



Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС

Л.К. ЦОЙ

В последние годы отмечается резкий рост числа обращений в лечебные учреждения пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Наиболее частыми среди них являются различные формы мастопатии. По данным разных авторов, частота встречаемости этого заболевания у женщин достигает 50–60% [4–6].

По определению ВОЗ (Женева, 1984), мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь, дисгормональная дисплазия молочных желез) – дисгормональный гиперпластический процесс, характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительно-тканного компонентов [8, 9].

Фиброзно-кистозная болезнь весьма неоднородна по своим клиническим, рентгенологическим и морфологическим проявлениям. Этиология заболевания также многообразна. Возникновение мастопатии часто связывают с нарушениями репродуктивной сферы женщины, социально-бытовыми проблемами, гормональным дисбалансом, различного характера гепатопатиями, приводящими к гормонально-обменным нарушениям [1, 4, 12, 17].

Клинически фиброзно-кистозная болезнь проявляется, прежде всего, масталгией, различной по характеру и степени интенсивности. Как правило, боли в молочных железах беспокоят пациентку перед менструацией или в середине менструального цикла. Часто подобные жалобы сопровождаются увеличением в объеме, нагрубанием, отеком молочных желез. Ткани становятся неоднородными, болезненными при пальпации, формируются уплотнения. При надавливании на соски могут появиться выделения [1, 20, 21].

Несмотря на множество предложенных классификаций мастопатии, ни одна из них до конца не отражает всего многообразия происходящих при этом морфологических изменений в молочной железе. В клинической практике чаще всего используется классификация, предложенная Н. И. Рожковой (1993), где выделены следующие формы мастопатии: диффузная мастопатия

с преобладанием железистого компонента (аденоз); диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента; диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента; смешанная диффузная фиброзно-кистозная мастопатия; склерозирующий аденоз; узловая фиброзно-кистозная мастопатия.

По степени выраженности выявленных изменений диффузную фиброзно-кистозную мастопатию (ФКМ) подразделяют на незначительно, умеренно и резко выраженную.

По степени пролиферативной активности эпителия различают: мастопатию без пролиферации (I степень); мастопатию с пролиферацией эпителия (II степень); мастопатию с атипической пролиферацией эпителия (III степень) [9, 10].

В связи с наличием широкого спектра клинических и гистологических проявлений лечение диффузной мастопатии представляет большую сложность и требует, в первую очередь, установления основных причин заболевания. Адекватно подобранная терапия должна быть комплексной, длительной, с учетом гормональных, метаболических особенностей организма больного, сопутствующих заболеваний.

По современным представлениям в комплексную программу



лечения диффузной мастопатии включается фитотерапия – сборы трав разнонаправленного действия.

Одним из наиболее эффективных средств лечения мастопатии и предменструального синдрома является комбинированный лекарственный препарат Мастодинон (производитель – немецкая компания «Бионорика»). Основным компонентом препарата является экстракт плодов прутняка BN0 1095. Кроме того, в его состав входят стеблелист василистниковидный, фиалка альпийская, грудешник горький, касатик разноцветный, тигровая лилия. Использование прутняка обыкновенного (синоним – авраамово дерево; лат. *Vitex agnus castus*) имеет многовековую историю (первое описание относится к IV веку до н. э.). Широкое применение *Vitex agnus castus* нашел в лечении гинекологических заболеваний: расстройства менструального цикла, аменорея, недостаточность лютеиновой фазы, предменструальный синдром. С 1975 г. экстракт плодов прутняка используется в виде фитопрепарата Мастодинон [3].

Основным механизмом действия является стимулирующее воздействие на дофаминовые D2-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к снижению секреции пролактина [16].

Гиперпролактинемия, не связанная с беременностью и лактацией, оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях, который реализуется путем усиления продукции эстрогенов яичниками. Играет роль также способность пролактина увеличивать содержание рецепторов эстрадиола в тканях молочных желез. Эти механизмы обуславливают развитие всего симптомокомплекса, характерного для предменструального синдрома и фиброзно-кистозной болезни [1, 8, 9, 12].

Снижение повышенного уровня пролактина вследствие прие-

ма Мастодинона приводит к регрессу патологических процессов в молочных железах и купирует циклический болевой синдром при мастопатии или предменструальном синдроме. При нормализации уровня пролактина восстанавливается ритмичная выработка и соотношение гонадотропных гормонов, ликвидируется дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном, что способствует восстановлению менструального цикла.

