

## Efficacia di *Vitex agnus-castus* nella sindrome premenstruale: la nostra esperienza

E.V.I. RISOLETI, L. GIUFFRIDA, I. IOZZA, G. GAROFALO, O. VALENTI, C. NAPOLI

**RIASSUNTO:** Efficacia di *Vitex agnus-castus* nella sindrome premenstruale: la nostra esperienza.

E.V.I. RISOLETI, L. GIUFFRIDA, I. IOZZA, G. GAROFALO, O. VALENTI, C. NAPOLI

La sindrome premenstruale è rappresentata da un complesso di sintomi caratterizzati non solo da cambiamenti psicologici, che includono irritabilità, aggressività, tensione, ansietà e depressione, ma anche da disturbi somatici dovuti alla ritenzione di liquidi come gonfiore, aumento di peso, edema, tensione mammaria e cefalea prima dell'inizio del ciclo mestruale.

Le cause della sindrome premenstruale non sono ancora del tutto chiare ma sono state attribuite a diversi fattori quali cambiamenti ormonali, neurotrasmettitori, prostaglandine, dieta, farmaci e stile di vita; di conseguenza risulta difficoltoso l'approccio terapeutico. Il ruolo degli ormoni ovarici non è chiaro, anche se i sintomi spesso migliorano quando l'ovulazione viene soppressa.

*Vitex agnus-castus* è una pianta che contiene una miscela di iridoidi e flavonoidi ed alcuni componenti simili, per struttura, agli ormoni sessuali che sono stati isolati da foglie e fiori. Gli effetti di *Vitex agnus-castus* sono stati descritti come simili a quelli del corpo luteo.

Abbiamo valutato gli effetti di *Vitex agnus-castus* in uno studio prospettico, randomizzato in un gruppo di adolescenti di età compresa tra i 17 ed i 25 anni con sindrome premenstruale. Il trattamento è stato effettuato per tre cicli mestruali consecutivi.

Abbiamo arruolato 72 pazienti suddivise in tre gruppi; il primo gruppo ha eseguito trattamento con *Vitex agnus-castus* (una compressa al dì), il secondo ha eseguito trattamento con contraccettivi orali contenenti drospirenone ed il terzo gruppo ha utilizzato placebo. I sintomi, quali ritenzione idrica, dolore, ricerca incondizionata di cibo, alterazioni nel tono dell'umore, sono stati documentati attraverso l'uso di un questionario compilato giornalmente dalle adolescenti e per mezzo del quale è stato calcolato un punteggio prima e dopo il trattamento.

Il punteggio calcolato in base al PMSD (diario sindrome premenstruale) nel primo gruppo trattato con *Vitex agnus-castus* ha mostrato un netto decremento; esso infatti è passato da  $29.23 \pm 7.63$  (punteggio iniziale) a  $4.28 \pm 5.76$  (dopo il trattamento). Il secondo gruppo trattato con contraccettivi orali ha mostrato un risultato sovrapponibile al primo; è passato infatti da  $29.38 \pm 7.88$  a  $4.17 \pm 5.7$  alla fine del

**SUMMARY:** Efficacy *Vitex agnus-castus* in the premenstrual syndrome: our experience.

E.V.I. RISOLETI, L. GIUFFRIDA, I. IOZZA, G. GAROFALO, O. VALENTI, C. NAPOLI

Pre-menstrual syndrome (PMS) is a complex of symptoms characterized not only by psychological changes including irritability, aggression, tension, anxiety and depression but also by somatic changes attributed to fluid retention such as feeling bloated, weight increase, oedema, breast tenderness, and headache before menses.

The causes of premenstrual syndrome have not been clearly elucidated but these have been attributed to hormonal change, neurotransmitters, prostaglandins, diet, drugs and lifestyle, consequently a causal treatment is difficult. The role of ovarian hormones is unclear, but symptoms often improve when ovulation is suppressed.

The fruits of *Vitex agnus-castus* (the chaste tree) contain a mixture of iridoids and flavonoids while and some compounds similar in structure to the sex hormones were isolated from its leaves and flowers. The effects of *Vitex agnus-castus* have been described as similar to those of corpus luteum.

