

Monografia *Vitex agnus cactus*

La pianta *Vitex agnus castus* L. (fig.1) appartiene alla famiglia delle Verbenaceae. Altre denominazioni: agnocasto, pepe falso, pepe del monaco, erba della sacerdotessa, Chaste tree, Monk's pepper (ingl), Keuschlamm (ted.), Gattilier, Agneau chaste (franc.), Kyskhedstrae (oland.).

E' un arbusto perenne, deciduo, con altezza che può raggiungere 5-6 metri, foglie palmatocomposte di colore verde ed infiorescenze rosa-blu.

Il frutto è una bacca carnosa (drupa) di color rosso scuro che contiene quattro semi. I semi sono da brunastri ad olivastri con un odore aromatico di salvia ed un sapore piccante, simile al pepe. L'agnocasto è diffuso nell'Europa meridionale, USA, alcune zone dell'Asia e Nord Africa. Il suo habitat sono le foreste delle pianure alluvionali, lungo i corsi d'acqua e alle foci dei fiumi. Le coltivazioni, soprattutto a scopo ornamentale, sono piuttosto rare. Il raccolto ha luogo quando la maggior parte dei frutti non è ancora matura. I frutti raccolti secondo questo metodo sono soggetti ad un processo di maturazione secondaria.



Fig. 1 *Vitex agnus castus* L.

COMPOSIZIONE CHIMICA

I frutti maturi ed essiccati contengono glicosidi iridoidi quali agnusine (0,02-0,4%) ed aucubina (1); flavonoidi lipofilici quali casticina (0,02-0,2%), penduletina e crisosplenolo-D; flavoni idrofilici di O- o C-glicosidi compresi orientina, omo-orientina, luteolina-7-glucoside, isovitexina e isovitexina xiloside (2-3); diterpeni biciclici del tipo del labdano e clerodano, in particolare rotundifurano (0,3%); trigliceridi costituiti in prevalenza da acidi grassi α -linolenico, oleico, stearico, palmitico e linoleico; olio essenziale composto prevalentemente da monoterpeni quali α -pinene, sabinene, β -fellandrene, 4-terpineolo e sesquiterpeni quali β -cariofillene e germacrene B (4).

ATTIVITA' FARMACOLOGICHE

Già gli antichi greci usavano i frutti di agnocasto come rimedio per alcuni disturbi del ciclo mestruale, come risulta da opere di Ippocrate del IV secolo a.C.

Nell'antichità e durante il Medio Evo preparazioni di frutti di agnocasto sono state utilizzate per ridurre l'istinto sessuale, per stimolare le mestruazioni, per stimolare la produzione di latte, contro la flatulenza, per sopprimere l'appetito, per l'insonnia, nell'impotenza sessuale, nella prostatite, nell'orchite, nella sterilità femminile, nell'amenorrea, nella dismenorrea, nell'infiammazione delle ovaie.

In Germania si è sviluppato dagli anni 30 un reale interesse scientifico, che ha portato la Farmacopea ufficiale tedesca a riconoscere agli estratti di frutto di agnocasto efficacia nella sindrome premestruale, nei disturbi del ciclo, nella mastodinia.

L'aumento latente o manifesto dei livelli plasmatici di prolattina è la causa delle maggiori parte delle irregolarità mestruali, della sindrome premestruale e della mastodinia, che sono le indicazioni per l'utilizzo dell'agnocasto. Esperimenti in vitro ed in vivo hanno dimostrato l'attività dopaminergica, inibente la secrezione di prolattina dell'estratto di *Vitex agnus castus*. La dopamina è stata identificata come uno dei fattori fisiologici che inibiscono la prolattina (PIF) agendo sulle cellule lattotrope dell'ipofisi e si è potuto dimostrare che l'estratto di agnocasto si lega ai recettori D_2 della dopamina del nucleo striato e sopprime direttamente la secrezione di prolattina dalle cellule ipofisarie di ratto in cultura (5-6). Il rationale di utilizzo di agnocasto nelle indicazioni previste si basa