Рекомендуемый режим приема Мастодинона – по 30 капель (1 таблетке) 2 раза в день в течение 3 месяцев без перерыва независимо от менструального цикла. После этого можно сделать перерыв на 1–2 месяца, затем возобновить прием препарата. Клиническое улучшение отмечается через 4–6 недель применения. Индивидуальная непереносимость препарата встречается крайне редко.

В отличие от многих биологически активных добавок, рекламируемых для лечения фиброзно-кистозной болезни, эффективность Мастодинона продемонстрирована в целом ряде научных исследований, результаты которых опубликованы в отечественной и зарубежной литературе [2].

Наиболее удовлетворительные результаты получены в группе пациенток с диффузными формами мастопатии и предменструальным синдромом (n=1472). 1064 пациентки (72,3%) отметили значительное улучшение самочувствия (снижение плотности тканей молочных желез, уменьшение или прекращение выделений из сосков, нормализацию менструального цикла, уменьшению головных болей и болей внизу живота), 397 женщин не зафиксировали изменений в своем состоянии и только 11 пациенток пожаловались на усиление симптоматики.

В группе больных с выраженной формой мастопатии и наличием заполненных кист (77 женщин) 45,5% пациенток отметили

уменьшение болезненных ощущений, снижение предменструального напряжения. Однако значимого влияния Мастодинона на динамику кистозных образований за период наблюдения отмечено не было.

При лечении женщин с сопутствующими нарушениями менструальной функции (n=245) у 171 (69,9%) пациентки ритм и объем менструальных кровотечений нормализовался, в значительной мере улучшилось и общее самочувствие на фоне полного прекращения дискомфорта в груди.

Другое плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование

По определению ВОЗ (Женева, 1984), мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь, дисгормональная дисплазия молочных желез) – дисгормональный гиперпластический процесс, характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительно-тканного компонентов.

эффективности Мастодинона (капли) в лечении циклической масталгии было проведено М. Halaska и соавт. (1999) [18]. Интенсивность масталгии оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы (от 0 мм как отсутствие боли до 100 мм как нестерпимая боль) и составила 63,5 мм в основной группе и 58 мм в группе контроля. Через 1–2 цикла среднее снижение интенсивности боли составило 21,4/33,7 мм на фоне приема Мастодинона (n=48) в сравнении с 10,6/20,3 мм в группе плацебо (n=49), различия статистически



достоверны ($p = 0,018$; $p = 0,006$). Через 2 лечебных цикла у 71,2% женщин основной группы интенсивность боли по данным ВАШ не превышала 35 мм. Через 3 лечебных цикла в среднем интенсивность боли по ВАШ снизилась на 54% (34,3 мм) в основной группе и на 40% (25,7 мм) в группе плацебо ($p = 0,064$). Кроме того, у женщин с исходно тяжелой масталгией значительно уменьшилось число дней, во время которых они отмечали болевые ощущения. Уже через 2 цикла терапии 50% пациенток не отмечали наличие дней с тяжелым болевым синдромом. В дальнейшем данная благоприятная тенденция сохранялась. В ходе исследования наблюдалась хорошая переносимость Мастодинона.

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова (Москва) проводилось изучение эффективности лечения дисгормональной патологии молочных желез Мастодиноном в течение 1 года (Т. Т. Тагиева, А. И. Волобуев, 2000) [15]. В исследование

тервалами в 3 мес. У 42 (52,5%) из 80 пациенток диагностировалась ФКМ с преобладанием фиброзного компонента. У 27 (33,7%) из 80 женщин были выявлены изменения, характерные для ФКМ, с преобладанием железистого компонента. У 11 (13,7%) пациенток была диагностирована мастопатия с преобладанием кистозного компонента. Более чем у половины женщин (85%) проявлялся умеренно выраженный симптом предменструального напряжения, сопровождающийся отеком, увеличением объема желез, болевыми ощущениями.

На фоне проведенной терапии у большинства пациенток был отмечен положительный клинический эффект, который характеризовался снижением болевого синдрома, уменьшением, а иногда и полным исчезновением нагрубания молочных желез в предменструальном периоде. Кроме этого, у 29 пациенток отмечено положительное влияние терапии на психоэмоциональное состояние. В 17 (21,2%) случаях динамики отмечено не было.

