

# Растительные препараты в практике акушера-гинеколога

**5-8 марта во Флоренции прошел 16-й Всемирный конгресс гинекологов-эндокринологов. В рамках этого конгресса компанией «Бионорика СЕ» был проведен симпозиум, посвященный применению растительных препаратов в лечении гинекологических заболеваний. Предлагаем читателям ознакомиться с докладами ведущих специалистов, касающимися проблем менопаузы и гиперпролактинемии (ГПЛ).**

Доктор медицинских наук Вольфганг Вутке (Центр исследований эндокринологии, гормонов и ожирения, г. Геттинген, Германия) рассмотрел вопрос эффективности и безопасности цимицифуги рацемозы (ЦР) — растения, применяющегося в лечении симптомов патологического климакса.



— В последнее десятилетие отношение к заместительной гормональной терапии (ЗГТ) остается неоднозначным. Это связано с публикацией результатов ряда крупных клинических исследований (HERS, WHI, Million Women Study), в которых оценивались факторы риска развития рака молочной железы (РГЖ), эндометрия и возникновения сердечно-сосудистых событий на фоне приема женских стероидов. Сдержанность в назначении ЗГТ, связанная с онко-настороженностью и риском развития сосудистых тромбозов, стала причиной поиска альтернативных способов коррекции климактерических расстройств у женщин перименопаузального возраста.

В рамках этого поиска решались проблемы негативного эстрогенного воздействия на матку, грудную железу (ГЖ) и свертывающую систему крови. В то же время новые средства должны были уменьшать климактерические жалобы и защищать от остеопороза.

Среди альтернативных средств ЗГТ наибольшее распространение в клинической практике получили препараты на основе ЦР, имеющие на сегодняшний день значительную доказательную базу. Ряд исследований были проведены по инициативе и при активной поддержке компании «Бионорика СЕ». Для их выполнения применялся специальный экстракт корневища клопогона BNO 1055, стандартизованный по содержанию ключевых биологически активных веществ лекарственного растения, который используется при производстве препарата Климадинон.

При этом важно учитывать, что в клинической практике применяется североамериканский вид ЦР, в настоящее время произрастающий на европейских полях. В состав многих препаратов, представленных на рынке пищевых добавок, входит азиатский клопогон (*Cimicifuga foetida*), не проходивший клинические испытания и содержащий совершенно разные композиции по сравнению с американской ЦР.

Сырье для «Бионорики» культивируется на контролируемых плантациях в виде специального подвиды ЦР, отличающегося повышенным содержанием биологически активных веществ, в связи с чем данные лекарственные средства одобрены ВГАМ (аналог FDA) как фармацевтические, кроме того, они положительно охарактеризованы в клинических исследованиях (как не обладающие нежелательными эстрогенными эффектами, уменьшающие приливы, положительно воздействующие на состояние костной ткани).

Влияние ЦР на ГЖ изучено в рамках биологических экспериментов на клетках. Эстрогенвосприимчивые (MCF-7) человеческие раковые клетки ГЖ после воздействия BNO 1055 были исследованы *in vitro* с использованием маркера пролиферации. Результаты экспериментов продемонстрировали не только отсутствие негативного влияния на ГЖ подопытных животных, но и подавление прогрессирования существующих раковых клеток в ГЖ.

Далее было изучено воздействие эстрогенов на ряд параметров матки, включая вес, и также не было обнаружено какого-либо влияния.

В то же время препарат на основе BNO 1055 (Климадинон®) продемонстрировал эффективность в предотвращении

приливов и предупреждении развития остеопороза у крыс после удаления яичников.

Оценка приливов осуществлялась путем измерения температуры кожи крысы через неделю после удаления яичников, контроль состояния костной ткани — с помощью количественной компьютерной томографии и компьютерной программы количественной гистоморфометрии.

В наших исследованиях также сравнивалось влияние эстрадиола (E2) и ЦР на организм подопытных животных. Установлено, что специальному экстракту BNO 1055 свойственна практически сопоставимая с E2 эффективность в предупреждении остеопороза.