quindi sulla sua attività dopaminergica. Diterpeni isolati dalla frazione lipofila di un estratto di Agnocasto hanno dimostrato di possedere un'attività dopaminergica e di inibire la secrezione di prolattina. In un test sui recettori D₂ umani ricombinanti il rotundifurano, ha inibito in modo concentrazione-dipendente il rilascio di prolattina da parte di cellule pituitarie di ratto in coltura, il suo effetto a 10⁻⁴ M è equivalente a quello della dopamina a 10⁻⁶ M (7). Cinque estratti etanoliche di agnocasto, così come varie frazioni di estratto di diversa polarità, sono stati esaminati in studi di binding ed in esperimenti di superfusione. E' stata osservata un'inibizione di legame per i recettori D₂ della dopamina e i recettori oppioidi (sottotipi μ e κ) con valori di IC₅₀, per gli estratti nativi, compresi fra 40 e 70 mg/ml. Non si è riscontrato alcun legame significativo ai recettori H₁ dell'istamina, ai recettori delle benzodiazepine, né al sito di legame del trasportatore della serotonina (5-HT). Frazioni lipofile contenenti rotundifurano, hanno inibito il legame al recettore D₂ della dopamina. Sebbene l'inibizione di legame ai recettori oppioidi μ e κ fosse più evidente nelle frazioni lipofile, il legame ai recettori δ -oppioidi veniva inibito prevalentemente da una frazione acquosa. In esperimenti di superfusione, la frazione acquosa di un estratto metanolico ha inibito il rilascio di acetilcolina in modo concentrazione-dipendente. Inoltre, lo spiperone, potente antagonista del recettore D₂, ha contrastato l'effetto dell'estratto, suggerendo un'azione dopaminergica mediata dall'attivazione del recettore D₂ (8).

Piccole porzioni cilindriche di striato di vitello sono state incubate con ³H-acetilcolina. La stimolazione elettrica ha provocato il rilascio dal tessuto dell'acetilcolina che è stata individuata e quantificata nel mezzo circostante come ³H-colina. E' stato riscontrato che l'estratto di agnocasto nel fluido di per fusione ha inibito in modo concentrazione-dipendente il rilascio di acetilcolina (IC₅₀: 30 μ g/ml). L'effetto dell'agnocasto poteva essere parzialmente eliminato dal ligando antidopaminergico spiroperidolo o dall'atropina anticolinergica. I risultati hanno portato alla conclusione che l'agnocasto può avere un duplice meccanismo: può esercitare un'attività sia dopaminergica che colinergica (9).

La determinazione delle affinità di legame di un estratto metanolico di agnocasto per i recettori oppioidi umani ha fornito valori di IC₅₀ pari a 30, 20 e 190 μ g/ml per i recettori oppioidi μ , κ e δ rispettivamente (10).

Un estratto metanolico di agnocasto ha mostrato un'affinità di legame di tipo competitivo con i recettori estrogenici umani ricombinanti α (ER α) e β (ER β), con il valore di inibizione del 50% (IC₅₀) pari a 46 e 64 μ g/ml rispettivamente, rispetto ai valori di 5,6 e 2,5 μ g/ml per un estratto paragonabile di trifoglio rosso e di 30 e 27 μ g/ml per un estratto di strobili di luppolo. Su culture di cellule Ishikawa (una linea cellulare dell'adenocarcinoma endometriale estrogeno-recettore positiva) l'estratto a 20 μ g/ml ha mostrato una debole attività estrogenica, come indicato dalla up-regulation dell'mRNA del recettore del progesterone, ma non ha indotto l'attività della fosfatasi alcalina (11).

In ratti sottoposti a stress da esposizione ad atmosfera satura di etere per 30 secondi (con conseguente drastico aumento nei livelli sierologici della prolattina entro 2 minuti), il pretrattamento endovenoso con 60 mg di estratto di agnocasto in soluzione salina, ha notevolmente ridotto l'aumento di prolattina rispetto agli animali che ricevevano soltanto soluzione salina (12).