При клиническом обследовании у 49 (61,2%) пациенток отмечено снижение плотности и болезненности молочных желез. У 31 (38,7%) женщины значимых изменений со стороны молочных желез не обнаружено. Отрицательная динамика ни в одном случае не отмечена.

Через год от начала лечения у 12 (15%) из 80 женщин отмечена положительная рентгенологическая динамика, которая заключалась в уменьшении плотности железистого и фиброзного компонентов за счет снижения объема гиперплазированных элементов.

В группе пациенток с кистозной формой заболевания субъективное улучшение было отмечено у 8 из 11 женщин. При клинико-рентгенологической оценке улучшение, проявляющееся в уменьшении объема и числа кистозных образований,

отмечено у 4 пациенток. При динамическом УЗИ был отмечен регресс мелких кист, не превышающих в диаметре 0,5 см. Подавляющее большинство женщин отметили, что прием Мастодинона способствовал нормализации регулярного менструального цикла наряду с уменьшением сопутствующей симптоматики.

225 пациенток с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией были обследованы в отделении опухолей молочных желез Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН (В. П. Летагин, И. В. Высоцкая, 2007) [7]. Применение Мастодинона у 171 (76%) женщины сопровождалось явным субъективным улучшением состояния в виде уменьшения нагрубания и отека молочных желез, исчезновения болевого синдрома. Клинические данные в 72% случаев были подтверждены результатами маммографии, УЗИ и термографии. Отсутствие эффекта отмечено только у 49 (21,7%) пациенток, а отрицательная динамика – лишь в 5 (2%) случаях.

Высокую эффективность продемонстрировал Мастодинон при лечении мастодинии. Из 89 больных с выраженным болевым синдромом в процессе терапии полный эффект был получен у 75 (84,2%).

Еще одно крупное исследование выполнено в Российском Федеральном Маммологическом центре на базе ФГУ рентгенодиагностики Минздравсоцразвития (Н. И. Рожкова, Е. В. Меских, 2008) [11,12].

В анализируемую группу вошло 120 женщин в возрасте от 20 до 55 лет. Из них диффузная ФКМ с преобладанием фиброзного компонента наблюдалась у 45 пациенток (37,5%); с преобладанием железистого компонента – у 36 больных (30%); с преобладанием кистозного компонента – у 39 (32,5%). Болевой синдром различной степени выраженности отмечали 85% пациенток. Уплотнение в молоч-

Одним из наиболее эффективных средств лечения мастопатии и предменструального синдрома является комбинированный лекарственный препарат Мастодинон (производитель – немецкая компания «Бионорика»).

было включено 80 пациенток позднего репродуктивного возраста (средний возраст 42,1±0,1). Перед применением препарата проводилось комплексное обследование: состояние молочных желез оценивали на основании жалоб пациенток, осмотра, данных маммографии и УЗИ молочных желез. Клиническое исследование осуществляли до начала терапии и в дальнейшем с ин-



ных железах пальпировалось у 45 женщин (37,5%), синдром сецернирующих молочных желез был выявлен в 21 случае (17,5%).

Терапия Мастодионом проводилась по стандартной схеме (1 таблетка 2 раза в день) всем пациенткам. Дополнительно 39 больным, у которых были выявлены легкие и умеренно выраженные депрессивные расстройства, был назначен препарат Гелариум Гиперикум (экстракт зверобоя продырявленного). Контроль лечения осуществлялся через 3 месяца от начала приема препаратов.

Были получены следующие результаты: у 37,5% больных диффузной ФКМ с преобладанием фиброзного компонента, у 30% больных диффузной ФКМ с преобладанием железистого компонента и у 32,5% больных диффузной ФКМ с преобладанием кистозного компонента отмечался положительный эффект, что проявлялось уменьшением интенсивности масталгии, определяемой в баллах, причем в основном у больных с выраженным болевым синдромом (30%). Объективный эффект регистрировался на маммограммах в виде уменьшения плотности и отека тканей в большей степени у больных диффузными формами мастопатии с преобладанием кистозного компонента. У больных с легкими и умеренно выраженными депрессивными расстройствами через 4 недели после приема Гелариума Гиперикума наблюдалось повышение настроения, восстанавливалась работоспособность, исчезала бессонница и тревожность. Последующий контроль через 6 месяцев показал, что положительный эффект от приема Мастодиона и Гелариума Гиперикума сохранялся у 88% больных.