We evaluated the effects of *Vitex agnus castus* in a large, prospective and randomized study over three consecutive menstrual cycles in adolescents between 17 and 25 years old suffering from moderate to severe premenstrual syndrome (PMS).

Seventy-two patients were enrolled in our study and randomly assigned to receive one tablet of *Vitex agnus-castus*, or new oral contraceptive pills containing drospirenone in the 24/4 formulation or placebo once a day. Symptoms were documented with a daily rating scale with symptom factors such as negative affect, water retention, food cravings and pain.

The premenstrual syndrome diary (PMSD) sum score decreased from  $29.23 \pm 7.63$  score points at baseline to  $4.28 \pm 5.76$  at the 3<sup>rd</sup> cycle in the treatment group with *Vitex agnus-castus*; while it decreased from  $29.38 \pm 7.88$  to  $4.1 \pm 5.7$  in the treatment group with oral contraceptive; and it decreased from  $28.76 \pm 8.23$  to  $11.79 \pm 11.78$  in the placebo group.

There was a significant difference in the PMSD sum score in the three groups, while the efficacy rate in treatment groups was significantly higher than the placebo group, the results in the groups treated with VAC and treated with OC are comparable.

trattamento. Infine, il terzo gruppo trattato con placebo ha riportato un decremento del punteggio da  $28.76 \pm 8.23$  a  $11.79 \pm 11.78$ .

Abbiamo dunque evidenziato un netto miglioramento della sintomatologia da sindrome premenstruale nel gruppo trattato con Vitex agnus-castus rispetto al gruppo con placebo, mentre i risultati ottenuti con trattamenti con contraccettivi orali sono sovrapponibili a quelli di Vitex agnus-castus. La tollerabilità di Vitex agnus-castus è migliore rispetto a quella dei contraccettivi orali. In conclusione, Vitex agnus-castus ha mostrato di essere una sostanza sicura, ben tollerata ed efficace nelle adolescenti con sindrome premenstruale moderata e severa.

*Tolerability of agnus-castus was good in our study and higher than oral contraceptive.*

*In conclusion Vitex agnus-castus is a safe, well-tolerated and effective drug for the treatment of moderate-to-severe PMS in adolescents.*

KEY WORDS: *Vitex agnus-castus* - Sindrome premenstruale - Contraccettivi orali.  
*Vitex agnus-castus* - Premenstrual syndrome - Oral contraceptives.

## Introduzione

Con il termine di sindrome premenstruale (PMS, *Pre-Menstrual Syndrome*) si intende un complesso di alterazioni fisiche e psichiche che compaiono ciclicamente durante la settimana che precede la mestruazione, cioè in tarda fase luteale, e che regrediscono uno o due giorni dopo l'inizio della mestruazione stessa (1).

Si tratta quindi di un insieme complesso ed eterogeneo di alterazioni sia biologiche che psicologiche, ma è la loro precisa localizzazione temporale rispetto al ciclo mestruale che ne consente l'identificazione come sindrome. Infatti, la ricorrenza dei sintomi nella stessa fase del ciclo mestruale per almeno tre cicli consecutivi, associata alla presenza in fase follicolare di un periodo di almeno 7 giorni liberi da sintomi, sono elementi essenziali per porre la diagnosi di sindrome premenstruale. Altro requisito diagnostico fondamentale è la severità dei sintomi e la loro capacità di interferire nella vita relazionale della paziente (2).

Circa i due terzi delle donne lamenta sintomi più o meno invalidanti in prossimità del flusso mestruale, ma solo nel 5% delle donne in età riproduttiva si può configurare il quadro tipico della sindrome premenstruale; la PMS può manifestarsi nella donna in un qualunque momento della vita riproduttiva, con maggiore incidenza tra i 25 ed i 40 anni di età (3), più comunemente in quelle pazienti che riferiscono una storia di lunghi periodi di cicli mestruali naturali, ossia senza l'uso di contraccettivi orali. Si è osservata una maggior incidenza nelle donne che appartengono alle classi sociali più elevate (4).

Il quadro clinico della sindrome comprende diversi sintomi, che però non sempre si manifestano tutti contemporaneamente.

