мета-анализа, опубликованном в 2004 году [116], во время исследования ГТ в среднем 51% испытуемых отметили улучшения после прохождения терапии плацебо; а во время РКИ препаратов на основе лекарственных растений улучшения отметили 30–41% испытуемых [11, 13, 117–119]. В период от начала этапа включения и на протяжении последующих 3 месяцев ежедневные горячие приливы уменьшились на 42%,  $p=0,0003$ , а суммарный индекс Купермана снизился до 24%,  $p=0,0028$ . В связи с тем, что во время исследований вазомоторных симптомов была отмечена значительная эффективность терапии плацебо, вполне вероятно, что полученный в данном исследовании результата (уменьшение вазомоторных симптомов на 42%) все же не превзойдет результат от применения плацебо. Небольшое количество участников в данном исследовании также свидетельствует о том, что полученные результаты необходимо толковать с осторожностью.

Как уже отмечалось, результаты исследования многокомпонентных препаратов не способствуют накоплению информации о каждом отдельном растительном компоненте. Лекарственные травы имеют сложный химический состав и могут содержать более 100 различных химических веществ, которые зачастую оказывают синергетическое действие. В то время как применение многокомпонентных препаратов может отражать характер лечебной практики, множество взаимодействий между химическими веществами этих компонентов дают возможность применять полученные результаты к любому отдельно травяному растению или химическому веществу. Различия в методиках исследования также представляют трудность для сравнения полученных результатов. Испытуемые получали разную дозу *витекса священного* в лекарственной форме для перорального применения – от 50 мг до 1000 мг в день, также для оценки результатов использовались разные шкалы.

Во всех исследованиях принимали участие женщины, переживающие период перименопаузы и постменопаузы, поэтому границы фаз климакса варьировались так же, как и возрастной диапазон. В большинстве случаев также не упоминалось о распределении пациентов в зависимости от менопаузального статуса, а наличие небольшого количества пациентов в каждой подгруппе, вероятно, привело к тому, что

эффективность применяемых препаратов была определена неправильно. Продолжительность исследований была умеренной, большинство исследований были плацебо-контролируемыми. Однако процент испытуемых с уменьшенными вазомоторными симптомами, полученный во время неконтролируемого пробного исследования, был сопоставим с эффектом плацебо, который был отмечен во время РКИ ван Ди и др.; это указывает на то, что в исследования (особенно изучающие менопаузальные симптомы) необходимо включать контрольную группу. Отрицательные результаты исследования HALT свидетельствуют о том, что в исследование были включены женщины со слабовыраженными типичными симптомами, которые отвечают на применение терапии плацебо. Подчеркнута необходимость получения результатов тщательных РКИ эффективности *витекса священного* в качестве единственного компонента.

### Клинические исследования ПМС и симптомов, подобных ПМС

Вероятно, что применение экстракта *витекса священного* для облегчения менопаузальных симптомов также может быть эффективным и для уменьшения симптомов, подобных ПМС, которые женщины испытывают в период перименопаузы. Во время плацебо-контролируемых [120], сравнительных [121, 122] и неэкспериментальных исследований [123–125] экстракт *витекса священного* продемонстрировал свою эффективность в облегчении симптомов ПМС.

Во время непродолжительного исследования симптомов, подобных ПМС, проведенного авторами статьи, у женщин в перименопаузальный период наблюдались улучшения состояния при применении *витекса священного* (пациенты употребляли 1000 мг экстракта сухих плодов в день) в сочетании со *зверобоем обыкновенным* (пациенты употребляли 5400 мг экстракта сухих цветков растения, которые содержат 2970 мг гиперцинов, 27 мг гиперфоринов и 54 мг флавоногликозидов). В менструальном опроснике Абрахамса испытуемые отметили облегчение симптомов ПМС, а также таких симптомов, как чувство тревоги (PMS-A), депрессия (PMS-D), повышенное половое влечение (PMS-C), а также задержка жидкости в организме (PMS-H).