В комплексной терапии фиброзно-кистозной болезни, сочетающейся с предменструальным синдромом, хорошо себя зарекомендовал еще один фитопрепарат – Циклодинон (компания «Бионорика», Германия).

В отличие от Мастодиона, Циклодинон является монопрепаратом экстракта плодов авраамова дерева (*Fructus agnus castus*), при этом содержание экстракта в суточной дозе в нем выше (100 г раствора содержат 0,192–0,288 г сухого экстракта плодов прутняка) [9]. Форма выпуска – капли и таблетки для приема внутрь. Режим приема – по 40 капель или по 1 таблетке один раз в день, утром. Побочные эффекты наблюдаются крайне редко. Аналогично Мастодиону, Циклодинон устраняет гиперпролактинемия, в том числе незначительно выраженную (супрафизиологическую) и «латентную», проявляющуюся в условиях стресса и ночного сна [9,12]. Тем самым он способствует нормализации уровня половых гормонов, корректирует нарушения менструальной функции, связанной с недостаточностью второй фазы, купирует предменструальный синдром, боли внизу живота, мастодианию.

В исследовании, проведенном Е. В. Kilicdaga, Е. Tagima и соавт. (2004), изучали применение препарата из экстрактов плодов прутняка (Циклодинон) для лечения умеренной гиперпролактинемии и масталгии, а также сравнивали его эффективность с бромокриптином [19]. В 1-ю группу испытуемых вошли 40 женщин с умеренной гиперпролактинемией, во 2-ю – 40 пациенток, страдающих циклической масталгией. В каждой группе пациентки были в случайном порядке поделены на две подгруппы, одна из которых получала трехмесячный курс бромокриптина 2,5 мг два раза в день, другая – Циклодинон 40 мг ежедневно. Эффективность терапии оценивалась посредством сравнения показателей пролактина в сыворотке крови на 5–8-й день менструального цикла до прохождения курса лечения и после (группа 1) и изучения болевых ощущений в молочных железах (группа 2, оценка по визуальной аналоговой шкале).

Уровень пролактина снизился с $945,66 \pm 173,46$ до $529,19 \pm 279,65$ мМЕ/л при приеме *Fructus agnus castus* и с $885,04 \pm 177,45$ до $472,68 \pm 265,64$ мМЕ/л при приеме бромокриптина (нормальный уровень 25,20–628,53 мМЕ/л). В обеих группах наблюдался достаточно низкий уровень пролактина после завершения курса лечения ($p < 0,0001$ в обеих группах). У пациентов с масталгией болевые ощущения снизились с 6,8

В комплексной терапии фиброзно-кистозной болезни, сочетающейся с предменструальным синдромом, хорошо себя зарекомендовал еще один фитопрепарат – Циклодинон (компания «Бионорика», Германия).

$\pm 2,29$ до $1,9 \pm 1,92$ при приеме Циклодинона и с $6,3 \pm 2,45$ до $0,89 \pm 1,05$ при приеме бромокриптина. В обеих группах после прохождения курса лечения наблюдалось значительное уменьшение болевых ощущений в молочных железах ($p < 0,0001$ для обеих групп). Однако 12,5% пациенток, принимавших бромокриптин, жаловались на тошноту и рвоту, в то время как при приеме Циклодинона побочных эффектов отмечено не было.

Аналогичные данные получены отечественными исследователями (Л. В. Сутурина, Л. Н. Попова, 2010) [14].

Таким образом, действие Циклодинона по снижению уровня пролактина и уменьшению болевых ощущений в молочных железах похоже на действие бромокриптина, однако его преимуществом является более низкая стоимость и лучшей переносимость, что не ограничивает длительность приема препарата.

Весьма результативным оказалось исследование, проведенное на базе Научного центра акушер-

ства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова (Москва), целью которого было использование фитопрепарата Циклодинон у пациенток репродуктивного возраста с недостаточностью функции желтого тела, обусловленной гиперпролактинемией (В. П. Сметник, Л. Б. Бутарева, 2005) [13].

Комплексному клинико-лабораторному обследованию подверглись 20 пациенток в возрасте от 25 до 41 ($30,0 \pm 0,9$) года с относительной гиперпролактинемией, страдающие нарушениями менструального цикла различного характера. Группу контроля составили 15 соматически здоровых женщин в возрасте от 24 до 26 лет (5).