STUDI CLINICI

In uno studio in aperto, 34 donne (di età compresa tra 18 e 43 anni) affette da iperprolattinemia, sono state trattate con un estratto di agnocasto corrispondente a 40 mg di droga grezza al giorno per un mese. In 27 casi (80%) i livelli di prolattina si sono notevolmente ridotti. Sei donne non hanno risposto al trattamento e in un caso il livello iniziale di prolattina è aumentato leggermente (13).

In uno studio comparativo, randomizzato, in doppio cieco, donne di età compresa tra 18 e 45 anni affette da PMS sono state trattate, per la durata di tre cicli mestruali, con un estratto etanolic al 60% di agnocasto (corrispondente a 30 mg di droga grezza al giorno) o piridossina idrocloruro (2x100 mg al giorno nei giorni 16-35 del ciclo, placebo solo nei giorni 1-15). L'analisi per trattamento assegnato ("intention to treat") ha incluso 127 pazienti, 61 nel gruppo dell'agnocasto e 66 nel gruppo della piridossina. La risposta terapeutica è stata valutata principalmente per mezzo della scala di tensione premenstruale (PMTS); obiettivi secondari sono stati la classificazione di sei disturbi tipici della PMS e la scala di Impressione Clinica Globale (CGI). Nel corso del trattamento i punteggi PMTS medi sono scesi da 15,2 a 5,1 nel gruppo dell'agnocasto e da 11,9 a 5,1 nel gruppo della piridossina. Sulla base degli intervalli di confidenza del 95%, non si è osservata alcuna differenza significativa tra i gruppi. I punteggi relativi ai disturbi tipici hanno mostrato un miglioramento più significativo nel gruppo dell'agnocasto. I risultati della CGI hanno indicato un miglioramento netto o molto netto nel 77,1% delle pazienti del gruppo dell'agnocasto e del 60,6% del gruppo della piridossina. È stato concluso che i due gruppi di trattamento erano ugualmente efficaci per i sintomi premenstruali (14).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 178 donne affette da PMS (di cui ne sono state valutate 170: 86 nel gruppo verum e 84 placebo) sono state trattate ogni giorno con 20 mg di estratto secco di agnocasto o con placebo per tre cicli mestruali consecutivi. Il miglioramento registrato nella variabile di efficacia principale (punteggio combinato per l'autovalutazione da parte delle pazienti di sei sintomi: irritabilità, alterazione dell'umore, irascibilità, emicrania, gonfiore mammario, altri sintomi mestruali compreso il gonfiore) è stato significativamente maggiore nel gruppo verum rispetto al gruppo placebo ($p < 0,001$). La valutazione dei medici, mediante la scala CGI ha evidenziato una significativa superiorità del gruppo di trattamento verum ($p < 0,001$) e il tasso di rispondenti al trattamento (definendo come rispondente un paziente che mostra una riduzione $> 50\%$ nei sintomi autovalutati) è stato pari la 52% nel gruppo dell'agnocasto rispetto al 24% nel gruppo placebo (15).

In uno studio osservazionale multicentrico, 1634 pazienti affette da PMS hanno ricevuto due capsule al giorno, ognuna contenente 1,6-3,0 mg di un estratto corrispondenti a 20 mg di agnocasto. Dopo un periodo di trattamento di tre cicli, il 93% ha mostrato un calo o la cessazione di disturbi quali depressione, ansia, "craving" e iperidratazione. L'85% dei medici ha classificato la valutazione globale dell'efficacia clinica come buona o molto buona e l'81% dei pazienti ha valutato il proprio stato post-trattamento notevolmente migliorato. L'analisi della frequenza e della gravità della mastodinia, ha rivelato che i disturbi ancora presenti dopo 3 mesi erano prevalentemente meno severi (16).

