



Sección patrocinada
por Laboratorios Gynea



Javier Haya¹, Ester Risco²,
M^a José Rodríguez¹

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia,
Hospital Universitario Santa Cristina,
Madrid

²Unidad de Farmacología
y Farmacognosia. Facultad de
Farmacia. Universitat de Barcelona.
Barcelona.

El sauzgatillo en los trastornos perimenstruales

Resumen

El fruto del sauzgatillo o agnocasto (*Vitex agnus castus* L.) mejora la sintomatología del síndrome premenstrual, especialmente la mastodinia, debido a un efecto dopaminérgico sobre receptores D₂. Esta actividad es atribuida a los diterpenos, principalmente al rotundifurano (diterpeno labdánico) y a otros compuestos aislados recientemente, que presentan mayor actividad dopaminérgica. Entre estos últimos destacan los diterpenos clerodanos que son, también, potentes inhibidores de la liberación de prolactina, hecho relacionado con la reducción de los elevados niveles de esta hormona que produce el fruto del sauzgatillo en la fase final del ciclo menstrual. *In vitro*, se ha demostrado la interacción selectiva sobre el receptor estrogénico β (ER β), y en este sentido la apigenina se ha identificado como el componente más activo. Además, la actividad farmacológica se relaciona con la capacidad de unirse a receptores opiáceos. Adicionalmente, la utilización fitoterapéutica de preparados del fruto del sauzgatillo para el tratamiento de los trastornos perimenstruales se ha puesto de manifiesto en diversos estudios clínicos.

Palabras clave: Sauzgatillo. Agnocasto. *Vitex agnus castus*. Síndrome premenstrual. Mastodinia. Mastalgia. Hiperprolactinemia.

Summary

The fruit of Chaste tree (*Vitex agnus castus* L.) or *Agnus castus* improves the symptoms of the perimenstrual syndrome, mainly mastodynia, due to a dopaminergic effect on D₂ receptors. This activity is mostly related to the presence of diterpenes, mainly rotundifuran (labdane diterpene) and other recently isolated compounds, which showed greater dopaminergic activity. Among them, it is important to point out clerodane diterpenes, which are also potent inhibitors of prolactin release, fact which is related to the reduction of the high prolactin levels of the final phase of the menstrual cycle caused by the Chaste tree fruit. *In vitro*, specific binding was demonstrated on ER β , and apigenin has been identified as the most active constituent. Moreover, the pharmacological activity is related to binding capacity to opioid receptors. Additionally, the phytotherapeutic use of the formulations of Chaste tree fruit for the treatment of premenstrual upheaval has been shown in several clinical studies.

Key words: Chaste tree fruit. *Agnus castus*. *Vitex agnus castus*. Premenstrual syndrome. Mastodynia. Mastalgia. Hyperprolactinaemia.



Santos Serrano

agnocasto (*Vitex agnus-castus*)

Introducción

Los trastornos perimenstruales afectan a un porcentaje de mujeres, relativamente alto, durante una tercera parte de su vida fértil, al menos de manera leve. El conjunto de síntomas, recurrentes o cíclicos, que pueden experimentar las mujeres en los días previos a la menstruación, durante la fase lútea del ciclo, se conoce como *Síndrome premenstrual* (SPM), también llamado *Trastorno disfórico de la fase luteínica tardía o premenstrual* o *Síndrome de tensión premenstrual*. Se trata de una exageración de las alteraciones psíquicas, emocionales, hormonales, metabólicas y electrolíticas, propias de la fase lútea^{1,2}. El SPM supone una gran variedad sintomática cualitativa, así como en intensidad, número, cronología y duración.

Probablemente, síndrome premenstrual resulte una nomenclatura inadecuada, debido a que los síndromes se constituyen por un conjunto, más o menos delimitado y constante, de signos y síntomas, siempre similar. Por ello, se han propuesto otras denominaciones como *Alteraciones premenstruales* o *Trastorno premenstrual*. Además, gran parte de los síntomas no desaparecen al comienzo de la menstruación, sino que permanecen durante todo el ciclo menstrual o parte del mismo, por este motivo, algunos autores prefieren hablar de síntomas perimenstruales³.