Всех обследованных пациенток основной группы разделили на две подгруппы (А и В) по степени повышения базального уровня пролактина. Так у 13 (65%) пациенток, отнесенных в подгруппу А, показатели среднего исходного уровня пролактина находились в диапазоне от 618,0 мМЕ/л до 774,0 мМЕ/л, составив в среднем 698,8 мМЕ/л. У остальных 7 (35%) данный средний исходный параметр достигал 1066,0 мМЕ/л (1028–1098 мМЕ/л), они и составили подгруппу В.

Несмотря на объективные различия в базальном уровне пролактина, средние исходные концентрации эстрадиола по подгруппам существенно не отличались и составили 159,0 нмоль/л для подгруппы А и 163,1 нмоль/л для подгруппы В. Выявленные уровни прогестерона (соответственно 18,5 нмоль/л и 8,7 нмоль/л), исходно пониженные по сравнению с нормативными значениями и с показателями в группе контроля, свидетельствовали о недостаточности функции желтого тела.

Вместе с тем показатели средних конечных значений уровня пролактина после 3-месячной терапии Циклодиноном заметно отличались. Так, у пациенток подгруппы А как в раннюю

фолликулиновую, так и лютеиновую фазы цикла, средние конечные показатели уровня пролактина снизились до нормальных значений (498,7 мМЕ/л и 501,6 мМЕ/л соответственно). В то же время у 7 пациенток подгруппы В конечные средние показатели пролактина и во II и в I фазы менструального цикла не достигли нормативных отметок, а оставались повышенными (от 760 мМЕ/л до 821,6 мМЕ/л соответственно).

Степени снижения средних исходных уровней пролактина в подгруппе А в I и II фазы менструального цикла были сопоставимы и составили 39,9% и 42,2%. В то же время в подгруппе В отмечалось более чем полуторократное по сравнению с подгруппой А повышение средних конечных показателей прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла (60,6% против 34,6%; $p < 0,05$).

Терапевтическая эффективность применения Циклодинона в обеих подгруппах подтверждена не только клиническими данными (восстановление ритма менструации) и результатами эхографического мониторинга (УЗ-признаки произошедшей овуляции, наличие полноценных желтых тел), но и повышением уровней прогестерона на 20–21-й дни цикла.

К концу 3 месяца терапии ни в одном из наблюдений не было отмечено увеличения размеров тела матки и прогрессирования аденомиоза, а также миоматозных узлов. Во всех случаях на момент завершения терапии состояние эндометрия соответствовало фазе менструального цикла.

Ультразвуковой мониторинг не выявил изменений в эхографической картине соотношения стромального, железистого компонентов и жировой ткани молочной железы до и после 3-месячного курса терапии. Вместе с тем, субъективное улучшение в отношении циклической масталгии было констатировано

практически у всех 8 пациенток. Всеми отмечалась хорошая переносимость препарата.

На основании полученных результатов авторы резюмируют:

Способность Циклодинона эффективно снижать повышенную секрецию пролактина отражает его «центральное» действие, обусловленное стимулирующим влиянием на дофаминовые рецепторы аденогипофиза.

При относительной функциональной гиперпролактинемии (600–700 мМЕ/л) Циклодинон может нормализовать уровень пролактина в 100% случаев, при более высоких показателях (от 800 до 1000 мМЕ/л) эффективность не превышает 40%, что, по-видимому, служит показанием для увеличения используемых доз и/или более продолжительной терапии.

Под влиянием Циклодинона наблюдается повышение циклической секреции прогестерона в лютеиновую фазу цикла, что способствует нормализации ритма менструаций.

Циклодинон может рассматриваться как альтернатива лечению другими стимуляторами дофаминовых рецепторов при их непереносимости у больных с относительной гиперпролактинемией неопухолевого генеза.

Растительные агонисты дофаминовых рецепторов нашли свое применение при масталгии – одного из симптомов фиброзно-кистозной болезни молочной железы, и являются составной частью комплексной терапии предменструального синдрома.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую эффективность Мастодиона и Циклодинона у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез и нарушениями менструальной функции. Следует подчеркнуть, что высокая эффективность препаратов в сочетании с низкой частотой побочных реакций делает их чрезвычайно привлекательными для широкого применения. ☺