I dati emersi da due studi in aperto (17) e tre di monitoraggio post-marketing (18) in pazienti affette da sindrome premenstruale hanno evidenziato effetti positivi per tale indicazione in seguito a trattamento con diversi preparati di agnocasto.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 52 donne (di età compresa fra 19 e 42 anni) con alterazioni della fase luteinica a causa di iperprolattinemia latente, sono state sottoposte per tre mesi ad un trattamento giornaliero con 20 mg di estratto di agnocasto o con placebo. La valutazione venne condotta sui dati disponibili derivanti da 17 pazienti del gruppo verum e 20 del gruppo placebo. Fasi luteiniche inadeguate (ovvero troppo brevi) prima del trattamento (media: 5,5 e 3,4 giorni nei gruppi verum e placebo rispettivamente) si sono notevolmente allungate (10,5 giorni) nel gruppo dell'agnocasto ($p < 0,005$) senza effetti sulla durata complessiva del ciclo, in quanto le fasi follicolari inizialmente prolungate si sono abbreviate in proporzione; nel gruppo placebo non è stato osservato nessun cambiamento. Durante il trattamento con agnocasto si è registrato un significativo

aumento dei livelli di progesterone ed estradiolo a metà della fase luteinica (rispettivamente con $p < 0,001$ e $p < 0,05$ rispetto al placebo).

Una riduzione significativa nella riserva ipofisaria di prolattina rilasciabile ($p < 0,001$) a metà fase follicolare nel gruppo dell'agnocasto è stata considerata sufficiente per migliorare o normalizzare l'alterata funzione ovarica, mentre non è stato osservato alcun cambiamento nel gruppo placebo. Inoltre, solo 2 pazienti su 9 nel gruppo verum, inizialmente affetti da PMS, hanno avuto recidive dopo 3 mesi di trattamento, rispetto alle 11 pazienti su 13 del gruppo placebo ($p < 0,05$) (fig.2).

Nel gruppo verum 2 donne sono entrate in gravidanza (19).

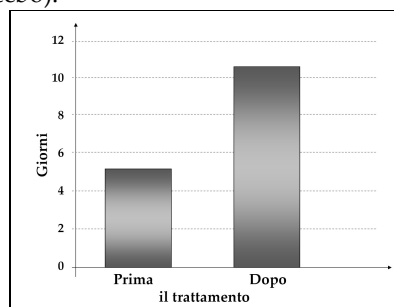


Fig. 2 Aumento della durata della fase luteale riscontrato dopo 3 cicli di utilizzo di un preparato a base di agnocasto ($n=10$, 20mg/die in donne con insufficiente fase luteale).

In uno studio aperto, 45 donne affette da insufficienza del corpo luteo sono state sottoposte per un periodo di tre cicli mestruali a trattamento con preparazione liquida di agnocasto (dose giornaliera equivalente a 30 mg di droga). Sono state incluse solo donne con livelli progestinici a metà fase luteale inferiori a 12 ng/ml e livelli di prolattina normali. Prima della fine del trattamento, 7 donne (15%) sono entrate in gravidanza e 25 donne hanno presentato livelli di progesterone superiori a 12 ng/ml, mentre altre 7 hanno mostrato un netto aumento, sebbene sempre inferiore ai 12 ng/ml (20).

In uno studio di confronto con la bromocriptina, l'estratto di agnocasto ha dimostrato una certa efficacia nel ridurre l'iperprolattinemia lieve e il dolore alla mammella. L'utilizzo di questo estratto, inoltre, non ha indotto alcun problema di tollerabilità a differenza della bromocriptina, le cui reazioni avverse ne limitano l'utilizzo (26).

