

Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом*

Масталгия – болевые ощущения в молочных железах – один из наиболее частых симптомов, отмечаемых женщинами на фоне доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), а также при развитии клинических проявлений предменструального синдрома (ПМС). Анализ литературных источников показал, что частота масталгии варьирует от 48 до 81% в женской популяции [1-3], а в 10-20% случаев масталгия отмечается как тяжелая [4, 5].

Ярко выраженная боль в молочных железах, с одной стороны, нарушает соматическую и социальную жизнь женщины, с другой стороны, является маркером дисгормональных расстройств, приводящих к формированию одновременно пролиферативных и инволютивных изменений тканей молочной железы [6], что характеризует развитие ДДМЖ. Своевременная диагностика и лечение этих состояний рассматриваются в настоящее время как механизмы снижения смертности от рака молочной железы (РМЖ), поскольку некоторые формы мастопатии повышают риск онкологического процесса [7].

Масталгия может носить циклический и ациклический характер. Ациклическая масталгия у женщин с мастопатией может быть постоянной, независимой от фазы менструального цикла. У пациенток с интенсивными болями в молочных железах нередко отмечается депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия [8]. Циклическая масталгия, осложняющая течение ДДМЖ, может быть различной по характеру и степени интенсивности, чаще всего во второй фазе менструального цикла, усиливающейся за несколько дней до начала менструации. Наряду с болезненностью молочных желез отмечается нагрубание, отечность и увеличение их объема – симптомы, характерные для предменструальной мастодии. Боли могут иррадиировать в подмышечные области, в лопатку. Ткани становятся неоднородными, болезненными при пальпации, формируются уплотнения [5]. Этому состоянию могут сопутствовать другие присоединяющиеся симптомы ПМС: головная боль, иногда по типу мигрени, отеки лица и конечностей, тошнота и рвота, нарушение функции кишечника, метеоризм. Наблюдается слабость, плаксивость и агрессивность. С началом менструации или в первые ее дни масталгия и другие симптомы ПМС исчезают [9]. Циклическую масталгию считают клиническим маркером повышенного риска РМЖ [10].

Морфологически различают непролиферативную и пролиферативную формы ДДМЖ. Риск развития РМЖ при непролиферативной форме составляет 0,86%, при пролиферативной без атипичной эпителиальной структуры – 2,34%, при пролиферации с атипичией – 31,4% наблюдений [11].

Патогенез дисплазий молочных желез связывают с дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Основные эндокринные нарушения – недостаток прогестерона и повышение содержания пролактина, в результате чего происходит морфофункциональная перестройка железистого, стромального компонента, а в ряде случаев – пролиферация эпителиальных структур [12].

Молочная железа является органом-мишенью для большого количества гормонов и ростовых факторов, при этом одну из ведущих ролей играют половые стероиды и экспрессия соответствующих рецепторов. В менструальном цикле в тканях молочной железы последовательно

происходят волнообразные процессы, стимулируемые эндогенным эстрадиолом и прогестероном: пролиферация и апоптоз, васкуляризация, синтез протеогликанов, накопление жидкости, что приводит к субъективным ощущениям нагрубания молочной железы и повышению маммографической плотности в лютеиновую фазу менструального цикла. Лютеиновая фаза характеризуется регистрацией максимальной частоты митозов [13]. В клетках молочной железы, экспрессирующих эстрогеновый рецептор (ER), процессы пролиферации не выражены, тогда как ER-негативные клетки активно пролиферируют. Активация митозов в нормальной эпителии молочной железы в ER-негативных клетках и в клетках, не содержащих прогестероновые рецепторы (PR), происходит за счет паракринных влияний от покоящихся ER-позитивных клеток. В мутированных рецептор-позитивных клетках пролиферация регулируется аутокринными механизмами [14]. В ткани молочной железы выделяют две изоформы ядерных эстрогеновых рецепторов, имеющих сходную структурную архитектуру и различные биологические функции – ER- α и ER- β [15]. Оба рецептора состоят из трех основных доменов, выполняющих специфические функции: N-концевой, ДНК-связывающий и лиганд-связывающий домены. На N-концевом участке рецептора находится домен транскрипционной активаторной функции AF1 – участок рецептора, ответственный за белок-белковые взаимодействия и транскрипционную активацию гена-мишени независимо от связывания с лигандом. Сравнительный анализ AF1-доменов эстрогеновых рецепторов в различных клеточных линиях показал, что в ER- α этот домен высокоэффективен в стимуляции репортерных генов различных эстроген-чувствительных элементов (ERE), в то время как подобная активность AF1 в ER- β низкая. Функциональные исследования показали, что гиперэкспрессия ER- β имеет проапоптотический и антипролиферативные эффекты [16]. Воздействуя на эти клеточные мишени лекарственными препаратами, возможно контролировать пролиферацию.

