

Г.Б. Бойко, Т.О. Однокоз

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Можливості сучасної фітонірингової терапії в лікуванні гінекологічних захворювань

Концепція фітонірингу

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті за останні десятиріччя в галузі синтетичної фармакології, на думку експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 75% пацієнтів доцільно лікувати препаратами рослинного походження, при цьому завдання сучасної наукової та практичної медичної спільноти — забезпечити інтеграцію фітотерапії в систему охорони здоров'я (Гарник Т.П. та співавт., 2012).

Стан сучасної клінічної медицини характеризується стрімким розвитком та постійним вдосконаленням інноваційних технологій, а проникнення наукової думки в молекулярні механізми патогенезу різноманітних захворювань дає можливість як синтезувати нові лікарські сполуки, так і відкривати нові терапевтичні якості відомих речовин, у тому числі і складових лікарських рослин (Жигунова А.К., 2012).

Рослини з лікувальними властивостями здавна використовують у медичній практиці, але широкому їх застосуванню часто перешкоджає недостатня обізнаність про фармакологічні особливості активних речовин, що входять до складу рослин, а також складність отримання і очищення цих речовин від баластних продуктів. Основною вимогою до препаратів, виготовлених на основі лікарських рослин, є стандартизована якість. Перш за все, необхідно враховувати, що вміст активних речовин у рослинах залежить від метеорологічних факторів, складу ґрунту, умов заготовки та зберігання лікарських рослин. Так, рослинна сировина, вирощена в екологічно несприятливій місцевості, може бути забруднена такими токсичними для людини поллютантами, як пестициди, солі важких металів. Тому зрозуміло, що висока якість фітопрепаратів не може мати випадковий характер. Вона завжди є результатом висококваліфікованого виробничого процесу. Із врахуванням потреб сучасності в поєднанні дослідницьких технологій, з одного боку, та багаторічних емпіричних знань з іншого боку, в Німеччині створено й успішно розвивається самостійний фітотерапевтичний напрямок, який отримав назву фітоніринг (англ. phyto — рослина, ендгіпеєрінг — розробка, технологія). Ця науково-технологічна концепція нерозривно пов'язана з діяльністю німецької компанії «Bioponica SE», якій належать патентні права на ексклюзивне використання

терміну «фітоніринг» в усьому світі. Концепція фітонірингу дозволяє отримати фітопрепарат із чітко регламентованою та вимірюваною активністю діючих речовин в одиному продукту (Сергієнко О., 2011; Жигунова А.К., 2012). Філософія, якої дотримується компанія, є гарантом високих стандартів її фітотерапевтичної продукції, а також запорукою високої ефективності та безпеки препаратів. Основні принципи фітонірингу включають:

1. Високу якість сировини, яка вирощується на власних плантаціях в особливих умовах, при суворому дотриманні принципів селекції та ретельному відборі насінневого матеріалу (виведення «ідеальної рослини»), і як наслідок — беззаперечну якість і відповідність кінцевого продукту встановленим стандартам. Вирощуванням лікарської сировини займаються спеціальні підрозділи компанії в екологічно чистих районах Угорщини та на острові Майорка.

2. Патогенетично обґрунтованість фармакотерапевтичної дії препаратів, яка досягається в ході досліджень *in vitro* та на експериментальних моделях.

3. Високу точність ідентифікації та детермінації активних інгредієнтів із застосуванням високочутливих методик (спектрофотометрія фітопрепаратів, маспектрометрія з монологічним капіляром тощо).

4. Стандартизацію процесу та сертифіковані інноваційні технології фармацевтичного виробництва, внутрішній контроль якості протягом усього виробничого ланцюга — від сировини до готової лікарської форми.

5. Полегшений процес отримання готового препарату без температурного стресу — низькомолекулярна вакуумна екстракція в закритому циклі, яка дозволяє максимально запобігти кількісним та якісним змінам активних компонентів.

6. Виготовлення оптимальної лікарської форми, що забезпечує певну стабільність активних інгредієнтів при зберіганні та високу біодоступність при застосуванні препаратів.

7. Виконання принципів наукової доказовості щодо ефективності та безпеки лікарських засобів, проведення клінічних досліджень певного дизайну за участю значної кількості пацієнтів, що дозволяє отримати статистично достовірну інформацію про фармакотерапевтичну цінність

фітонірингових препаратів (Бережной В.В., Гляделова Н.П., 2010).

Концепція фітонірингу, розроблена компанією «Bioponica SE», дозволила знизити обмеження для призначення лікарських засобів рослинного походження та створити комбіновані фітопрепарати із комплексним механізмом дії, склад яких стандартизований, а ефективність поєднується з високим профілем безпеки, що дає лікарям можливість уникнути одночасного призначення деяких засобів, покращити якість виконання пацієнтом призначеного лікування (Бережной В.В., Гляделова Н.П., 2010; Жигунова А.К., 2012).

Роль гіперпролактинемії в патогенезі гінекологічних захворювань

Рядом дослідників доведено, що підвищення секреції пролактину, якому раніше відводилася роль лише в регуляції лактації, є причиною порушень менструальної та генеративної функцій у >25–30% випадків (Гилязутдинов І.А., Гилязутдинова З.Ш., 2006). Гіперпролактинемія — одна з найчастіших причин вторинної аменореї, яка становить 24–26% серед всіх порушень менструального циклу та безпліддя (Татарчук Т.Ф. і соавт., 2007). У патогенезі щомісячної передменструальної мастодинії пролактин відіграє домінуючу роль. Його синтез та екскреція здійснюються в лактотрофах аденогіпофіза, що становить 20% гіпофізарних клітин. Кількість цих клітин змінюється з віком. На сьогодні отримано також дані щодо пролактинсекретуючої здатності клітин плаценти, ендометрію в лютеїновій фазі, міометрію, клітин молочної залози, Т-лімфоцитів, епітеліальних клітин тонкого кишечника та ракових клітин легень і нирок (Татарчук Т.Ф. і соавт., 2007; Artymuk N.V., 2010). Пролактин знаходиться під безпосереднім гіпоталамічним контролем, а його фізіологічна секреція має імпульсний характер, значно підвищується під час сну, що пов'язано з циркадними біологічними ритмами.

Відомо, що пролактин належить до стресових гормонів, секретуючись при щоденному або часто виникаючому стресі. При цьому у деяких пацієнток секреція пролактину в стресових ситуаціях над-

мірна, що може призвести до помилкового діагностування гіперпролактинемії та мікропролактиніми (Вуттке В. і соавт., 2009). Ця так звана латентна гіперпролактинемія часто асоціюється також із надмірною секрецією пролактину в фазу глибокого сну. Майже у всіх людей стрес під час венепункції призводить до збільшення секреції пролактину. На ритм вироблення гормону також має вплив гіпоглікемія, швидка зміна маси тіла, прийом деяких психотропних засобів. Крім того, підвищення рівня пролактину спостерігається при прийомі білкової їжі, при фізичних навантаженнях, у період вагітності (з десятикратним підйомом концентрації перед пологами) та лактації, в пізню фолікулінову фазу менструального циклу (Татарчук Т.Ф. і соавт., 2007). Зазначимо, що підтвердження діагнозу гіперпролактинемії можливе тільки після 3-кратного вимірювання рівня пролактину в крові (Татарчук Т.Ф., Сольський Я.П., 2003).

Гіпоталамо-гіпофізарна система здійснює як блокуючу, так і стимулюючу дію на секрецію пролактину. Основним, але не єдиним пролактин-інгібуючим фактором є дофамін; подібну дію має у-аміномаєляна кислота. До пролактин-релізінгових факторів належать тиреоліберин, а також гістамін. Доведено, що тестостерон, естрогени та естрогенвмісні гормональні контрацептиви підсилюють, а прогестерон і його синтетичні аналоги не впливають на секрецію пролактину (Серов В.Н. і соавт., 2006). Описано близько 80 біологічних функцій пролактину. Основна його роль зводиться до регуляції лактації, але існує ще маса метаболічних ефектів, таких як: зниження щільності та ступеня кальцифікації кісток; зниження толерантності організму до глюкози; підвищення артеріального тиску та аритмогенний ефект; сприяння затримці рідини в організмі; підвищення синтезу андрогенів, що призводить до гіпертрихозу; сприяння секреції прогестерону та підтримці функції жовтого тіла; пригнічення децидуального релаксину, моделювання скоротливої активності в пологах; участь у формуванні материнського інстинкту, формуванні довготривалої пам'яті; імуномоделююча, виражена адаптивна дія, підвищення стійкості організму до стресових ситуацій (Татарчук Т.Ф. і соавт., 2007).

У жінок із латентною гіперпролактинемією секреція пролактину, яка виникає під час венепункції чи уві сні, в передменструальний період особливо виражена, тому рівень пролактину в плазмі крові в пізній лютеїновій фазі стійко підвищений. Тривала, навіть помірна гіперпролактинемія призводить до стимуляції проліферативної активності молочних залоз, що, в свою чергу, веде до розвитку клінічно вираженої мастодинії. Сучасною медичною наукою вже визнано, що саме латентна гіперпролактинемія є причиною передменструальної мастодинії (Halaska M. et al., 1998; Prilepskaya V.N., 2006).

Секреція пролактину перебуває під контролем гіпоталамічних дофамінергічних нейронів, тому в умовах стресу чи в фазі глибокого сну причиною гіперпролактинемії є зниження гіпоталамічної дофамінової секреції в портальну судинну систему.

Нерегулярні виплески секреції пролактину часто викликають набухання, набряк та болісність молочних залоз, а також вегетативні розлади, мігреноподібний головний біль, набряки кінцівок, біль у животі, метеоризм тощо. Цей симптомокомплекс визначають як передменструальний синдром (ПМС) (Бурдина І.І., 2005).

У хворих на латентну гіперпролактинемію та, як наслідок, передменструальну мастодинію, практично завжди спостерігається недостатність функції жовтого тіла. Тобто латентна гіперпролактинемія може також виступати причиною безпліддя, спричиненого недостатністю другої (лютеїнової) фази (НЛФ) менструального циклу. Зазвичай гіперпролактинемічні стани супроводжуються не лише стійкою ановуляцією, оліго- та аменореєю, галактореєю, гірсутним синдромом, вірилізацією, а також низкою метаболічних порушень (Татарчук Т.Ф., Сольський Я.П., 2003).

Можливості фітотерапії при дисгормональних захворюваннях молочних залоз. Мастодинон®

У період від досягнення статевої зрілості до менопаузи приблизно 50% жінок страждають на передменструальну масталгію, пік якої припадає на вік 34 роки. Незважаючи на те що масталгія зазвичай проявляється як один симптом, вона часто пов'язана з ПМС, і відповідно, розглядається як основна ознака останнього (Halaska M. et al., 1999).

При дисгормональних захворюваннях молочних залоз важливу роль відіграє ризик індукції пухлинних процесів у молочних залозах у пацієнок з обтяженою онкологічною спадковістю, що часто не дозволяє застосовувати гормональну терапію протягом тривалого часу. Одним із найбільш розповсюджених захворювань молочної залози є мастопатія, частота якої становить близько 50–60% жінок репродуктивного віку. Важливий той факт, що мастопатія також належить до захворювань, які важко піддаються терапії, тому потребують тривалих курсів лікування (Бурдина І.І., 2005). Необхідність тривалого лікування при гінекологічних захворюваннях зазвичай потребує від пацієнок великого терпіння. Тож при порушеннях менструального циклу та циклічній масталгії лікарі та пацієнки часто надають перевагу таким «полегшеним» формам лікування, як гомеопатія та фітотерапія.

У гінекологічній ендокринології широке застосування знайшли екстракти двох рослин: цимицифуги тронovidної (*Cimicifuga racemosa*), яку застосовують у терапії клімактеричного синдрому, та Вітекса священного (*Vitex agnus castus*), препарати на основі якого вже протягом не одного десятиріччя успішно застосовують при мастопатії, ПМС, включаючи передменструальну мастодинію, ятрогенній мастодинії, зумовленої застосуванням комбінованих пероральних контрацептивів та замісної гормональної терапії (ЗГТ), порушеннях менструального циклу (Татар-

чук Т.Ф. і соавт., 2007; Уварова Е.В., Болдырева Н.В., 2007; Halaska M. et al., 1999; Вуттке В., 2009).

Полегшення клінічної симптоматики при порушеннях менструального циклу, ПМС, мастодинії та латентній гіперпролактинемії досягається завдяки дофамінергічним складовим екстракту *Vitex agnus castus* (Бурдина І.І., 2005). Результатами лабораторних досліджень доведено, що екстракти на основі *Vitex agnus castus* пригнічують секрецію пролактину, причому це пригнічення блокується галоперидолом, який є блокатором дофамінових рецепторів, що ще раз підтверджує наявність у цих екстрактах дофамінергічних компонентів (Татарчук Т.Ф. і соавт., 2007).

Vitex agnus castus є основним компонентом гомеопатичного препарату Мастодинон® компанії «Bionorica SE», що містить його у вищій концентрації, а інші рослинні екстракти — в більш низьких дозах. Показаннями до застосування препарату є патологічні стани, що супроводжуються гіперпролактинемією, а саме: ПМС, зокрема циклічна масталгія, фіброзно-кістозна мастопатія, порушення менструального циклу (олігоменорея, вторинна аменорея). Мастодинон® рекомендований до застосування по 30 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс без перерви або по 1 таблетці 2 рази на добу незалежно від фази менструального циклу (Бурдина І.І., 2005).

Мастодинон® подавляє як спонтанну, так і індуковану патологічну секрецію пролактину, діє безпосередньо на обмінні процеси в молочних залозах і опосередковано — через гормональну регуляцію яєчникового стероїдогенезу. Позитивний вплив екстрактів лікарських рослин, які входять до складу препарату, на різноманітні ланки патогенезу вегетосудинних та психопатологічних порушень при ПМС виправдовують його застосування в комплексній терапії ПМС (Artyumuk N.V., 2010).

Широке клінічне застосування препарату почалося у 1975 р.

У 2006 р. в Москві проведено монументальне проспективне дослідження за участю 121 пацієнтки, в ході якого вивчали дію екстракту *Vitex agnus castus* на симптоматику ПМС. Тяжкість проявів останнього поступово знижувалася з 22,8 бала за візуально-аналоговою шкалою (visual analogue scale — VAS) у перший до 10,2 бала — у третій цикл терапії ($p < 0,0001$) (Prilepskaya V.N., 2006).

В останні роки виникло питання щодо залежності клінічного ефекту та дози застосування екстракту *Vitex agnus castus* при лікуванні менструальних розладів, зокрема ПМС. У мультицентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні R. Schellenberga та співавторів (2012) проведено розподіл 162 пацієнок на чотири групи для отримання плацебо, 8; 20 або 30 мг екстракту *Vitex agnus castus* протягом 3 менструальних циклів. Тяжкість ПМС оцінювали стандартно за VAS за наявністю дратівливості, змін настрою, головного болю, метеоризму та масталгії. У результаті отриманих даних доза екстракту 20 мг ви-

знана оптимальною добовою дозою щодо зниження інтенсивності симптомів ПМС.

За результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, при застосуванні препаратів на основі екстракту *Vitex agnus castus* після двох циклів терапії інтенсивність циклічної масталгії за VAS знизилася достовірно у 71,4% випадків. Також відзначено зменшення кількості днів, з наявним боєм у молочних залозах до 15% усіх днів менструального циклу (Halaska M. et al., 1999).

У ході проведення двох подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень статистично підтверджена терапевтична ефективність препарату Мастодинон® при лікуванні передменструальної мастодинії (Татарчук Т.Ф. і соавт., 2007). У результаті 3-місячного застосування препарату 74,5% пацієнок відзначили клінічне покращання при циклічній масталгії (стан пацієнок оцінювали за VAS порівняно із 36,8% пацієнок при застосуванні плацебо. Також вказано, що зменшення вираженості клінічної симптоматики передменструальної масталгії поєднувалося зі значним зниженням лабораторних показників пролактину: на ≈20–30% вихідних значень. Небажані побічні ефекти проявилися з однаковою частотою у групах застосування препарату та плацебо.

В одному з проспективних досліджень обстежено 137 пацієнок з олігоменореєю та вторинною аменореєю. Після 3-місячного застосування препарату Мастодинон® у 73% пацієнок з олігоменореєю спостерігали покращання порівняно з 59,3% у групі пацієнок, які отримували плацебо. Серед пацієнок із вторинною аменореєю у 68,2% відновився регулярний менструальний цикл порівняно з 19,6% у групі плацебо (Серов В.Н. і соавт., 2006).

В одному з відкритих досліджень у 80% випадків застосування препарату Мастодинон® при дифузній мастопатії виявлено значне зниження больової симптоматики (Вуттке В. і соавт., 2009). Рівень пролактину наприкінці терапії у 56% випадків знизився майже вдвічі. У 52% пацієнок підтверджено зменшення фіброзно-кістозних структур і лише у 20% випадків після курсу лікування у пацієнок не відбулося ніяких змін. У ході дослідження підтверджено той факт, що не лише мастодинія, але й кістозні зміни при мастопатії можуть мати позитивну динаміку завдяки вмісту в препараті Мастодинон® дофамінергічних компонентів та його впливу на рівень пролактину. В аналогічному дослідженні Т.Ф. Татарчук та співавторів (2007) виявлено позитивну динаміку стану молочних

залоз на фоні терапії. При цьому враховували ультразвукографічні показники: зменшення діаметра великих кіст (на >5–10 мм) та загальної кількості дрібних кіст (до 5 мм). Наприкінці лікування достовірно зменшилася кількість дрібних кіст та відзначена тенденція до зменшення діаметру великих кіст при фіброзно-кістозній мастопатії.

Взаємозв'язок латентної гіперпролактинемії, передменструальної мастодинії та НЛФ дозволяє замислитися над тим, що латентна гіперпролактинемія може бути причиною безпліддя. Ще у 1998 р. з цього приводу проведено плацебо-контрольоване клінічне дослідження I.I. Gerhard та співавторів, в результаті якого доведено, що вірогідність настання вагітності після лікування препаратами, що містять екстракт *Vitex agnus castus*, підвищується у пацієнок із вторинною аменореєю та НЛФ.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні В. Roemheld-Hamm (2005) ефекти екстракту *Vitex agnus castus* вивчали в пацієнок із вторинною аменореєю та НЛФ. При застосуванні препарату Мастодинон® протягом 3 міс вагітність у них наставала вдвічі частіше порівняно з пацієнтками, які отримували плацебо. У пацієнок із НЛФ у ході лікування відзначено достовірне зниження рівня пролактину, нормалізацію лютеїнової фази циклу за рахунок покращання синтезу прогестерону та підвищення секреції естрадіолу (покращання функціонування жовтого тіла).

Т.Ф. Татарчук та співавтори (2007) застосовували препарат Мастодинон® для зменшення симптомів мастодинії у пацієнок клімактеричного віку, які отримували ЗГТ. Мастодинія як найбільш поширена побічна дія при застосуванні ЗГТ, відзначена вже в 1-й місяць лікування. Після 3 міс прийому препарату Мастодинон® на фоні ЗГТ виявлено зниження симптомів мастодинії на 23,3 бала (за опитувачем Мак-Гілла) порівняно з 2,8 бала до початку лікування ($p < 0,05$).

Підводячи підсумок, можна зробити висновок, що препарат Мастодинон® є ефективним і безпечним для лікування у пацієнтів із патологічними станами, пов'язаними з гіперпролактинемією (олігоменорея, вторинна аменорея, НЛФ, ПМС, безпліддя, циклічна масталгія, мастопатія), а також є незамінним у ситуаціях, коли гормональна корекція вищезазначених станів протипоказана.

Список використаної літератури

Бережної В.В., Гляделова Н.П. (2010) Использование фитопрепарата «Бронхипрет»

в терапии острого бронхита у детей. *Совр. педиатр.*, 5(33): 85–90.

Бурдина И.И. (2005) Возможности фитотерапии в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы. *Репродуктивное здоровье женщины*, 2(22): 124–126.

Вуттке В., Ярри Г., Зайдлова-Вуттке Д. и др. (2009) Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (*Vitex Agnus castus*) в гинекологической практике. *Пробл. репродукции*, 4: 1–6.

Гарник Т.П., Туманов В.А., Поканевич В.В. та ін. (2012) Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень). *Фітотерапія. Часопис*, 1: 4–11.

Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. (2006) Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. *МЕДпресс-информ*, Москва, 415 с.

Жигунова А.К. (2012) Фитотерапия острого и хронического бронхита с применением препарата Бронхипрет®: доказанная эффективность. *Укр. мед. часопис*, 4(90): 69–78 (<http://www.umj.com.ua/article/39061>).

Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. (2006) Гинекологическая эндокринология. *МЕДпресс-информ*, Москва, 520 с.

Сергиенко О. (2011) Бронхипрет®: универсальное лечение кашля. *Еженедельник АПТЕКА*, 820(49) (<http://www.apteka.ua/article/113820>).

Татарчук Т.Ф., Венцовская И.Б., Ефименко О.А. (2007) Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога. *Международ. эндокринолог. журн.*, 1(7): 90–98.

Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. (2003) Эндокринная гинекология (клинические очерки). *Заповіт*, Київ, 303 с.

Уварова Е.В., Болдырева Н.В. (2007) Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 15(1): 191–196.

Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast*, 8(4): 175–181.

Artyumuk N.V. (2010) *Vitex agnus castus* extract administered for luteal-phase defect treatment. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol.*, 7: 362.

Gerhard I.I., Patek A., Monga B. et al. (1998) Mastodynon® bei weiblicher Sterilität. *Forsch Komplementarmed*, 5(6): 272–278.

Halaska M., Raus K., Böles P. et al. (1998) Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynekol.*, 63(5): 388–392.

Prilepskaya V.N. (2006) *Vitex agnus castus*: successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas*, 55S: 55–63.

Roemheld-Hamm B. (2005) Chasteberry. *Am. Fam. Physician.*, 72(5): 821–824.

Schellenberg R., Zimmermann C., Drewe J. et al. (2012) Dose-dependent efficacy of the *Vitex agnus castus* extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine*, 19(14): 1325–1331.

Одержано 22.04.2013