A pesar de que la etiología del SPM es aún desconocida⁴, se han postulado múltiples factores que podrían vincularse al SPM (hormonales o endocrinos, neuronales o del Sistema Nervioso Central (SNC)), estrés y rasgos de personalidad, genéticos o hereditarios e incluso nutricionales. Como mecanismos fisiopatológicos se han barajado modificaciones hormonales ováricas, endocrinas y neuronales: bajos niveles de progesterona, altos niveles de estrógenos y descenso de estrógenos, cambios del cociente estrógeno/progesterona, aumento de la actividad renina/angiotensina/aldosterona, aumento de la actividad suprarrenal, descenso de endorfinas endógenas, modificaciones de la respuesta a las prostaglandinas, secreción excesiva de prolactina, y déficit de vitaminas (calcio y magnesio y vitamina B6).

El SPM se ha relacionado con las variaciones postmenstrual, periovulatoria y premenstrual de estrógenos, progesterona y alopregnenolona. La hipersensibilidad del individuo a las fluctuaciones de las hormonas gonadales es un factor contribuyente a la vulnerabilidad a padecer trastornos en otros periodos de cambio o inestabilidad hormonal como postparto y periodo perimenopáusico.

A pesar de la dificultad de realizar una división estricta, podemos agrupar los síntomas del SPM en síntomas psíquicos y somáticos. Los síntomas somáticos asociados con mayor frecuencia al SPM son⁵: dolor (cefalea, hipersensibilidad mamaria, dolor articular y dolor muscular), neurovegetativos (insomnio, anorexia, avidez por

ciertos alimentos, fatiga, letargia, agitación y alteración de la libido), alteraciones del sistema nervioso autónomo (náuseas, diarreas y palpitaciones), alteraciones del sistema nervioso central (convulsiones, mareos, vértigos, parestesias y temblores), trastornos hidroelectrolíticos (distensión abdominal, aumento de peso, oliguria y edemas), y trastornos dermatológicos (acné, piel grasa, cabello grasoso, cabello seco e hirsutismo). De todo ellos, los síntomas somáticos más frecuentes son: tensión mamaria (aumento del volumen de las mamas, acompañado de dolorimiento (mastodinia), distensión abdominal (que se acompaña de tensión dolorosa del abdomen y de ganancia ponderal premenstrual), y artralgias, mialgias, cefaleas, edemas periféricos y alteraciones del hábito intestinal⁶. La sintomatología psíquica premenstrual es extraordinariamente frecuente, e incluye: alteraciones de la conducta (disminución de la eficiencia, aislamiento social), trastornos afectivos (tristeza, cólera, ansiedad, irritabilidad y labilidad emocional), y cognitivos (disminución de la concentración, indecisión, pensamientos suicidas, ideación paranoide).

La mastalgia relacionada con el ciclo menstrual se conoce como mastalgia cíclica (mastodinia). Comienza en el inicio de la fase lútea y se va intensificando hasta la menstruación. Sus consecuencias, en muchos casos, no son triviales, ya que interfiere en diferentes aspectos de la vida cotidiana, como en el sueño (en un 10% de las mujeres que sufren mastodinia), en el trabajo, estudios y otras actividades sociales (en un 6-13%), en la actividad física (en un 36%), y en la actividad sexual (en un 48%). La etiología de la mastalgia cíclica no está determinada y se relaciona con factores histológicos y hormonales, con el balance electrolítico y con aspectos nutricionales. Existen diferentes estudios que asocian la mastalgia cíclica a un incremento en los niveles basales de prolactina (hiperprolactinemia leve), sin embargo, también hay algunos autores que se oponen a esta teoría⁷.