В тканях молочной железы локально происходят биосинтез и метаболизм половых гормонов. К процессам локального синтеза эстрогенов относится ароматазный путь: конверсия андрогенов в эстрогены, контролируемая ароматазой. Переход неактивных сульфатных форм эстрогенов в активные поддерживает фермент сульфатаза, а образование сульфатных форм – сульфотрансфераза. Переход из эстрогена в эстрадиол и наоборот осуществляется при участии 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы I и II типов [17]. Изменение активности ферментов на локальном уровне приводит к развитию пролиферации в молочной железе. Дефицит прогестерона может способствовать увеличению пролиферативной активности в молочной железе, так как прогестерон стимулирует продукцию 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы II типа и эстронсульфотрансферазы,

которые последовательно превращают эстрадиол в неактивный эстрон-сульфат. Тем самым снижается концентрация эстрадиола в тканях молочных желез [18].

Важную роль играют гидроксиметаболиты эстрогенов: 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОНЕ1) и 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1). 16 α -ОНЕ1 относится к категории «агрессивных» гормонов, вызывающих длительный канцерогенный эффект. Показано, что этот эффект обусловлен образованием прочных ковалентных связей 16 α -ОНЕ1, являющегося агонистом эстрогена, с ядерными эстрогенными рецепторами, при этом индуцируется клеточная пролиферация и возможны генотоксические повреждения наследственного аппарата. 2-ОНЕ1 обладает умеренными функциями и нормализует клеточный рост. Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16 α -ОНЕ1 и риском развития опухолей в молочной железе. В то же время при повышении уровня 2-ОНЕ1 наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования [19]. Нельзя исключить их участие в развитии ДДМЖ.

Одной из причин развития мастопатии является гиперпролактинемия, оказывающая стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях, который реализуется в том числе путем усиления влияния эстрогенов вследствие увеличения тканевой чувствительности, обусловленной повышенной экспрессией эстрогеновых рецепторов [20]. Умеренная гиперпролактинемия не подавляет эстрогенпродуцирующую функцию яичников, в этих условиях пролактин, поддерживаемый эстрогенами, провоцирует патологическую пролиферацию ткани, увеличивая вероятность развития эстрогензависимых опухолей на 60% [21].

При отсутствии органических поражений гипофиза гиперпролактинемия может носить транзиторный характер: в 10% случаев латентная гиперпролактинемия является следствием стрессовых ситуаций. При стрессе происходит дискретный выброс серотонина, который оказывает ингибирующее влияние на активность дофамина в гипоталамусе и, как следствие, на повышение секреции пролактина [22].

Функциональная гиперпролактинемия может приводить к недостаточности желтого тела и дефициту прогестерона. Пациентки с латентной гиперпролактинемией часто предъявляют жалобы на циклическую предменструальную мастодию. Продолжительные умеренные повышения содержания пролактина в крови стимулируют пролиферативную активность молочных желез, задержку жидкости в организме и способствуют формированию отечности, что сопровождается ощущением распирающей и дискомфорта [23].