	Prolattinemia (mIU/l)			Variazioni (mIU/l)	
	Prima	Dopo 3 mesi	P		
Bromocriptina 2,5 mg 2 colte/die	885.04 ± 177.45	472.68 ± 265.64	< 0.0001	412.36 ± 322.78	P tra i due gruppi 0.96
Agnocasto e.s. 3,2-4,8 mg/die	945.66 ± 173.46	529.19 ± 279.65	< 0.0001	416.47 ± 248.93	

N = 40 donne con lieve iperprolattinemia
Kilicdag EB et al Int J Gynecol & Obstet 2004; 85:292-293

	Mastalgia punteggio su scala analogica			Variazione punteggio	
	Prima	Dopo 3 mesi	P		
Bromocriptina 2,5 mg 2 volte/die	6.3 ± 2.45	0.89 ± 1.05	< 0.0001	5.32 ± 2.24	P tra i due gruppi 0.55
Agnocasto e.s. 3,2-4,8 mg/die	6.8 ± 2.29	1.9 ± 1.92	< 0.0001	4.9 ± 2.10	

N = 40 donne con mastalgia
Kilicdag EB et al Int J Gynecol & Obstet 2004; 85:292-293

I risultati di uno studio di confronto tra l'efficacia degli estratti di agnocasto e la fluoxetina (20-40 mg/die) nel trattamento di 42 donne, di età compresa fra i 18 e i 49 anni, che soffrivano di sindrome premestruale, hanno evidenziato che tra quelle trattate con agnocasto 5 dei sintomi e cioè: irritabilità, tensione mammaria, gonfiore, fame insaziabile e crampi sono diminuiti del 50% o più (27).

Uno studio controllato ha valutato l'effetto di un estratto di agnocasto monitorando l'intensità della mastalgia pre e post terapia tramite una scala visuale analogica, dopo l'assunzione dell'estratto (32,4 mg/die) per 3 cicli consecutivi. Al termine del trattamento le donne del gruppo verum mostravano una riduzione della mastalgia statisticamente significativa ($p < 0,05$) rispetto a quelle del gruppo placebo. Non sono stati registrati effetti collaterali degni di nota (28).

Studio sui disturbi del ciclo mestruale su 1307 pazienti che hanno assunto 32,4 mg/die di estratto secco di agnocasto per 3 mesi.

I risultati, riportati anche nelle figure sottostanti sono stati:

- Polimenorrea: normalizzata nel 72.4% dei casi (fig. 3)
- Oligomenorrea: normalizzata nel 65.4% dei casi (fig. 4)
- Amenorrea secondaria: normalizzata nel 62% dei casi (fig. 5)
- Ipermenorrea: normalizzata nel 69% dei casi.

Analoghi risultati si sono ottenuti per ipomenorrea, menorragie, dismenorrea.

Complessivamente le varie irregolarità del ciclo sono state eliminate nel 62-82% dei casi.

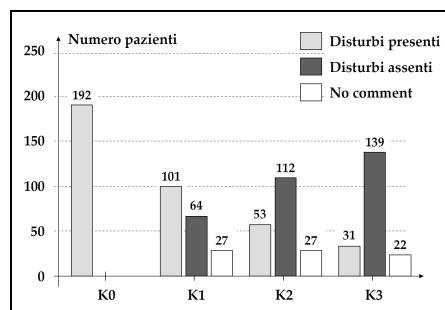


Fig. 3 Riduzione della polimenorrea con estratto secco di agnocasto in un periodo di 3 mesi di trattamento.

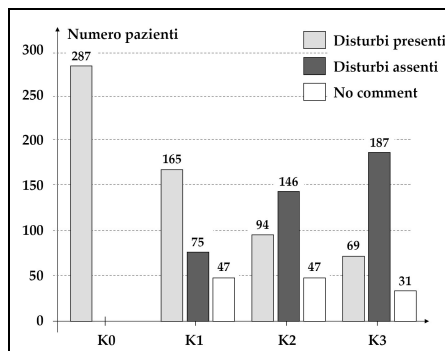


Fig. 4 Miglioramento di oligomenorrea con estratto secco di agnocasto in un periodo di 3 mesi di trattamento.