В клинических рандомизированных исследованиях, проведенных в женской популяции с высокой скоростью обновления костной ткани, ЦР BNO 1055 способствовала снижению активности остеокластов, резорбирующих костную ткань, и повышению активности костеобразующих остеобластов.

Отдельным аспектом коррекции гормонального дисбаланса в перименопаузальном периоде является проблема гепатотоксичности. Анализ опубликованных 69 случаев гипотетической гепатотоксичности ЦР показал, что только в одном из них наблюдалась возможная причинная связь с приемом клопогона кистевидного у пациентки с исходным ожирением печени неизвестной этиологии. Результаты других больных были искажены по причине комбинирования ЦР с другими растительными экстрактами, применения неизвестных препаратов.

**Заслуженный профессор отделения гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины Университета г. Берн (Швейцария) Мартин Биркхойзер** представил доклад «Цимицифуга рацемоза — весомая альтернатива менопаузальной гормональной терапии».



— Лечебные свойства ЦР стали известны более двухсот лет назад. Массовое применение клопогона кистевидного для облегчения менструальных болей и симптомов менопаузы в мире началось с 70-х годов прошлого века. Однако купирование таких основных климактерических проявлений, как приливы, раздражительность, перепады настроения, плохой сон, существенно зависит от качества используемого сырья, о чем свидетельствуют данные ряда крупных научных исследований.

Так, M.J. Leach, V. Moore в Кокрановском обзоре (2012) указывают на отсутствие достаточной доказательной базы в поддержку применения БАДов на основе азиатской ЦР для лечения симптомов менопаузы.

О неэффективности азиатской цимицифуги в отношении вазомоторных симптомов также свидетельствуют результаты других исследований, проведенных в последние пять лет: Loriginzi и соавт. (Menopause, 2008); S. Davis и соавт. (Expert Opin. Pharmacother, 2010); Borrelli и соавт. (Maturitas, 2010); E. Laakman и соавт. (Menopause, 2012).

Негативные отзывы, касающиеся эффективности ЦР, не были оставлены без обоснованного ответа клиницистов и ученых, успешно применявших препараты уже американской ЦР для купирования симптомов патологического климакса. По их мнению, такие выводы обусловлены рядом принципиальных ошибок:

— использованием ложных видов цимицифуги (в состав многих американских БАД входит неактивный азиатский вид цимицифуги);

— применением субоптимального экстракта (огромное разнообразие в соединениях, полученных из определенных экстрактов);

— использованием негативно охарактеризованных составов (некоторые американские

препараты содержат разные растительные составы);

— применением недопустимо высоких доз в клинической практике (в ряде американских исследований методы лечения недопустимо высокие дозы от нестандартизированных источников).

На сегодня доказательная база эффективности американской ЦР представлена внушительным перечнем рандомизированных исследований, среди которых можно выделить наиболее крупные: «Альтернативные и дополнительные методы лечения менопаузы» (F. Borrelli, E. Ernst, 2010); «Фитотерапия как альтернатива заместительной гормональной терапии» (M. Dolores, J. Molla, 2011); «Эффективная и клинически значимая негормональная терапия приливов» (T. Guttuso, 2012).

Также были проведены исследования, в которых сравнивали эффективность ЦР, конъюгированного эстрогена и тиболона. Их результаты свидетельствуют об уменьшении климактерических симптомов на фоне лечения во всех группах исследований.

В контексте обсуждения проблемы эффективности ЦР в лечении симптомов климакса следует отметить, что клопогон кистевидный не содержит фитоэстрогенов и принадлежит к группе растительных препаратов, а не фитоэстрогенов. Эта особенность предопределяет и особый механизм действия ЦР на приливы. На сегодня исследования в этой сфере сосредоточены на изучении возможности взаимодействия с различными нейротрансмиссионными системами, в большей или меньшей степени связанными с изменениями температуры тела (D2-дофаминергические, 5-HT1A-серотонинергические и  $\mu$ -опиоидные рецепторы).

Несмотря на то что в настоящее время не все механизмы действия ЦР определены, накопленные знания по данной проблематике позволяют исключить взаимодействие молекулы действующего вещества с эстрогенными  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторами, рецепторами прогестерона и андрогена.

Особый интерес вызывают исследования, в которых изучались механизмы защиты кости на фоне приема ЦР. Имеющиеся на сегодня данные позволяют сформулировать их представление на уровне гипотезы, согласно которой ЦР модулирует костное ремоделирование. Компоненты ЦР продемонстрировали влияние на остеокластогенез путем ингибирования цитокинов (RANKL, TNF), стимулирующих выработку остеопрогестерина. Существует мнение, что эти механизмы могут способствовать улучшению баланса ремоделирования костной ткани у пациенток с дефицитом эстрогенов.

В Испании M.D.J. Molla и соавт. (2009) провели исследование, посвященное изучению влияния терапии ЦР на качество жизни у женщин в постменопаузе. В нем приняли участие 122 здоровые женщины в возрасте от 45 до 59 лет с постменопаузальными симптомами, имеющие повышенный индекс массы тела. Характеристики каждой пациентки были оценены по шкале Сервантеса HR-QoL до и после лечения ЦР (20 мг, 2 раза в сутки в течение 3 мес). Согласно результатам исследования на фоне терапии ЦР отмечалось улучшение глобального качества жизни (оценка по таким параметрам, как менопауза и общее состояние здоровья; психическое здоровье; сексуальность; отношения с партнером).

Значительная часть исследований была посвящена вопросам безопасности ЦР. В открытом многонациональном многоцентровом проспективном исследовании Raus и соавт. (2006) изучали влияние 40 мг растительного препарата на основе ЦР BNO 1055 (Климадинон®) на состояние ткани ГЖ у 400 пациенток в постменопаузе. Авторы исследования указывают на отсутствие влияния ЦР на маммографическую плотность ГЖ при продолжительности лечения до 52 недель.

R.L. Ruhl и соавт. (2007), A.L. Hirschberg и соавт. (2007), P. Stute и соавт. (2007), изучая связь применения ЦР с канцерогенезом ГЖ в исследованиях здоровой ткани *in vivo*, установили, что экстракт ЦР с цитологической точки зрения не оказывал никаких эстрогенных эффектов на белок, индуцированный экспрессией pS2 эстрадиола или Ki-67 экспрессией (маркер пролиферации клеток). Кроме того, было отмечено ингибирование местного синтеза эстрогенов в тканях ГЖ пациенток до и после наступления менопаузы.

Обнадеживающие результаты были получены T.R. Rebeck и соавт. (2007) в ходе ретроспективного анализа по типу «случай-контроль» с использованием добавок из цимицифуги пациентками с РГЖ (n=949). Применение цимицифуги не стимулировало прогрессирование РГЖ (скорректированное соотношение шансов 0,39; 95% доверительный интервал 0,22-0,70).

На основании полученных результатов было положено начало использованию экстракта ЦР у женщин с РГЖ. Исходя из того, что ЦР не обладает эстрогенным действием, было предложено назначать препараты на ее основе пациенткам с РГЖ и вазомоторными симптомами, которые принимали и не принимали тамоксифен. Однако по итогам трех исследований не были получены убедительные доказательства относительно эффективности лечения (B.A. Rockaj и соавт., 2004; B.A. Rockaj и соавт., 2006; K.M. Newton и соавт., 2006).

Таким образом, препараты на основе ЦР не представляют собой риск для больных РГЖ, а в ряде клинических анализов подтверждено, что такая терапия может даже положительно влиять на эволюцию заболевания. Сама же ЦР в составе любого препарата демонстрирует хорошие показатели безопасности. Однако, по мнению некоторых экспертов, необходимо выполнение рандомизированных клинических анализов с целью подтверждения экспериментальных данных, что позволит сделать определенные выводы, в том числе не только относительно аспектов эволюции болезни, но и моментов, касающихся взаимодействия с используемыми в рутинной практике терапевтическими мерами.

## Выводы:

- стандартизированные экстракты корневища ЦР содержат соединения, обладающие антиэстрогенными, а не эстрогенными свойствами;
- накоплен обширная доказательная база относительно эффективности и безопасности изопропанольного экстракта *Cimicifuga racemosa* (iCR) и специального экстракта (BNO 1055) в составе Климадинона в лечении физиологических климактерических жалоб. Оба экстракта являются эффективными и безопасными и соответствуют требованиям, изложенным в последней монографии по использованию *Cimicifuga racemosa* Комитета по растительным препаратам (НМРС);
- соответствующие препараты ЦР зарегистрированы в качестве растительных, положительно влияющих на вазомоторные симптомы (возможно, посредством неэстрогенной модуляции, нейротрансмиттеров и опиоидной системы), костное ремоделирование (существенно, но слабее, чем E2);
- ЦР не является фитоэстрогеном и не обладает эстрогенными свойствами (влияние на эпителий влагалища, эндометрия и ГЖ), имеет хорошие показатели безопасности, в том числе не оказывает негативного влияния на состояние здоровья пациенток, перенесших РГЖ;
- стандартизированные препараты ЦР (такие, как CR BNO 1055) — безопасная и эффективная альтернатива менопаузальной гормональной терапии.

Старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» Ольга Алексеевна Ефименко представила доклад «Латентная гиперпролактинемия и репродуктивное здоровье».

— Спорадическая ГПЛ в лютеиновой фазе цикла — распространенное явление, которое часто регистрируют у здоровых женщин.





Одной из главных причин такого повышения уровня пролактина (ПРЛ) является стресс. В последнее время ученые уделяют особое внимание хроническому стрессу как фактору, способному приводить к стойким нарушениям гормонального гомеостаза, что реализуется через ГПЛ и приводит к развитию заболеваний репродуктивной сферы. ГПЛ вызывает менструальные и генеративные нарушения более чем в 25-30% случаев и является главной причиной развития многих доброкачественных заболеваний матки и ГЖ.

Таким образом, стресс в современной жизни является «каплей, разрушающей здоровье не интенсивностью, а частотой падения».

Современная женщина находится в состоянии хронической активации системы стресс-ответ, что связано с урбанизацией, работой в условиях дефицита времени, высокой конкуренции и подавления эмоций, гиподинамией, недостатком сна, плохим питанием, лавинообразным развитием новых технологий, загрязнением окружающей среды.

Тем не менее было бы неправильным считать стресс «абсолютным злом» – важно понимать, что с физиологической точки зрения ГПЛ, вызванная стрессом, является защитным ответом репродуктивной женской системы, направленным на угнетение фертильности. ГПЛ ингибирует синтез и высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона из гипоталамуса, снижает чувствительность гипоталамуса к эстрогену, а также рецепторов гипофиза к ГнРГ, ингибируя синтез гонадотропин-стероидов, уменьшает чувствительность яичников к экзогенным гонадотропинам, снижает секрецию прогестерона желтым телом, вызывая ранний лютеолиз.

Одной из наиболее частых причин ГПЛ органического характера являются микропролактиномы. В разные возрастные периоды жизни женщины, от менархе до менопаузы, ГПЛ органического генеза является причиной преждевременного телархе, задержки начала первого менструального цикла, олигоменореи (нерегулярных менструаций) в подростковом возрасте, предменструального синдрома, мастопатии, нарушения менструального цикла, бесплодия в репродуктивном возрасте, климактерического синдрома в периоде перименопаузы.

Среди последних достижений в области изучения физиологии ПРЛ следует выделить открытие киснейронов, имеющих рецепторы ПРЛ. Исследования на животных показали, что высокие уровни ПРЛ обуславливают уменьшение секреции кисспептина и приводят к гипогонадотропному состоянию.

Кроме того, кисс-1-нейроны дугообразного ядра гипоталамуса активируют  $\alpha$ -рецепторы для эстрогена и тормозятся эстрадиолом, циркулирующим с кровью. В отсутствие эстрадиола кисс-1-нейроны высокоактивны, что обуславливает усиленную секрецию гонадолиберин/гонадотропинов. При повышении концентрации эстрадиола уменьшается активность кисс-1-нейронов, что приводит к снижению секреции гонадолиберин/гонадотропинов.

К повышению уровня ПРЛ наиболее чувствительна ГЖ, что клинически проявляется масталгией и мастодинией, которые по отношению к менструальному циклу бывают двух видов: циклические (преимущественно дисгормональные) и нециклические (преимущественно воспалительной этиологии). Нециклическая боль в одной ГЖ требует обследования (УЗИ или маммографии) и срочной консультации маммолога.

Нециклическая масталгия редко связана с РГЖ (особенно при отсутствии уплотнений) и не требует проведения биопсии. Циклическая масталгия связана с менструальным циклом, часто билатеральна, обычно гормонозависимая, сочетается с дисгормональными заболеваниями ГЖ (ДЗГЖ), рассматривается как фактор риска развития РГЖ, при этом применение комбинированных оральных контрацептивов может увеличивать болевые ощущения.

При определении тактики ведения пациенток с ДЗГЖ необходимо подчеркнуть чрезвычайную важность согласованного взаимодействия

врачей разных специальностей и указать, что именно гинеколог совместно с онкологом формируют представление о патогенезе ДЗГЖ у конкретной пациентки и выбирают схему терапии. Следует отметить, что согласно современным принципам считается неприемлемым простое наблюдение пациенток с ДЗГЖ с периодическим УЗИ и маммографическим контролем. В обязательном порядке должны проводиться курсы комплексной патогенетической терапии, направленные на стабилизацию гормонального и иммунного гомеостаза. Ввиду особой роли в патогенезе развития ДЗГЖ повышения уровня ПРЛ, носящего латентный характер, которое обычно наблюдается в ночное время или кратковременно, основные усилия врача должны быть направлены на нормализацию его секреции.

В нашей клинике с этой целью широко применяются средства растительного происхождения, обладающие селективным

рецептормодулирующим действием. Одним из наиболее часто используемых нами фитопрепаратов для лечения масталгии, мастодинии и ДЗГЖ является Мастодинон, в состав которого входит специальный экстракт *Agnus castus* – BNO 1095, стандартизированный по содержанию циклических BNO – дитерпенов, обладающих допаминергической активностью.

Возможность применения лекарственных средств негормонального действия особенно актуальна для украинских женщин с ДЗГЖ, учитывая традиционно настороженное отношение к гормональным препаратам. Эффективность Мастодинона доказана в ряде исследований (W. Wuttke, 2010, Т. Татарчук, 2012). Чрезвычайно важные данные с точки зрения перспектив клинического использования препарата при лечении пациенток с ДЗГЖ получены в результате экспериментальных исследований, в которых показано положительное влияние *Agnus castus* на

процессы пролиферации и дифференцировки эпителия ГЖ (W. Wuttke, 2010).

Препарат Мастодинон, обладающий допаминергическим действием и мягко снижающий уровень ПРЛ, способствует обратному развитию патологических процессов в ГЖ и уменьшению выраженности болевого синдрома. Кроме того, компоненты Мастодинона обеспечивают как эстрогенрецептормодулирующий эффект, так и коррекцию содержания половых стероидов и гонадотропных гормонов.

Таким образом, Мастодинон благодаря мягкому допаминергическому действию и доказанному положительному влиянию на ткани ГЖ является препаратом первого выбора для улучшения функционирования репродуктивной системы путем нормализации уровня ПРЛ в сыворотке крови.

Подготовила **Наталья Карпенко**



**Bionorica®**

Біль у грудях?

**Мастодинон®**



знімає біль у молочній залозі<sup>1</sup>

усуває напругу і набряк молочної залози<sup>2</sup>

зменшує скарги, пов'язані з ПМС<sup>3</sup>

**Розкриваючи силу рослин**

**Мастодинон®. Показання для застосування.** У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагрубання і болючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Wuttke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The breast 1999, 8, 175-181.

2. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.

3. Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЭЖ №4, 2004.

**Мастодинон®. Краплі оральні.** Р.п. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/6239/02/01 від 26.07.13.

**Виробник:** Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.