Опубликованы данные, подтверждающие тот факт, что наличие ПМС повышает вдвое вероятность развития доброкачественных заболеваний молочных желез [24]. При этом было показано, что

прием синтетических агонистов дофамина приводит к снижению уровня пролактина и уменьшению выраженности клинических симптомов предменструальной масталгии и ПМС [25]. При ДДМЖ своевременно назначенное патогенетическое лечение нормализует состояние молочной железы, в том числе при наличии повышенной маммографической плотности, снижает риск развития РМЖ [26].

Фитотерапия циклической масталгии, обусловленной диффузной ДДМЖ или возникающей на фоне ПМС, является альтернативой гормональному лечению при наличии противопоказаний к использованию гормональных лекарственных средств, а также при плохой переносимости их и развитии осложнений. В качестве фитопрепаратов используют лекарства с доказанной эффективностью при отсутствии индивидуальной непереносимости их компонентов.

Среди негормональных лекарственных средств особое место занимают фитопрепараты на основе экстракта плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*), которые издавна используют для лечения гинекологических заболеваний. В настоящее время препарат Мастодинон® применяют как средство патогенетической терапии масталгии, диффузной ДДМЖ и ПМС.

Препараты *Vitex agnus-castus* (VAC) содержат активные вещества – бициклические терпены, которые оказывают стимулирующее воздействие на дофаминовые D₂-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к сокращению продукции аденозинмонофосфата и повышению выработки дофамина, ингибирующего секрецию пролактина, в том числе при «стрессовой» и латентной гиперпролактинемии, транзиторных расстройств секреции. На фоне нормализации секреции пролактина происходит восстановление полноценной лютеиновой фазы, устраняются явления относительного эстрогенового доминирования [27], имеет место регресс патологических процессов в молочных железах, купирование масталгии при мастопатии и ПМС [28].

Была продемонстрирована высокая аффинность экстракта VAC с ER- β , что обусловлено входением в его состав флавонов, в частности апигенина, способствующих его проапоптатической и антипролиферативной активности [29]. Ряд компонентов экстракта витекса священного (витексин, кастисин, изоорентин, кемпферол) проявляют антиангинальное и седативное действие. Экспериментальные исследования показали, что обезболивающее действие экстракта витекса священного связано с модуляцией активности опиоидных рецепторов [30]. Изучена активность экстракта витекса священного в отношении увеличения коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов (2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1), являющегося биомаркером выраженности пролиферации в эстрогенчувствительных органах и тканях [31].

С целью изучения эффективности и безопасности использования препаратов на основе экстракта VAC в лечении циклической масталгии у больных диффузной ДДМЖ и ПМС проводился ряд клинических исследований.

* Медицинский совет, 2019, №6. Печатается с сокращениями.

В 2017 году были опубликованы два системных обзора клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность экстракта витекса священного в коррекции латентной гиперпролактинемии, ассоциированной с недостаточностью лютеиновой фазы и симптомами циклической масталгии, ПМС и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР). В первый обзор вошли 43 клинических исследования, проведенных с 2009 по 2016 год, результаты которых показали эффективность фитосредства при лечении ПМС легкой, умеренной и тяжелой степени выраженности симптомов, что обусловлено нормализацией уровня пролактина, восстановлением нормального функционального состояния вегетативной нервной системы. Преимущества VAS заключаются в его хорошей переносимости, отсутствии рисков серьезных межлекарственных взаимодействий: в обзор включено исследование, проведенное в Германии, в ходе которого назначался флуоксетин и растительный экстракт VAS для лечения симптомов ПМДР/ПМС [32]. Второй обзор 8 рандомизированных контролируемых исследований показал высокую эффективность VAS, превосходящую плацебо или лекарственные препараты, при лечении ПМС или ПМДР и хорошую переносимость [33].

Метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, выполненных в 2013 году, оценил влияние препаратов VAS на симптомы ПМС, ПМДР и масталгию. Наиболее часто назначаемая доза составляла 4,0 мг сухого экстракта в сутки. Эффективность препаратов витекса священного превосходила эффект плацебо и активных препаратов (пиродоксина, сульфата магния, флуоксетина) и была сопоставима с действием бромкриптина – синтетического агониста дофаминовых рецепторов [34].