Tra i sintomi soggettivi somatici, riscontriamo ede-

ma diffuso con gonfiore addominale e aumento di peso, dolori gravativi pelvici, turbe gastrointestinali quali nausea, stipsi o diarrea, tensione mammaria e mastodinia, vampate di calore, cefalea e comparsa di acne e seborrea.

All'interno della sintomatologia psichica sono compresi labilità emotiva, modificazioni dell'umore con irritabilità, aggressività, ansia, depressione e tendenza al pianto; difficoltà di concentrazione e scarsa motivazione, sonnolenza, calo della libido e alterazione del comportamento sessuale, aumentato appetito e/o bramosia di cibi dolci o salati.

La sindrome premenstruale, per queste sue numerose sfaccettature cliniche, può avere ripercussioni negative a livello sociale, lavorativo e affettivo. In base alla disabilità che la PMS comporta, si distinguono forme lievi, moderate e gravi. Nei quadri più gravi si possono infatti riscontrare scarso rendimento lavorativo fino all'assenteismo, isolamento sociale; in casi rari le donne affette da questo disturbo possono rendersi responsabili di comportamenti psicotici. Queste manifestazioni vengono considerate al pari di una patologia psichiatrica e sono riconosciute e classificate nel DSM-IV (5) come "disordine disforico premenstruale", in inglese denominato *Premenstrual Dysphoric Disorder* (PMDD).

Le cause della sindrome premenstruale non sono state ancora chiarite, ma essa è attribuita a diversi fattori quali: cambiamenti ormonali, neurotrasmettitori, prostaglandine, dieta, farmaci e stile di vita; tutti questi fattori rendono difficoltoso l'approccio terapeutico.

Numerosi studi hanno tentato di identificare la relazione causa-effetto tra i livelli ormonali e la severità dei sintomi psicologici e fisici. Il presupposto di ritenere la PMS legata alle cicliche variazioni degli steroidi ovarici è supportata dal fatto che si osserva una re-

gressione pressoché totale della sintomatologia dopo ovariectomia chirurgica o medica e dopo trattamento con inibitori dell'ovulazione, così come scomparire nei brevi periodi anovulatori, durante più lunghi periodi di amenorrea, oppure durante la gravidanza.

Nel tempo sono state proposte numerose ipotesi patogenetiche per individuare quali specifici ormoni potessero essere coinvolti nell'insorgenza della sindrome premestruale.

Per quanto riguarda i fattori biologici, una delle ipotesi più accreditate nella genesi della PMS riguarda il ruolo degli ormoni ovarici (estradiolo e progesterone), dal momento che regolano il ciclo mestruale e hanno anche un effetto diretto sul sistema nervoso centrale.

L'estradiolo, infatti, migliora il tono dell'umore in corrispondenza del suo picco preovulatorio, mentre il progesterone ed i suoi metaboliti, oltre ad avere un effetto sedativo, possono provocare l'abbassamento del tono dell'umore.

La carenza di progesterone sembra il fattore maggiormente implicato nella PMS e può essere conseguente a difetti di secrezione, di metabolizzazione, di escrezione o a interferenze con altre sostanze.

Anche la prolattina è stata chiamata in causa in quanto i suoi livelli plasmatici tendono ad essere più elevati nelle pazienti sofferenti di PMS, in concomitanza con bassi livelli di progesterone (6).

### **Agnocasto**

L'agnocasto, arbusto che troviamo nella boscaglia dei fiumi mediterranei, fa parte della famiglia delle *Verbanaceae*. La pianta contiene un miscuglio di glicosidi iridoidi, flavonoidi, diterpeni alcuni dei quali simili per struttura agli ormoni sessuali (7).

Tradizionalmente l'agnocasto è riconosciuto come rimedio per il controllo e la regolazione del sistema ovarulatorio femminile: utilizzato nei casi di amenorrea e dismenorrea per favorire la riproduttività, può aiutare nella menopausa per ridurre le vampate di calore connesse alla riduzione di produzione di progesterone (8).

Il meccanismo d'azione non è del tutto conosciuto, ma alcuni studi mostrano come i suoi effetti positivi sui sintomi correlati alla mastodinia sono riconducibili all'effetto dopaminergico attraverso il quale determina riduzione dei livelli di prolattina in fase luteale.

La pianta favorirebbe la produzione di ormoni da parte del corpo luteo e devierebbe così l'equilibrio estro-progestinico verso l'attività progestinica. Si tratta di un effetto ormonale corpo, luteo-simile che avviene però senza legarsi direttamente ai recettori degli estrogeni (9).

*Vitex agnus-castus* è utilizzato per alleviare sintomi

relativi a diversi problemi ginecologici. Il suo legame con i recettori per gli oppioidi,  $\beta$ -endorfine, potrebbe svolgere un ruolo nel suo meccanismo d'azione (10).

La pianta è stata utilizzata tradizionalmente per alleviare i sintomi della sindrome premestruale. Tra gli altri usi vengono annoverati: mastalgia ciclica, iperprolattinemia lieve, difetto della fase luteale.

Nel nostro studio, prospettico e randomizzato, abbiamo valutato gli effetti dell'agnocasto sulla sintomatologia premestruale in 86 donne; l'età media era di 36 anni, con cicli regolari di 28 giorni, della durata di 4 gg.

È stato arruolato un gruppo di controllo, trattato con placebo, di 84 donne con caratteristiche simili al gruppo trattato.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di dimostrare gli effetti benefici del trattamento con *Vitex agnus-castus* nelle adolescenti con sindrome premestruale.

### **Pazienti e metodi**

Abbiamo arruolato nel nostro studio tre gruppi di adolescenti di età compresa tra i 17 ed i 25 anni, che sono afferite presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Ospedale "S. Bambino" di Catania dal mese di giugno 2010 al mese di settembre 2010.

Le adolescenti con sindrome premestruale diagnosticata secondo il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* - quarta edizione, sono state messe a conoscenza del nostro studio prospettico tramite modulo di consenso informato.

Abbiamo suddiviso un totale di 72 pazienti, con simili caratteristiche per età, peso, altezza, regolarità cicli mestruali (25-28 gg), in tre gruppi di 27, 25 e 20 adolescenti, rispettivamente, ed abbiamo trattato il primo gruppo con *Vitex agnus-castus*, il secondo con contraccettivi orali ed il terzo gruppo con placebo.

Abbiamo escluso dal nostro studio pazienti con disturbi psichici o disordini somatici, donne con progetto di gravidanza, donne con controindicazioni per l'uso di contraccettivi orali ed in trattamento con farmaci attivi sul SNC.

Abbiamo trattato le pazienti per tre cicli mestruali successivi.

Abbiamo valutato la sindrome premestruale delle adolescenti usando un questionario di 17 domande attraverso il quale le pazienti davano un'autovalutazione della severità della sindrome (11). Il PMSD (*Premenstrual Syndrome Diary*) permette di valutare la severità della sindrome premestruale, attraverso un punteggio da 0 (nessun sintomo) a 3 (sindrome premestruale severa), che valuta gli effetti negativi quali ritenzione idrica, la ricerca incondizionata di cibo, il dolore.

Sono state incluse nello studio donne con punteggio di PMSD  $\geq 18$  alla prima visita.

Abbiamo sottoposto, inoltre, le pazienti ad esami di laboratorio (ematologici, biochimici) e a test di gravidanza.

Il primo gruppo di 27 pazienti è stato trattato con 1 cpr/die di *Vitex agnus-castus*, il secondo gruppo di 25 pazienti con contraccettivi orali contenenti 3 mg di drospirenone e 30  $\mu$ g di etinilestradiolo con regime di somministrazione di 24/4 (24 giorni di farmaco attivo e 4 di placebo), ed il terzo gruppo di 20 pazienti con placebo; tutti e tre i gruppi sono stati trattati per lo stesso periodo di tempo.

Alla fine del terzo ciclo, abbiamo sottoposto le adolescenti di tutti e tre i gruppi a visita medica (*endpoint*), esami di laboratorio (ematologici, biochimici ecc.), autovalutazione secondo il PMSD e confronto di questo con quello iniziale per ogni gruppo e tra i tre gruppi; è stata eseguita visita di controllo generale alla fine del trattamento.

Per definire l'efficacia del trattamento, è stato valutato il cambiamento del punteggio finale rispetto a quello iniziale. La variabile secondaria utilizzata per valutare il beneficio del trattamento è rappresentata dalla valutazione clinica globale che prendeva in considerazione:

1. la gravità della condizione;
2. il miglioramento o peggioramento generale;
3. la valutazione generale del trattamento: rischio o beneficio.

Sono stati valutati gli eventi avversi e la tollerabilità per ciascuna terapia e sono state valutate le percentuali di miglioramento dei sintomi delle donne trattate con, *Vitex agnus-castus* rispetto a quelle trattate con la combinazione di drospirenone ed etinilestradiolo, al termine dei tre cicli di terapia.

## Risultati

Abbiamo calcolato i punteggi iniziali secondo il diario compilato dalle pazienti (PMSD), relativo alla gravità della sintomatologia premestruale, ottenendo un punteggio di  $29.23 \pm 7.63$  per il gruppo trattato con agnocasto, un valore pari a  $29.38 \pm 7.88$  per il gruppo trattato con contraccettivi orali ed un punteggio di  $28.76 \pm 8.23$  nel gruppo placebo.

Alla fine del terzo ciclo di trattamento abbiamo avuto un decremento dei punteggi iniziali del PMSD con risultati sovrapponibili, per quanto riguarda il trattamento con *Vitex agnus-castus* e contraccettivi orali, ma tali decrementi sono stati nettamente superiori rispetto a quelli ottenuti nel gruppo placebo (Fig. 1).

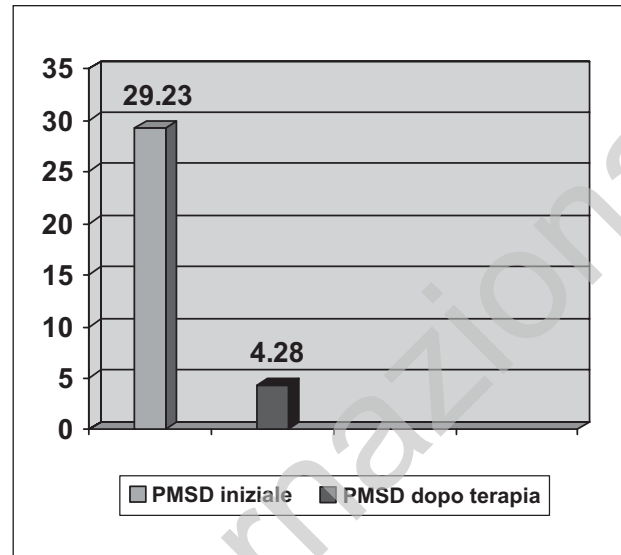


Fig. 1 - PMSD score prima e dopo terapia con *Vitex agnus-castus*.

Dopo il trattamento per tre cicli mestruali, il punteggio finale del PMSD è stato di  $4.28 \pm 5.76$  per il gruppo trattato con *Vitex agnus-castus*, di  $4.17 \pm 5.7$  per il gruppo trattato con contraccettivi orali, di  $11.79 \pm 11.78$  nel gruppo placebo (Tab. 1).

TABELLA 1 - PMSD SCORE PRIMA E DOPO TERAPIA NEI TRE GRUPPI DI STUDIO.

	Trattamento con agnocasto	Trattamento con OC	Placebo
Valori basali	$29.23 \pm 7.63$	$29.38 \pm 7.88$	$28.76 \pm 8.23$
Valori dopo 3 cicli di terapia	$4.28 \pm 5.76$	$4.17 \pm 5.7$	$11.79 \pm 11.78$

La visita medica effettuata alla fine della terapia, valutando lo stato generale delle pazienti, ha confermato il beneficio sulla sintomatologia premestruale.

Abbiamo evidenziato, dunque, un decremento del PMSD di circa il 60% e per tale motivo la terapia con *Vitex agnus-castus* è risultata efficace nelle adolescenti prese in considerazione.

Per quanto riguarda gli effetti avversi di *Vitex agnus-castus*, questi sono stati scarsi e rappresentati soprattutto da cefalea ed orticaria. Non è stato segnalato alcun effetto avverso serio con *Vitex agnus-castus*. Ogni evento è stato riportato una volta; la gravità era moderata per tutti gli eventi e si sono risolti senza l'interruzione del trattamento.