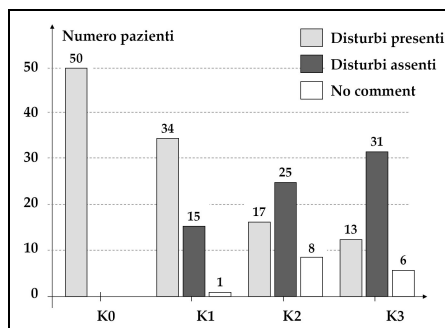


Fig. 5 Miglioramento di amenorrea con estratto secco di agnocasto in un periodo di 3 mesi di trattamento.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni

Sindrome premestruale (PMS) compresi sintomi quali mastodinia o mastalgia. Disturbi del ciclo mestruale quali polimenorrea, oligomenorrea o amenorrea (22).

Posologia

Preparati equivalenti a 30-40 mg/die di droga (22-14-16).

L'utilizzo dovrebbe essere protratto per alcuni mesi (almeno 3 mesi) senza interruzione, anche durante il periodo mestruale.

Controindicazioni

Nessuna controindicazione nota.

Interazioni con altri medicinali

Nessuna interazione nota. In pazienti sottoposti a trattamento concomitante con antagonisti del recettore della dopamina potrebbe verificarsi un'attenuazione reciproca degli effetti (23).

Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati pubblicati riguardanti l'utilizzo in gravidanza e in allattamento: per questo motivo la pratica medica ne sconsiglia l'uso (23).

Nel ratto la somministrazione sottocutanea di estratto di agnocasto due volte al giorno a ca. 100 volte il dosaggio giornaliero umano ha determinato una riduzione della lattazione (24). Un precedente studio sull'uomo ne aveva evidenziato un aumento (25)

Effetti indesiderati

Sono stati riportati casi di reazioni cutanee allergiche (23).

Sovradosaggio

Nessun effetto tossico segnalato.

DATI CLINICI DI SICUREZZA

In uno studio aperto, 20 volontari di sesso maschile hanno ingerito ogni giorno per 14 giorni, separati da periodi di wash-out di 7 giorni, capsule contenenti una quantità di estratto secco di agnocasto equivalenti a 120, 240 e 480 mg di droga grezza, e capsule placebo. La tollerabilità soggettiva dell'estratto è stata considerata buona; 13 volontari su 20 hanno riferito disturbi da lievi a moderati, in particolare al massimo dosaggio di estratto (come emicrania, stanchezza), ma tali sintomi sembravano non essere dose-dipendenti e in molti casi non è stato possibile attribuirli al trattamento. Non è stata individuata alcuna influenza su un'ampia gamma di parametri clinici di laboratorio comprese concentrazioni sierologiche di gonadotropina e testosterone (21).

In uno studio randomizzato pazienti affette da PMS hanno ricevuto un estratto secco di agnocasto (equivalente a 40 mg di droga al giorno; n=61) o piridossina idrocloruro (2x100 mg al giorno nei giorni 16-35 del ciclo mestruale; n=66) per un periodo di tre cicli mestruali. Eventi avversi si sono verificati in 12 pazienti che assumevano agnocasto e 6 pazienti che assumevano piridossina: prevalentemente disturbi gastrointestinali o del basso addome, e nel gruppo dell'agnocasto, due casi di reazioni cutanee ed uno di emicrania passeggera. Non sono stati osservati gravi eventi avversi (14).

In uno studio randomizzato in doppio cieco, 86 pazienti hanno ricevuto 20 mg al giorno di estratto di agnocasto per un periodo di tre cicli mestruali consecutivi, mentre 84 pazienti hanno ricevuto placebo. 7 pazienti (4 verum, 3 placebo) hanno riferito eventi avversi lievi (uno ciascuno), che si sono risolti senza sospensione del trattamento (15).

Nel corso di uno studio osservazionale, 1634 pazienti hanno ricevuto 40 mg al giorno di estratto di agnocasto per un periodo di tre cicli mestruali. Eventi avversi minori, come reazioni cutanee o disturbi gastrointestinali, sono stati osservati nell'1,2% dei casi (16).

Nessun evento avverso si è verificato in uno studio clinico nel quale 17 donne affette da iperprolattinemia latente sono state trattate ogni giorno per tre mesi con 20 mg di un estratto di agnocasto (19).

BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA