



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie zastosowania leku *Mastodynon*[®] w ginekologii

Stanowisko zostało przygotowane przez Zespół Ekspertów, który obradował dnia 14 grudnia 2012 roku w składzie:

- **prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska** – Łódź
- **prof. dr hab. Witold Kędzia** – Poznań
- **prof. dr hab. Jan Kotarski** – Lublin
- **prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz** – Poznań
- **prof. dr hab. Przemysław Oszukowski** – Łódź
- **prof. dr hab. Ryszard Poręba** – Tychy
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński** – Poznań
- **prof. dr hab. Stanisław Radowicki** – Warszawa

Bionorica Polska Sp. z o.o., przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego – czyli Bionorica SE w Niemczech, producenta preparatu Mastodynon[®] udostępnił:

- charakterystykę produktu Mastodynon[®],
- tekst ulotki dla pacjentki dołączonej do preparatu,
- kopię rejestracji preparatu na terenie Polski,
- monografię dotyczącą głównego składnika leczniczego zawartego w preparacie – niepokalanka mnisiego oraz pozostałych składników,
- piśmiennictwo fachowe dotyczące wyników badań dotyczących niepokalanka mnisiego oraz preparatu Mastodynon[®].

W przedstawionej ocenie oparto się na charakterystyce farmakologicznej składników produktu Mastodynon[®] oraz danych z piśmiennictwa udokumentowanych w sposób nie budzący wątpliwości. Preparaty o znanym i stałym składzie chemicznym stosowane w lecznictwie mogą być poddane ocenie na podstawie informacji dostępnych w piśmiennictwie. (Dyrektywa Unii Europejskiej 2001/83/EC artykuł 10.1 oraz Prawo Farmaceutyczne = art.15 ust. 1 p.2 z dnia 6 września 2001).

Leki uzyskiwane z całych roślin lub ich części od czasów starożytnych znajdują zastosowanie w leczeniu dolegliwości ze strony kobiecych narządów płciowych. W chwili obecnej, w dobie powrotu i rozwoju zachowań proekologicznych, coraz częściej wiele pacjentek ze słabo i średnio nasilonymi dolegliwościami pyta o możliwość leczenia za pomocą naturalnych składników pozyskiwanych z roślin. Nieregularne krwawienia miesiączkowe, zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS) oraz towarzysząca mu mastalgia często są rozpoznawane u kobiet, ale trudno poddają się zadowalającemu leczeniu. Stosowanie klasycznych leków np. zmniejszających stężenie prolaktyny, progesteronu, leków antydepresyjnych jest skuteczne, lecz obarczone dużą liczbą działań niepożądanych, co w czasie długotrwałej terapii nie jest akceptowane przez chore.

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane, aby wskazać lekarzom ginekologom lek oparty na produktach pochodzenia naturalnego zarejestrowany do leczenia zespołu napięcia przedmiesiączkowego i towarzyszących zaburzeń równowagi emocjonalnej oraz bólów piersi, czyli mastalgii.

Opis preparatu Mastodynon[®]

Preparat Mastodynon[®] jest zarejestrowany jako homeopatyczny produkt leczniczy ze wskazaniami leczniczymi. Został zarejestrowany w Niemczech w 1958 roku, a w Polsce w 1993 roku. Posiada własne badania kliniczne potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo. Mastodynon[®] jest produktem złożonym z 6 ekstraktów. Głównym jego składnikiem jest standaryzowany, opatentowany ekstrakt z niepokalanka mnisiego (*Vitex agnus castus*, BNO 1095). Pozostałe 5 ekstraktów znajduje się w preparacie w rozcieńczeniu homeopatycznym; są to: *Caulophyllum thalictroides* (brak polskiej nazwy), cyklamen (*Cyclamen purpurascens*), kulczyba (bób) św. Ignacego (*Strychnos Ignatii*), kosaciec (*Iris versicolor*) oraz lilia tygrysia (*Lilium tigrinum*). Rozcieńczenie homeopatyczne oznacza się za pomocą symbolu D i liczby, która mówi ile razy roztwór był rozcieńczony w proporcji 1 do 10.