Il trattamento con contraccettivi orali è stato gravato da maggiori effetti avversi nelle donne arruolate nel nostro studio (Tab. 2).

TABELLA 2 - EFFETTI AVVERSI DEI TRATTAMENTI.

	Agnocasto	Contraccettivi orali	Placebo
Eventi segnalati, n	2 (0.7%)	4	2 (0.7%)
Eventi avversi	orticaria cefalea	spotting ritenzione idrica acne depressione	acne anticipo del ciclo mestruale disturbi gastrici
Interruzione del trattamento	0	0	1 (gravidanza)

## Conclusioni

La sindrome premestruale rappresenta un disturbo molto comune che colpisce milioni di donne. L'etiologia, come sappiamo, non è del tutto conosciuta; di conseguenza, il suo trattamento prevede differenti approcci che mirano alla risoluzione della sintomatologia svariata presente in tali donne.

Il trattamento con *Vitex agnus-castus* rappresenta un approccio terapeutico nuovo e di grande efficacia,

paragonabile al trattamento con estroprogestinici (terapia standard) (12).

L'estratto naturale *Vitex agnus-castus* ha mostrato, nel nostro studio, un'ottima maneggevolezza e tollerabilità sulle adolescenti con sindrome premestruale. Proprio perché è un prodotto naturale, è uno dei fitoterapici più sicuri ed utilizzati anche nelle adolescenti, come abbiamo osservato nelle nostre pazienti.

Esso ha mostrato, al termine del periodo di trattamento, buona efficacia percepita dalle giovani donne ed obiettata dai controlli clinici. Inoltre la terapia, non farmacologica, con *Vitex agnus-castus* ha mostrato scarsi effetti collaterali e nessuna sospensione da effetti avversi, contrariamente a quanto avviene con l'uso dei contraccettivi orali che, sebbene di ultima generazione (gravati da minori effetti collaterali rispetto al passato), non sono ben tollerati dalle nostre giovani pazienti a causa della ripercussione della terapia ormonale sul loro benessere generale.

In conclusione, nell'intervallo di tempo che abbiamo considerato, il trattamento fito-terapico con *Vitex agnus-castus* ha determinato un significativo miglioramento della sintomatologia delle adolescenti prese in considerazione, paragonabile al gruppo trattato con OC ma di gran lunga superiore rispetto al gruppo placebo.

## Bibliografia

1. Chuong CJ, Coulam CB Current views and the endorphin hypothesis. In: Gies LH, Kase NG, Berkowitz (eds). The premenstrual syndromes. Churchill-Livingstone, New York, 1988;75-95.
2. Sondheimer SJ Etiology of premenstrual syndrome. In: Smith S, Schiff I (eds) Modern management of premenstrual syndrome. Northon Medical Books, New York, 1994;46-54.
3. Kupper C, Loch EG Pramenstrualles Syndrome- Aktuelle Aspekte zur Therapie. Dtsch Apothekers 1996;136:1987-1993.
4. Takeda T, Tasaka K, Sakada M, Murata Y. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. Arch Women's Mental Health 2006;9:209-12.
5. Zhao G, Wang L, Qu C. Prevalence of premenstrual syndrome in reproductive women and its influential factors. Chin J Obstet Gynecol 1988;33:222-4.
6. Shellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomized, placebo controlled study. BMJ 2001;322:134-7.
7. Agni casti fructus (Chaste tree fruits). Commission E Monograph, December 2, 1992.
8. Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Bohnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex Agnus Castus*-controlled, double-blind study versus pyridoxine. Phytomedicine 1997;4:183-9.
9. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1994;102:448-54.
10. Merz PG, Gordow C, Schordter A, Rietbrock S, Sieder C, Loew D, et al. The effects of a special *Agnus castus* extract (BP 1095EI) on prolactin secretion in healthy male subjects. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996;104:447-53.
11. Casper RF, Powell AM. Premenstrual syndrome: documentation by a linear analog scale compared with two descriptive scales. Am J Obstet Gynecol 1986;155:862-7.
12. Ginsburg KA, Dinsay R. Premenstrual syndrome. In: Ransom SB, ed. Practical Strategies in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, Pa: WB Saunders CO; 2000:684-694.