Ряд научных работ доказывают эффективность применения Мастодинона в лечении диффузной фиброзно-кистозной болезни. В ходе проведенного нами исследования показана высокая эффективность этого препарата в купировании масталгии, оцениваемой по визуально-аналоговой шкале, у больных с различными формами диффузной мастопатии в периоде менопаузального перехода, отмеченная на фоне нормализации уровня пролактина. Результаты терапии сопоставимы с эффективностью гормональной терапии агонистами дофаминовых рецепторов (бромкриптином). Лечение Мастодиномом у пациенток с различными формами мастопатии, сочетавшейся с симптоматикой ПМС, было эффективнее терапии бромкриптином в купировании вегетативных расстройств (мигреноподобных головных болей, болей в животе, метеоризма) и других симптомов ПМС. Отмечена хорошая переносимость Мастодинона. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии чаще встречались в группе пациенток, принимавших бромкриптин. При этом у пациенток, получавших Мастодинон®, не отмечено нежелательных явлений средней и сильной степени тяжести, в то время как во II группе они наблюдались соответственно у 20 и 7% [35].

Была проведена оценка эффективности препарата Мастодинон®, назначавшегося на протяжении 6 мес у гинекологических больных репродуктивного возраста с диффузной дисгормональной дисплазией молочных желез, осложненной масталгией. Снижение тяжести или исчезновение симптомов ПМС отметили у 90,4% больных, значительное уменьшение выраженности масталгии – у 71,1%. Проведенная терапия позволила у ряда пациенток уменьшить рентгенологическую плотность ткани молочных желез [36].

В работе Н.И. Рожковой (2010) приняли участие пациентки с подтвержденным

диагнозом ДДМЖ и ПМС, получавшие монотерапию Мастодиномом. Оценка эффективности терапии проводилась через каждые 3, 6 и 12 мес клиническим, ультразвуковым и радиотермометрическими методами. Через 3 мес после начала терапии число больных с жалобами на масталгию сократилось на 73%, было зафиксировано уменьшение интенсивности набухания молочных желез и сокращение числа дней до начала менструации, в течение которых отмечалась мастодиния. Выделения из сосков прекратились у всех больных. Больным с сохраняющейся клинической картиной ПМС назначали повторный курс Мастодинона в течение 3 мес. Через 12 мес после получения пациентками повторного курса лечения у них купировался болевой симптом, отсутствовало нагрубание молочных желез [37].

В исследовании Л.С. Сотниковой (2011) с включением 670 женщин проведена оценка клинической эффективности Мастодинона, назначаемого на 12 нед, в терапии диффузной фиброзно-кистозной болезни молочных желез, а также определен характер действия препарата VAS на функциональное состояние вегетативной нервной системы. Было показано, что Мастодинон® нормализует функциональное состояние вегетативной нервной системы, устраняет надпочечниковую дисфункцию за счет нормализации уровня адренорегуляторного гормона в крови и кортизола, нормализует метаболизм эстрогенов путем повышения продукции 2-гидроксиэстрогена и улучшения соотношения 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1, повышает продукцию лимфоцитами интерлейкина-10, обладающего

антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижает продукцию фактора некроза опухоли, стимулирующего пролиферативные процессы [38].

Суммируя результаты приведенных исследований, можно сделать заключение о высокой эффективности и безопасности экстракта *Vitex agnus-castus*, который является основным действующим компонентом препарата Мастодинон® в лечении масталгии, развивающейся на фоне целого ряда патологических состояний. Своевременное выявление дисгормональных заболеваний молочных желез и их адекватное лечение способствуют улучшению качества жизни женщин и снижают риск развития РМЖ.

Список литературы находится в редакции.



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®



-  препарат №1 у лікуванні доброякісних захворювань молочних залоз¹
-  усуває напругу і набряк молочної залози²
-  зменшує рівень пролактину, доведено плацебо-контрольованими дослідженнями³

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 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати 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. Источник: данные MDM за 1-3 квартал 2017

2. 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

3. Wuttke W, et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574

Мастодинон®. Краллі оральні. Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 13.07.18.

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.