Применение растительной комбинации имело более эффективное влияние на облегчение всех симптомов ПМС, депрессии и повышенного полового влечения в сравнении с плацебо. Можно сделать лишь ограниченные выводы о благоприятном эффекте применяемых в комбинации растительных экстрактов на облегчение симптомов ПМС. Вывод о влиянии *зверобоя обыкновенного* на облегчение симптомов депрессии можно сделать исходя из того, что применение экстракта этого растения является эффективным устранением слабой или умеренной депрессии [126]. Однако результаты данного исследования сопоставимы с результатами предыдущего исследования влияния экстракта *витекса священного* на облегчение симптомов ПМС у женщин в период перименопаузы [120–125].

### Перспектива дальнейших исследований

Несмотря на то что экстракт *витекса священного* сегодня используется в клинической практике и представляется действенным при облегчении жалоб, связанных с менопаузой, реальные подтверждения его эффективности отсутствуют. В то время как применение растительных препаратов отражает характер лечебной практики, результаты РКИ не позволяют оценить эффект лекарственного растения в качестве единственного компонента. Необходимо проводить тщательные РКИ для определения эффективности и безопасности экстракта *витекса священного*. В связи с тем, что во время исследований менопаузальных симптомов в группе испытуемых, получавших плацебо, были отмечены хорошие результаты

(что обычно отмечается при естественном протекании симптомов во время их исследования), в последующие исследования необходимо включать контрольную группу. Результаты неконтролируемых исследований необходимо толковать с осторожностью. Согласно рекомендациям таких агентств, как FDA [115], в клинические исследования необходимо включать женщин с сильно выраженными симптомами.

Результаты исследования симптомов ПМС являются удовлетворительными; в исследовании принимало участие небольшое количество, поэтому необходимо провести более масштабное рандомизированное контролируемое исследование, направленное на изучение этих симптомов.

### Выводы

Достоверно неизвестно, с каких времен *витекс священный* применяется в качестве средства для облегчения симптомов менопаузы, но некоторые фитотерапевты активно используют его экстракты в клинической практике. В то время как результаты некоторых исследований свидетельствуют об эффективности многокомпонентных препаратов, содержащих экстракты *витекса священного*, результатов рандомизированных контролируемых исследований недостаточно для подтверждения использования каждого отдельного растительного компонента. Последние фармакологические исследования указывают на наличие возможных механизмов, которые могут эффективно влиять на облегчение симптомов менопаузы, а также на их проявление. В связи с тем, что состояние эндокринной и нейроэндокринной системы во время менопаузы еще полностью не изучено, нельзя сделать каких-либо однозначных выводов. Однако с учетом нынешнего понимания вопроса новые результаты фармакологических исследований поддерживают роль *витекса священного* в облегчении менопаузальных симптомов. Поэтому актуальным представляется проведение дальнейших исследований роли этого растительного компонента в уменьшении симптомов, подобных ПМС, у женщин в период перименопаузы.

### Финансовая информация

Растительные препараты, используемые в исследованиях ван Ди и др., были предоставлены доцентом Керри М. Боун, руководителем исследования, директором компании «Меди-Херб» (MediHerb).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mills S, Bone K. Principles and Practice of Phytotherapy. London: Churchill Livingstone, 2000.
- Pizzorno J, Murray M. Textbook of Natural Medicine. New York: Churchill Livingstone, 2000.
- Hawley R, Levick B, eds. Women in Antiquity: New Assessments. London, New York: Routledge, 1995.
- Hobbs C. Vitex: The Women's Herb. 2nd ed. Santa Cruz, CA: Botanica Press, 1990.
- Attelmann H, Bends K, Hellenkemper H, Warkalla H. Agnolyt\_ in the treatment of gynecological complaints [in German]. Z Pra" klin Geriatr 1972;2:239-243.
- Fugh-Berman A. Herbs, phytoestrogens, and other CAM therapies. In: Lobo R, ed. Treatment of the Postmenopausal Woman. Basic and Clinical Aspects. 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press, 2007:683.
- Bone K. A Clinical Guide to Blending Liquid Herbs. St. Louis: Churchill Livingstone, 2003.
- Mills S. The Dictionary of Modern Herbalism. Wellingborough, UK: Thorsons, 1985.
- Newall C, Anderson L, Phillipson J. Herbal Medicines: A Guide for Healthcare Professionals. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
- Christie S, Walker AF. Vitex agnus-castus L.: (1) A Review of Its Traditional and Modern Therapeutic use; (2) Current Use from a Survey of Practitioners. Eur J Herbal Med 1997;3:29-45.
- Rotem C, Kaplan B. Phyto-female complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: Randomized, controlled, double-blind pilot study. Gynecol Endocrinol 2007;23:117-122.
- Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: A randomized trial. Ann Intern Med 2006;145:869-879.
- van Die MD, Burger HG, Bone KM, et al. Hypericum perforatum with Vitex agnus-castus in menopausal symptoms. Menopause 2009;16:156-163.
- Smolinski D, Wollner D, Orlowski J, et al. A pilot study to examine a combination botanical for the treatment of menopausal symptoms. J Altern Complement Med 2005;11:483-489.
- Wuttke W, Gorkow C, Jarry H. Dopaminergic compounds in Vitex agnus-castus. In: Leow D, Rietbrock, N, ed. Herbal Medicine in Research and Clinical Application [in German]. Darmstadt, Germany: Steinkopff (Verlag), 1995:81-91.
- Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, et al. Chaste tree (Vitex agnus-castus): Pharmacology and clinical indications. Phytomedicine 2003;10:348-357.
- Wuttke W. The use of chasteberry (Vitex agnus castus) extract in gynecology. Gynakol Endokrinol 2008;6:82-86.
- Meier B, Berger D, Hoberg E, et al. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. Phytomedicine 2000;7:373-381.
- Webster DE, Lu J, Chen SN, et al. Activation of the muopiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: Implication for its use in PMS. J Ethnopharmacol 2006;106:216-221.
- Dericks-Tan JS, Schwinn P, Hildt C. Dose-dependent stimulation of melatonin secretion after administration of Agnus castus: Experimental and clinical endocrinology & diabetes 2003;111:44-46.
- Chopin Lucks B. Vitex agnus castus essential oil and menopausal balance: A research update. Complement Ther Nurs Midwifery 2003;9:157-160.
- World Health Organisation. Research on the Menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. WHO VITEX AGNUS-CASTUS IN MENOPAUSE 859 Technical Report Series No. 866. Geneva: WHO Library Cataloguing in Publication Data, 1996.
- Lucks BC, Sørensen J, Veal L. Vitex agnus-castus essential oil and menopausal balance: A self-care survey. Complement Ther Nurs Midwifery 2002;8:148-154.
- Mitchell E, Woods NF, Mariella A. Three stages of the menopausal transition from the Seattle Midlife Women's Health Study: Toward a more precise definition. Menopause 2000;7:334-349.
- Burger H. The endocrinology of the menopause. J Steroid Biochem Molecular Biol 1999;69:31-35.
- Burger H. The relationship between the endocrine characteristics and the regularity of menstrual cycles in the approach to menopause. Menopause 2005;12:276-274.
- Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1495-1501.
- Dennerstein L, Smith AM, Morse C, et al. Menopausal symptoms in Australian women. Med J Aust 1993;159:232-236.
- Van Look PF, Lothian H, Hunter WM, et al. Hypothalamicpituitary- ovarian function in perimenopausal women. Clin Endocrinol (Oxf ) 1977;7:13-31.
- Teede H, Buger H. The menopausal transition. In: Studd JW, ed. The Management of the Menopause. Annual Review. New York: Elsevier, 1998:1-18.
- Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. Hot flushes during the menopause transition: A longitudinal study in Australian-born women. Menopause 2005;12:460-467.
- Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. Obstet Gynecol 2000;96:351-358.
- Nilsson K, Heimer G. Endogenous estrogen levels in postmenopausal women with severe urogenital atrophy. Gynecol Obstet Invest 1992;34:234-236.
- Burger H, Dudley E, Robertson D, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. Recent Prog Hormone Res 2002;57:257-275.
- Fraser IS, Baird DT. Blood production and ovarian secretion rates of estradiol-17 beta and estrone in women with dysfunctional uterine bleeding. J Clin Endocrinol Metab 1974;39:564-570.
- Bungay GT, Vessey MP, McPherson CK. Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause. Br Med J 1980;281:181-183.
- Freeman EW, Sammel MD, Liu L, et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. Arch Gen Psychiatry 2004;61:62-70.
- Robinson GE. Psychotic and mood disorders associated with the perimenopausal period: Epidemiology, aetiology and management. CNS Drugs 2001;15:175-184.
- Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: A multiethnic community study. Am J Public Health 2001;91:1435-1442.
- Hassan I, Ismail KM, O'Brien S. PMS in the perimenopause. J Br Menopause Soc 2004;10:151-156.
- Erlík Y, Tataryn IV, Meldrum DR, et al. Association of waking episodes with menopausal hot flushes. JAMA 1981;245:1741-1744.
- Shaver J, Giblin E, Lentz M, Lee K. Sleep patterns and stability in perimenopausal women. Sleep 1988;11:556-561.

43. Gonen R, Sharf M, Lavie P. The association between midsleep waking episodes and hot flashes in post-menopausal women. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1986;5:113–117.
44. Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause* 2006;13:576–583.
45. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: An hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:293–312.
46. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:695–728; vii–viii.
47. Finkelstein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, et al. Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;35:665–670.
48. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep* 1998;21:553–566.
49. Joffe H, Hall JE, Soares CN, et al. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 2002;9:392–398.
50. Landgren BM, Collins A, Csemiczky G, et al. Menopause transition: Annual changes in serum hormonal patterns over the menstrual cycle in women during a nine-year period prior to menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2763–2769.
51. Burger H, Teede H. Endocrine changes during the perimenopause. In: Lobo R, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman. Basic and Clinical Aspects*. 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press, 2007:67–76.
52. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1231–1237.
53. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary-ovarian function in normal women during the menopausal transition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981;14:245–255.
54. Robertson DM, Burger HG. Reproductive hormones: Ageing and the perimenopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:612–616.
55. Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas* 1988;10:35–43.
56. Santoro N, Chervenak JL. The menopause transition. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:627–636.
57. Burger HG. Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition: An analysis of FSH, oestradiol and inhibin. *Eur J Endocrinol* 1994;130:38–42.
58. Rannevik G, Carlstrom K, Jeppsson S, et al. A prospective long-term study in women from pre-menopause to post-menopause: Changing profiles of gonadotrophins, oestrogens and androgens. *Maturitas* 1986;8:297–307.
59. Longcope C, Franz C, Morello C, et al. Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years. *Maturitas* 1986;8:189–196.
60. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibitors during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4025–4030.
61. Prior JC. Perimenopause: The complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 1998;19:397–428.
62. Miro F, Parker SW, Aspinall LJ, et al. Origins and consequences of the elongation of the human menstrual cycle during the menopausal transition: The FREEDOM Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4910–4915. 860 VAN DIE ET AL.
63. Weiss G, Skurnick JH, Goldsmith LT, et al. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA* 2004;292:2991–2996.
64. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008;371:1200–1210.
65. Genazzani AR, Salvestroni C, Spinetti A, et al. Estrogens and neurotransmitters. In: Studd JWW, ed. *The Management of the Menopause: Annual Review 1998*. Carnforth, Lancs, UK: The Parthenon Publishing Group Limited, 1998: 169–175.
66. Sherwin BB. Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1996;87(2 Suppl): 20S–26S.
67. Maggi A, Perez J. Role of female gonadal hormones in the CNS: Clinical and experimental aspects. *Life Sci* 1985;37: 893–906.
68. Da Silva I, Naftolin F. Clinical effects of sex steroids on the brain. In: Lobo R, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman. Basic and Clinical Aspects*. 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press, 2007:199–215.
69. Nair NP, Hariharasubramanian N, Pilapil C, et al. Plasma melatonin: An index of brain aging in humans? *Biol Psychiatry* 1986;21:141–150.
70. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ* 1994;309:167.
71. Vakkuri O, Kivela A, Leppaluoto J, et al. Decrease in melatonin precedes follicle-stimulating hormone increase during perimenopause. *Eur J Endocrinol* 1996;135:188–192.
72. Zimmerman R, Olcese J. Melatonin. In: Lobo R, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman*. Burlington, MA: Academic Press, 2007.
73. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol* 2001;13:453–464.
74. Bruck K, Zeisberger E. Adaptive changes in thermoregulation and their neuropharmacological basis. *Pharmacol Ther* 1987;35:163–215.
75. Biegon A, Reches A, Snyder L, McEwen BS. Serotonergic and noradrenergic receptors in the rat brain: Modulation by chronic exposure to ovarian hormones. *Life Sci* 1983;32: 2015–2021.