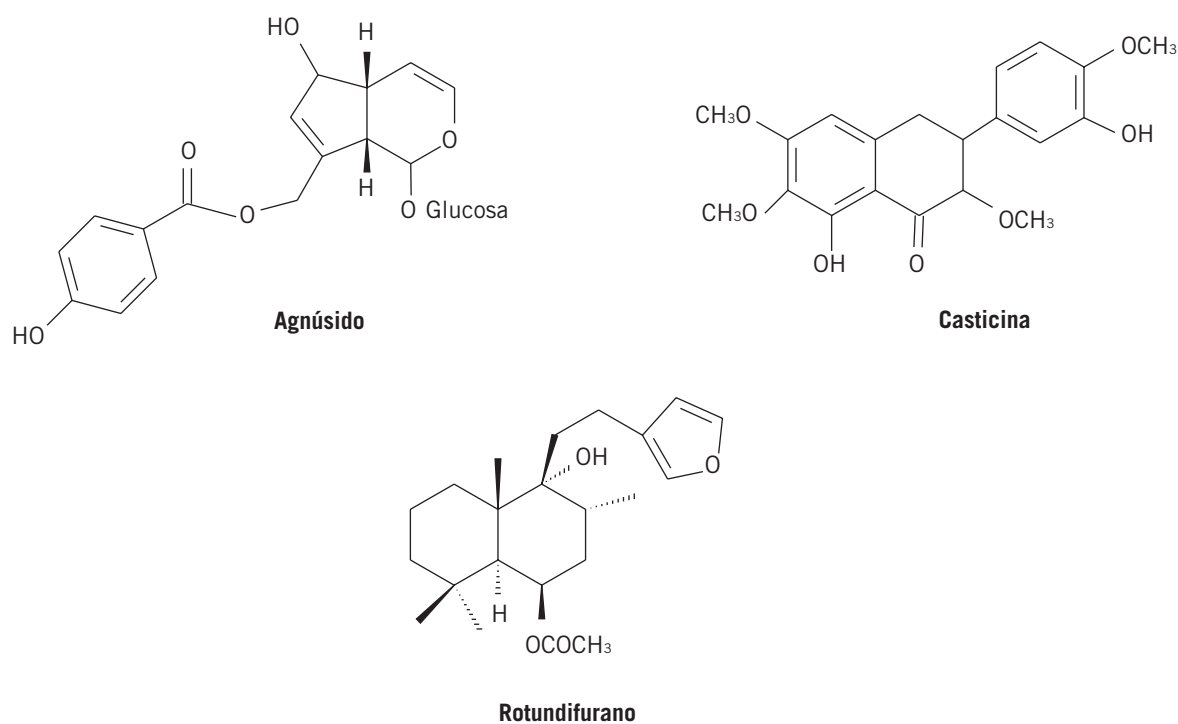
El fruto de sauzgatillo

Aspectos botánicos

El sauzgatillo o agnocasto (*Vitex agnus-castus* L., Verbenaceae) es una planta arbustiva de 1 a 2 m de altura, que puede alcanzar los 6 m. Posee ramas cuadrangulares, siendo las jóvenes tomentosas. Las hojas son opuestas y caducas, compuestas, largamente pecioladas, y con el limbo palmado constituido por 5 a 7 foliolos lanceolados. Las flores son de color azul violáceo y se agrupan en espigas. Los frutos son drupas globulares-oblongas, de color rojizo a negruzco. Crece en el área mediterránea y en Asia Central. Vive en los cursos fluviales intermitentes, en especial cerca de las desembocaduras. Se cultiva, a menudo, para uso ornamental. Del sauzgatillo se utilizan los frutos maduros desecados

Figura
1

Algunos constituyentes representativos del fruto de sauzgatillo



(*Agni casti fructus*). Son duros, esféricos y de color negro. Su sabor recuerda ligeramente a la pimienta.

Aspectos históricos

El beneficio del uso de los extractos del fruto del sauzgatillo ha sido bien documentado y ampliamente utilizado en el tratamiento de los síntomas perimenstruales. Desde la Grecia antigua, y en la Edad Media, el sauzgatillo era considerado como un símbolo de la castidad, ya que se creía que suprimía la libido (anafrodisíaco). Además, por su aroma y sabor, ha sido utilizado como condimento, en sustitución de la pimienta. Esto explica alguno de sus nombres comunes, como pimienta de los monjes, pimienta loco, árbol casto y gatillo loco. Sin embargo, por el momento no se ha evidenciado la relación de la ingesta de frutos de sauzgatillo con una disminución de la libido. Ocasionalmente, en medicina popular, se han usado también las hojas y las sumidades floridas.

Composición química

Por lo que se refiere a la composición química (Figura 1)⁸, el fruto del sauzgatillo contiene flavonoides (C-heterósidos acilados de luteolina y flavonas polimetoxiladas) como casticina, penduletina e isovitexina. Posee también iridoides heterosídicos, como el acubósido y el agnúsido. Además, se han aislado diterpenos como rotundifurano, vitexilactona, vitetrolina D, y los compuestos B-110, B-111, B-115 y B-116, que son diterpenos de núcleo labdánico cuya estructura no ha sido todavía completamente descrita. Adicionalmente, se han aislado seis diterpenos derivados del clerodano, que están todavía solo parcialmente identificados. También se han identificado ácidos grasos poliinsaturados, como el ácido linoleico⁹⁻¹². Como veremos, los diterpenos constituyen el principal grupo de constituyentes responsables de la actividad farmacológica de los preparados de sauzgatillo (Figura 1).



© Santos Serrano

Hojas de agnocasto (*Vitex agnus-castus*)

Mecanismos de acción

Los primeros estudios sugirieron que el fruto del sauzgatillo podría incrementar la liberación de hormona luteinizante (LH), la hormona hipofisaria responsable del desarrollo del cuerpo lúteo y subsiguiente liberación de progesterona durante la fase lútea del ciclo menstrual. Sin embargo, recientes estudios centran la atención de su actividad en la reducción de los niveles elevados de prolactina¹³ y en la acción sobre diversos receptores, que se comenta a continuación.

Actividad dopaminérgica

El fruto de sauzgatillo ejerce una inhibición de la secreción de prolactina¹⁴ mediante una acción dopaminérgica¹³. Los estudios farmacológicos realizados *in vitro* han demostrado fundamentalmente una acción agonista selectiva sobre los receptores dopaminérgicos D₂, a nivel de la hipófisis anterior, que da lugar al efecto inhibidor de la secreción de prolactina. Esta actividad se ha relacionado con el rotundifurano, los diterpenos labdánicos B-115, B-116, B-111 y B-110 y los clerodanos, así como con el ácido linoleico. El compuesto B-115 ha resultado ser el más activo sobre el receptor D₂. Sin embargo, los clerodanos están presentes en mayor cantidad y su actividad representa más del 50% del total. Además, estos compuestos son potentes inhibidores de la libera-

ción de prolactina, mediante la inhibición, por vía dopaminérgica, de la producción de cAMP, que está relacionado con la estimulación de las células lactótrofas¹². No son activos otros componentes como agnúsido, aucubósido y casticina¹⁵.

Acción sobre otros receptores

La disminución de la secreción de prolactina da lugar a un aumento en la producción de progesterona durante la fase lútea del ciclo menstrual. Sin embargo, esta acción no explicaría totalmente el efecto positivo del sauzgatillo en el SPM, debido a que no todas las mujeres que lo padecen presentan tasas anormalmente elevadas de prolactina.

Otra acción que podría explicar el beneficio del sauzgatillo en el SPM es la capacidad de alguno de sus componentes para unirse a receptores opiáceos. En este sentido, se ha observado actividad sobre los receptores opiáceos μ , κ y γ .

Adicionalmente, el extracto del fruto del sauzgatillo ha mostrado actividad selectiva sobre los receptores estrogénicos beta, relacionado con la presencia de apigenina^{12,16}, aunque se desconoce la importancia clínica que esta acción puede tener.

No se ha evidenciado una actividad significativa sobre receptores histamínicos H₁ o benzodiazepínicos¹⁵.

Datos clínicos de eficacia en el tratamiento del SPM

La eficacia de preparados del fruto del sauzgatillo para el tratamiento de los trastornos perimenstruales se ha puesto de manifiesto en diversos estudios clínicos¹⁷⁻²¹. Se ha evidenciado la utilidad en el tratamiento de síntomas relacionados con insuficiencia del cuerpo lúteo, como irregularidades del ciclo menstrual, disfunciones en la menstruación, mastopatías y síndrome premenstrual, observándose una mejora en los síntomas y una disminución en los niveles de prolactina.

Los primeros datos clínicos obtenidos en un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, incluían a 52 mujeres con defectos en la fase lútea, relacionados con una hiperprolactinemia latente. Después de tres meses de tratamiento con un preparado de fruto del sauzgatillo, se redujo la liberación de prolactina, y se normalizó la fase lútea, eliminando la deficiencia de síntesis de progesterona durante esta fase¹⁷.

Otro ensayo clínico, aleatorizado, controlado y a doble ciego, se refiere al tratamiento con una muestra compuesta de tintura de sauzgatillo. Es un estudio que incluía a 97 mujeres que sufrían mastalgia, durante al menos cinco días. Después de uno o dos ciclos de tratamiento, ya se observaba una disminución de la intensidad del dolor y del número de días con esta sintomatología. La intensidad de los síntomas fue medida a través de una escala analógica visual (VAS), donde a las pacientes se les preguntaba sobre la intensidad del dolor. Este tratamiento es más eficaz en mujeres con dolor más severo y de mayor duración, y fue bien tolerado en todos los casos¹⁸.

Más recientemente, un estudio aleatorizado, controlado frente a placebo y a doble ciego, que incluía 170 pacientes mayores de 18 años, diagnosticadas de SPM de acuerdo con los criterios de la DSM-III-R, demostró la eficacia del extracto hidroalcohólico del fruto de sauzgatillo para el tratamiento de los trastornos perimenstruales. La intensidad de los síntomas fue medida a través de una escala VAS de autoevaluación por las pacientes, durante 3 ciclos menstruales consecutivos y que incluía 6 de los principales síntomas del SPM. Además, se estableció una segunda medida de eficacia por los médicos, a través de los cambios en la escala de impresión clínica global sobre los parámetros de intensidad de los síntomas, mejoría global y del cociente riesgo/beneficio. Se observó que un 52% de las mujeres, tratadas con este extracto, presentaron una disminución de hasta un 50% en la intensidad de 5 de los 6 síntomas de la autoevaluación: irritabilidad, alteración del estado de ánimo, enfado, cefalea y tensión mamaria²¹.

Previamente a este ensayo clínico, se habían realizado otros estudios con el mismo extracto. Entre ellos, un estudio prospectivo multicéntrico, en el que participaron 43 mujeres que sufrían SPM, con una duración de 8 ciclos menstruales. El tratamiento con el

extracto de fruto de sauzgatillo fue administrado durante tres ciclos. El principal parámetro de valoración fue el cuestionario Moos (MMDQ), que comprende alrededor de 47 síntomas. Los síntomas relacionados con el SPM se redujeron con el tratamiento y reaparecieron al interrumpirlo, aunque con menor intensidad. Se observó una reducción del 50% en las escala MMDQ, respecto a los valores iniciales, en un 60% de las pacientes. También disminuyó el número de días, de 7.5 a 6, en los que las mujeres tenían sintomatología¹⁹.

Además, en un estudio no controlado frente a placebo, después del tratamiento con un extracto de fruto de sauzgatillo durante tres ciclos menstruales, se observó una disminución del número de los síntomas del SPM, incluyendo la disminución de la frecuencia y severidad de la mastodinia, en un 93% de los pacientes²⁰. En un estudio prospectivo, el tratamiento con un preparado de fruto de sauzgatillo mostró resultados similares a la bromocriptina en la disminución de los niveles séricos de prolactina y en la mastalgia cíclica²².

Por último, en un estudio clínico sobre el tratamiento de la alteración disfórica premenstrual, donde una de las estrategias terapéuticas es el tratamiento con antidepresivos serotoninérgicos, como la fluoxetina, se comparó el tratamiento con sauzgatillo y con fluoxetina. El extracto de sauzgatillo fue más efectivo en el tratamiento de los síntomas físicos, mientras que la fluoxetina lo fue en el tratamiento de los síntomas psicológicos²³.

Efectos secundarios y contraindicaciones

En general, el tratamiento con sauzgatillo es bien tolerado por los pacientes, y los posibles efectos secundarios no son frecuentes y se producen de forma moderada (urticaria y ligeras náuseas). Además, no se recomienda su uso junto con anticonceptivos orales, debido a que puede producir una disminución de su eficacia.

Aspectos prácticos y resumen

El sauzgatillo constituye un tratamiento de los síntomas del SPM y de la mastodinia cíclica (nivel de evidencia A2), con una tasa de efectos secundarios despreciable. Es por ello que constituye un tratamiento de primer nivel en el enfoque terapéutico de esta patología femenina.

En la Tabla 1, a modo de resumen, se muestra la ficha clínica incluida en la monografía elaborada por ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) para el fruto de sauzgatillo²⁴, en la que se pueden observar diversos aspectos prácticos, como dosificación duración del tratamiento, etc.



© Santos Serrano

Hojas de agnocasto (*Vitex agnus-castus*)

Tabla

1

Ficha clínica incluida en la monografía ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) del fruto de sauzgatillo²⁴**Fruto de sauzgatillo (*Agni casti fructus*)****1. Indicaciones terapéuticas**

- Síndrome premenstrual (SPM), incluyendo síntomas como mastodinia o mastalgia.
- Desórdenes del ciclo menstrual como polimenorrea, oligomenorrea o amenorrea.

2. Posología y método de administración*Dosis*

- Preparaciones equivalentes a 30-40mg de droga vegetal al día, o hasta 240mg de droga vegetal al día en pacientes con SPM.

Modo de administración

- Administración oral

Duración del tratamiento

- El tratamiento durante un mínimo de 3 meses es adecuado. Debe tenerse en cuenta la conveniencia de aconsejar una supervisión médica.

3. Contraindicaciones

- No se han descrito.

4. Advertencias y precauciones especiales de uso

- No son necesarias

5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- No se han descrito.
- Una disminución mutua de los efectos puede producirse en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con antagonistas dopaminérgicos.

6. Embarazo y lactancia

- No hay datos publicados disponibles sobre embarazo. El fruto de sauzgatillo no debería ser administrado durante el embarazo.
- La administración subcutánea de un extracto de fruto de sauzgatillo en rata, dos veces al día, a dosis 100 veces superior a la dosis diaria en humanos inhibió la lactancia. Un estudio anterior en humanos mostró un incremento de la lactancia.

7. Efectos sobre la capacidad de conducción y manejo de maquinaria

- No se han descrito.

8. Efectos indeseables

- Se han descrito casos de reacciones alérgicas dermatológicas.

9. Sobre dosis

- No se han descrito efectos tóxicos.

Bibliografía

1. Freeman EW. Evaluation of a unique oral contraceptive (Yasmin) in the management of premenstrual dysphoric disorder. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7(Suppl 3):27-34.
2. Apter D, Borsos A, Baumgartner W, Melis GB, Vexiau-Robert D, Colligs-Hakert A, Palmer M, Kelly S. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003;8(1):37-51.
3. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, Zhang P, Patel H, Foegh M; PMS/PMDD Research Group. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10(6):561-9.
4. Derman O, Kanbur NO, Tokur TE, Kutluk T. Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116(2):201-6.
5. De Rubinow D, Roy-Byrne P. *Premenstrual Syndromes: overview from a methodologic perspective: An do psychiatry* 1984;141-63.
6. Jonhson SR. Clinician's approach to the diagnosis and management of premenstrual Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:637-57.
7. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004;79(3):353-72.
8. Meier B. Fruto de sauzgatillo (Vitex agnus-castus): de la droga al medicamento. *Revista de Fitoterapia* 2003;3(2):125-32.
9. Hoberg E, Orjala J, Meier B, Sticher O. Diterpenoids from the fruits of Vitex agnus-castus. *Phytochem* 1999;52:1555-8. *Corrigendum in Phytochem* 2003;63(3):375.
10. Hoberg E, Meier B, Sticher O. Quantitative high performance liquid chromatographic analysis of diterpenoids in Agni-Casti Fructus. *Planta Medica* 2000a;66:352-5.
11. Hoberg E, Orjala J, Meier B, Sticher O. Corrigendum to Diterpenoids from the fruits of Vitex agnus-castus [Phytochemistry 52 (1999) 1555-1558]. *Phytochemistry* 2003;63:375.
12. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chastre tree (Vitex agnus-castus) - Pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003;10:348-57.
13. 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* 1994;102:1-12.
14. Sliutz G, Speiser P, Schultz AM, Spona J, Zeillinger R. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm Metab Res* 1993;25(5):253-5.
15. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. *Phytomedicine* 2000;7(5):373-81.
16. Jarry H, Spengler B, Porzel A, Schmidt J, Wuttke W, Christoffel V. Evidence for estrogen receptor b-selective activity of Vitex agnus-castus and isolated flavones. *Planta Med* 2003;69:945-7.
17. Millewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, Schimitz H. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993;43(7):752-3.
18. Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast* 1999;8(4):175-81.
19. Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattstrom A. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obst* 2000;264(3):150-3.
20. 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(3):315-20.
21. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2001;322(7279):134-7.
22. Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T, Erkanli S, Aslan E, Ozsahin K, Kuscü E. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynecol Obstet* 2004;292-3.
23. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003;18:191-5.
24. ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). *ESCOP Monographs. The scientific foundation for herbal medicinal products*. 2ª Ed. New York: ESCOP (Exeter), Georg Thieme Verlag (Stuttgart), Thieme NewYork, 2003.