Preparat dostępny jest w postaci tabletek oraz roztworu. Jedna tabletkę zawiera: 162 mg niepokalanka mnisiego D1, 81 mg *Caulophyllum thalictroides* D4, 81 mg cyklamenu D4, 81 mg kulczyby D6, 162 mg kosaćca D2 i 81 mg lilii tygryskiej D3. Sto gramów roztworu zawiera 20 g niepokalanka mnisiego D1, 10 g *Caulophyllum thalictroides* D4, 10g cyklamenu D4, 10 g bobu św. Ignacego D6, 20 g kosaćca D2 oraz 10 g lilii tygryskiej D3. Roztwór zawiera 53% etanolu.

Profil farmakologiczny składników preparatu Mastodynon®

Niepokalank mnis (*Vitex agnus castus*)

Niepokalank mnis rośnie dziko w basenie Morza Śródziemnego, Azji Środkowej (Kazachstan, Uzbekistan) oraz na Krymie. Zawiera bicykliczne diterpeny, pochodne labdanu i kleradonu (rotundifuran), irydoidy glikozydowe (agnuzyd, aukubina), flawonoidy (kastycyna, penduletyna, izowiteksyna i apigenina) i lotne olejki eteryczne. Owoce niepokalanka zawierają także substancje steroidowe – ekdysteroidy, które działają agonistycznie na receptory opioidowe. Diterpeny wykazują działanie dopaminergiczne przez wiązanie się z receptorami dopaminowymi D2, w wyniku czego, zmniejsza się wydzielanie prolaktyny przez przysadkę mózgową. Redukują także stymulowane wydzielanie prolaktyny oraz zapobiegają jej zwiększonemu wydzielaniu wywołanemu stresem. Flawonoidy - penduletyna i apigenina wykazują selektywne powinowactwo do receptora estrogenowego β . Badania wskazują także, że wyciąg z niepokalanka hamuje wydzielanie FSH i pobudza wydzielanie LH modulując w ten sposób stężenie estrogenów i progesteronu. U mężczyzn wyciąg z niepokalanka może być stosowany w leczeniu *ejaculatio praecox* oraz obserwowano korzystne działanie w stanach nadmiernego napięcia seksualnego i w andropauzie. Surowcem leczniczym są całe, dojrzałe owoce niepokalanka.

Caulophyllum thalictroides

Substancja ta nie posiada polskiej nazwy. Jej korzeń zawierający saponiny i metylocytyzynę, jest pozyskiwany do celów farmaceutycznych od stuleci. Stosowana jest w nieregularnych cyklach miesięczkowych oraz przy bolesnych miesiączkach, a także w poronieniu zagrażającym i przy łagodzeniu objawów klimakterium.

Cyklamen (*Cyclamen purpurascens*, *Cyclamen europaeum*)

Stosuje się go w terapii homeopatycznej bólów głowy, również migrenowych oraz w nadmiernych i nieregularnych krwawieniach miesięczkowych. Łagodzi bóle piersi i niepowsięgliwe wymioty ciężarnych.

Bób (kulczyba) św. Ignacego (*Strychnos Ignatii*, *Ignatia Amara*)

Jest bezkolczasta liana, rośnie dziko w Azji Południowo-wschodniej. Surowcem farmaceutycznym są nasiona zawierające alkaloidy, strychninę i brucynę. Jest wskazany w zaburzeniach emocjonalnych i w leczeniu objawów wegetatywnych towarzyszących chorobom somatycznym. Kulczyba wykazuje działanie przeciwdepresyjne.

Kosaciec (*Iris versicolor*)

Znalazł zastosowanie w łagodzeniu nerwicowych objawów żołądkowo-jelitowych, zaburzeń gastrycznych związanych z PMS, objawów migreny, migrenowych zaburzeń widzenia. Stosowany jest też w niepowsięgliwych wymiotach ciężarnych.

Lilia tygrysia (*Lilium tigrinum*)

Surowcem jest cebula lilii. Łagodzi nadmierne napięcie nerwowe. Stosowana w łagodzeniu sercowo-naczyniowych objawów nerwicowych. Zmniejsza nadmierne krwawienia miesięczkowe, łagodzi objawy PMS oraz zmniejsza popęd płciowy.

Dawkowanie

Zalecana dawka preparatu Mastodynon® wynosi 2 razy dziennie jedną tabletkę lub 2 razy dziennie 30 kropli. Lek należy przyjmować, co najmniej trzy miesiące, poprawa następuje po około 6 tygodniach. Terapię można rozpocząć w dowolnym dniu cyklu. Lek należy przyjmować również w trakcie menstruacji. Schemat dawkowania jest bardzo prosty, nie wymaga modyfikacji ze względu na fazę cyklu.

Wskazania do stosowania preparatu Mastodynon® w ginekologii

Preparat Mastodynon® zgodnie z jego rejestracją jest stosowany w ginekologii w leczeniu zespołu napięcia przedmiesiączkowego, zaburzeń równowagi emocjonalnej w PMS, PMDD (*Premenstrual Dysphoric Disorder*) oraz mastalgii (ból piersi), mastodynii (ból i obrzęk piersi).

Mastalgia

Bóle piersi dotyczą około 80% kobiet w różnym okresie ich życia. Mogą występować w każdym cyklu miesięczkowym (mastalgia cykliczna) lub nie być związane z cyklem (mastalgia niecykliczna). Etiologia mastalgii cyklicznej nie jest w pełni poznana, ale najczęściej, jako jej przyczyny wymienia się hiperprolaktynemię, wzrost stężenia estrogenów i spadek stężenia progesteronu. Często mastalgia cykliczna towarzyszy zespołowi PMS. U kobiet z mastalgia niecykliczną i dotyczącą najczęściej jednej piersi należy wykluczyć przyczyny organiczne bólu oraz wykluczyć proces nowotworowy. Skuteczność preparatu Mastodynon® w leczeniu mastalgii wykazano w sposób nie budzący wątpliwości w licznych randomizowanych i obserwacyjnych badaniach klinicznych.

Wykazano, że u ponad 70% chorych po dwu- lub trzymiesięcznym leczeniu obserwowano całkowite lub znaczne zmniejszenie się natężenia bólu piersi zarówno towarzyszącego PMS jak również obserwowanego, jako objaw izolowany. W badaniach porównawczych z innymi lekami wykazano, że Mastodynon® jest lekiem o najwyższej skuteczności oraz w pełni bezpiecznym w leczeniu mastalgii.

Zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS)

Prawie 80% kobiet doświadcza objawów zespołu napięcia przedmiesiączkowego. Pojawiają się one w drugiej fazie cyklu i ustępują wraz z pojawieniem się krwawienia. W zespole tym obserwuje się wiele objawów, które w istotny sposób wpływają na

jakość życia kobiet. Najczęściej obserwuje się tkliwość lub bolesność piersi, drażliwość i obniżenie nastroju, bóle głowy i dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego takie jak: nudności i niepokohamowany apetyt. Endokrynologiczne mechanizmy regulujące procesy proliferacyjne w gruczole piersiowym nie są w pełni poznane. Łatwo dochodzi do zaburzeń, które mogą objawiać się bólem oraz powstawaniem twardych zgrubień, czyli mastopatii.

Przeprowadzono kilka randomizowanych badań klinicznych, w których stosowano niepokalanek mnisz w łagodzeniu objawów zespołu PMS. Wyniki wskazują na uzyskaną znaczącą poprawę w odczuwaniu objawów zespołu PMS u 42% do 77% kobiet przyjmujących lek przez 3 miesiące. Nie zanotowano żadnych objawów ubocznych. W randomizowanym badaniu porównywano także skuteczność preparatu Mastodynon® z pirydoksyną. Wykazano lepszy efekt terapeutyczny u chorych leczonych Mastodynon® – u 80% pacjentek uzyskano znaczącą poprawę w odczuwaniu objawów w porównaniu do 21% w grupie leczonej witaminą B6. Potwierdzono również skuteczność ekstraktu z niepokalanek w łagodzeniu zaburzeń emocjonalnych w najcięższej postaci PMS, przedmiesiączkowych zaburzeniach dysforycznych (PMDD). Niepokalanek wykazał skuteczność porównywalną z fluoksetyną – jednym z najczęściej stosowanych w PMDD selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Jak wskazano w charakterystyce składników preparatu Mastodynon®, zostały one tak dobrane, aby w możliwie największym stopniu wpływać na łagodzenie różnych objawów obserwowanych w PMS.

Nieregularne krwawienia miesięczne

Randomizowane badania kliniczne (RCT) potwierdzają także skuteczność preparatu Mastodynon® w leczeniu zaburzeń cyklu miesięczkowego wywołanych hiperprolaktynemią oraz niewydolnością ciała żółtego. W grupie kobiet przyjmujących ekstrakt z niepokalanek wykazano w porównaniu do grupy przyjmującej placebo znaczące zmniejszenie stężenia prolaktyny oraz normalizację stężenia progesteronu w ciągu 3 miesięcy przyjmowania leku. Obecnie Mastodynon® nie posiada rejestracji tego wskazania w Polsce.

Interakcje z innymi lekami

Nie wykazano dotychczas niekorzystnych interakcji niepokalanek z innymi lekami. Jednak do czasu pełnego wyjaśnienia mechanizmu działania zalecana jest ostrożność przy jednoczesnym podawaniu agonistów dopaminy oraz hormonalnej terapii zastępczej.

Objawy uboczne stosowania leku Mastodynon®

Obserwuje się je rzadko i są miernie wyrażone. Dotyczą mniej niż 2% leczonych. Mogą występować objawy podrażnienia układu pokarmowego, pokrzywka, zmęczenie, bóle głowy, tachykardia, nudności i suchość w ustach.

Ilość alkoholu zawarta w jednej dawce roztworu jest metabolizowana przez zdrową osobę o prawidłowej masie ciała w ciągu kilku minut. W związku z powyższym mało prawdopodobne jest, by lek miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Ce-

lem zminimalizowania ryzyka u kobiet, które prowadzą pojazdy mechaniczne sugeruje się stosować preparat Mastodynon® w postaci tabletek.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania preparatu Mastodynon® są nadwrażliwość na substancje czynne lub substancje pomocnicze oraz nowotwory złośliwe piersi. Nie należy stosować leku w czasie ciąży i karmienia, ponieważ brak jest badań potwierdzających ich bezpieczeństwo w tym okresie. Jeśli pacjentka w trakcie terapii lekiem Mastodynon® zajdzie w ciążę, to należy przerwać podawanie leku.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy i podpisania. Zespół Ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych, istotnych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo

1. Atmaca M, [et al.]. Fluoxetine versus Vitex Agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2003, 18, 191-195.
2. Berger D, Schaffner W, Schrader E, [et al.]. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet.* 2000, 264, 150-153.
3. Böcker R, Schuldt M. How do female MDs and gynecologists treat their gynecological complaints? Results of a survey of Agnucaston and Mastodynon. In-house report. *Bionorica SE.* 1998.
4. Carmichael A. Can Vitex agnus castus be used for the treatment of mastalgia? What is current evidence? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008, 5, 247.
5. Daniele C, Thompson C, Pittler M, Ernst E. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 2005, 28, 319-32.
6. 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.
7. Huddlestone M, Jackson E. Is an extract of the fruit of Agnus Castus (chaste tree or chasteberry) effective for prevention of symptoms of premenstrual syndrome (PMS)? *J Fam Pract.* 2001, 50, 298.
8. 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, 448-454.
9. Jarry H, Spengler B, Porzel A, [et al.]. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of Vitex agnus-castus and isolated flavones. *Planta Med.* 2003, 69, 945-947.
10. Kilicdag, [et al.]. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynecol Obstet.* 2004, 85, 292-293.
11. Liebl A. Behandlung des prämenstruellen Syndroms (Treatment of the premenstrual syndrome). Agnus-castus-haltiges Kombinationsarzneimittel im Test. *TW Gynäkol.* 1992, 5, 147-154.
12. Merz P, Gorkow C, Schrodter A, [et al.]. The effects of a special Agnus castus extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabet.* 1996, 104, 447-453.
13. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, [et al.]. 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, 752-756.
14. Onaran, [et al.]. Premenstrual mood, the comparison of activity of vitex agnus castus extract and oral contraceptives on mood in premenstrual syndrome. *Kadin Dogum Dergisi.* 2003, 2, 73-77.
15. Prilepskaya, [et al.]. Vitex agnus castus: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas.* Supplement 2006, 55, Suppl. 1, 64-S74.
16. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *Br Med J.* 2001, 322, 134-137.
17. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, [et al.]. Chaste tree (Vitex agnus-castus)-pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine.* 2003, 10, 348-357.