76. Tuchman E. Exploring the prevalence of menopause symptoms in midlife women in methadone maintenance treatment. *Soc Work Health Care* 2007;45:43–62.
77. Simpkins JW, Katovich MJ, Song IC. Similarities between morphine withdrawal in the rat and the menopausal hot flush. *Life Sci* 1983;32:1957–1966.
78. Barros RC, Branco LG, Carnio EC. Evidence for thermoregulation by dopamine D1 and D2 receptors in the anteroventral preoptic region during normoxia and hypoxia. *Brain Res* 2004;1030:165–171.
79. Cagnacci A, Melis GB, Soldani R, et al. Regulation of body temperature in postmenopausal women: Interactions between brocromiptine and the endogenous opioid system. *Life Sci* 1989;44:1395–1402.
80. Zichella L, Falaschi P, Fioretti P, et al. Effects of different dopamine agonists and antagonists on post-menopausal hot flashes. *Maturitas* 1986;8:229–237.
81. Blum I, Vered Y, Lifshitz A, et al. The effect of estrogen replacement therapy on plasma serotonin and catecholamines of postmenopausal women. *Isr J Med Sci* 1996;32: 1158–1162.
82. Gonzales GF, Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: Effects of age and serum oestradiol levels. *Maturitas* 1993;17:23–29.
83. Fink G, Sumner BE. Oestrogen and mental state. *Nature* 1996;383:306.
84. Dennerstein L, Lehert P, Guthrie JR, Burger HG. Modeling women's health during the menopausal transition: A longitudinal analysis. *Menopause* 2007;14:53–62.
85. Ballinger CB, Browning MC, Smith AH. Hormone profiles and psychological symptoms in peri-menopausal women. *Maturitas* 1987;9:235–251.
86. Chakravarti S, Collins WP, Newton JR, et al. Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:769–775.
87. Soares CN, Cohen LS. The perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability. *Sao Paulo Med J* 2001; 119:78–83.
88. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375–382.
89. Avis NE, Kaufert PA, Lock M, et al. The evolution of menopausal symptoms. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993;7:17–32.
90. Barden N, Merand Y, Rouleau D, et al. Changes in the betaendorphin content of discrete hypothalamic nuclei during the estrous cycle of the rat. *Brain Res* 1981;204:441–445.
91. Genazzani AR, Petraglia F, Mercuri N, et al. Effect of steroid hormones and antihormones on hypothalamic beta-endorphin concentrations in intact and castrated female rats. *J Endocrinol Invest* 1990;13:91–96.
92. Wise PM, Rance N, Barraclough CA. Effects of estradiol and progesterone on catecholamine turnover rates in discrete hypothalamic regions in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1981;108:2186–2193.
93. Jacobs PA, Hyland ME. An evaluation of the benefits of taking hormone replacement therapy with other prescription drugs. *Maturitas* 2003;46:273–281.
94. Paoletti AM, Floris S, Mannias M, et al. Evidence that cyproterone acetate improves psychological symptoms and enhances the activity of the dopaminergic system in postmenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:608–612.
95. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of femalespecific mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(S5):S102–S108.
96. Khan SA, Pace JE, Cox ML, et al. Climacteric symptoms in healthy middle-aged women. *Br J Clin Pract* 1994;48:240–242.
97. Schmidt PJ, Nieman LK, Grover GN, et al. Lack of effect of induced menses on symptoms in women with premenstrual syndrome. *NEJM* 1991;324:1174–1179.
98. Winer SA, Rapkin AJ. Premenstrual disorders: Prevalence, etiology and impact. *J Reprod Med* 2006;51(4 suppl):339–347.
99. Richards M, Rubinow DR, Daly RC, Schmidt PJ. Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:133–137.
100. Hale G, Hughes C, Burger H, et al. Atypical oestradiol secretion and ovulation patterns caused by Luteal Out-Of-Phase (“LOOP”) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 2009;16:50–59.
101. Jarry H, Spengler B, Porzel A, et al. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of Vitex agnus-castus and isolated flavones. *Planta Med* 2003;69:945–947.
102. Yen SSC, Jaffe RB. Prolactin in human reproduction. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, ed. *Reproductive VITEX AGNUS-CASTUS IN MENOPAUSE* 861 *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 276–277.
103. Halbreich U, Ben-David M, Assael M, Bornstein R. Serum prolactin in women with premenstrual syndrome. *Lancet* 1976;2:654–656.
104. Muhlenstedt D, Bohnet HG, Hanker JP, Schneider HP. Short luteal phase and prolactin. *Int J Fertil* 1978;23:213–218.
105. Dietrich M, Hinnery B, Link M, et al. Latent hyperprolactinaemia as a cause of mastodynia and luteal function impairment. *Vth International Congress Prolactin*, 1988.

106. Giannini AJ, Martin DM, Turner CE. Beta-endorphin decline in late luteal phase dysphoric disorder. *Int J Psychiatry Med* 1990;20:279–284.
107. Chuong CJ, Hsi BP, Gibbons WE. Periovulatory betaendorphin levels in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;83(5 Pt 1):755–760.
108. Facchinetti F, Moglia A, Bonuccelli U, et al. Pattern of plasma opioids in menstrually-related migraine and epilepsy. *Funct Neurol* 1986;1:415–419.
109. Facchinetti F, Martignoni E, Petraglia F, et al. Premenstrual fall of plasma beta-endorphin in patients with premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1987;47:570–573.
110. Diaz BL, Llaneza PC. Endocrine regulation of the course of menopause by oral melatonin: First case report. *Menopause* 2008;15:388–392.
111. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a doubleblind placebo-controlled study: Effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003;44(suppl 1): S67–S77.
112. Osmer R, Friede M, Liske E, et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005;105(5 Pt 1):1074–1083.
113. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of Cimicifuga racemosa on climacteric complaints: A randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:30–35.
114. Geller SE, Studee L. Contemporary alternatives to plant estrogens for menopause. *Maturitas* 2006;55(suppl 1):S3–S13.
115. US Department of Health and Human Services FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: Labeling guidance for noncontraceptive estrogen drug products for the treatment of vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms—prescribing information for health care providers and patient labeling [revision 1]. Rockville, MD: Division of Drug Information, Center for Drug Evaluation and Research, CDER, 2004.
116. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen=progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD002978.
117. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998;91:6–11.
118. Davis S, Briganti E, Chen RQ, et al. The effects of Chinese medicinal herbs on postmenopausal vasomotor symptoms of Australian women. *Med J Austr* 2001;174:68–71.
119. Knight DC, Howes JB, Eden J. The effect of Promensil™, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric* 1999;2:79–84.
120. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: Prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322:134–137.
121. Lauritzen CH, Reuter HD, Repges R, et al. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus: Controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4:183–189.
122. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:191–195.
123. Propping D, Bohnert KJ, Peeters M, et al. Vitex agnus castus. The treatment of gynaecological syndromes. [in German]. *Therapeutikon* 1991;5:581–585.
124. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing Vitex agnus castus. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:315–320.
125. Berger D, Schaffner W, Schrader E, et al. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:150–153.
126. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev Abstracts* 2000;2:CD000448.