

ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНОЙ ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТОК В ПЕРИОДЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА*

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная дисгормональная дисплазия (ДДМЖ), диффузная мастопатия или фиброзно-кистозная болезнь является наиболее распространенным заболеванием молочных желез (МЖ). У женщин старше 40 лет она встречается чаще всего и отмечается в 50–60% случаев [1, 2]. Мастопатия наблюдается почти у 20% женщин в периоде менопаузального перехода, и гораздо реже – в постменопаузе [3].

Клиническая картина фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) разнообразна. Основным проявлением мастопатии является болезненность одной или обеих МЖ (масталгия), различная по характеру и степени интенсивности. Наряду с болезненностью МЖ отмечается нагрубание, отечность и увеличение их объема – симптомы, характерные для предменструальной мастодии.

Согласно современным представлениям об этиопатогенезе мастопатии, в основе морфофункциональной перестройки МЖ лежат нейроэндокринные нарушения, в связи с чем заболевание относят к дисгормональным гиперплазиям [4]. Одной из основных причин развития мастопатии является гиперпролактинемия, оказывающая прямой 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 [5, 6]. При отсутствии органических поражений гипофиза гиперпролактинемия может носить транзиторный характер: в 10% случаев латентная гиперпролактинемия является следствием стрессовых ситуаций. При стрессе происходит дискретный выброс се-

ротонина, который оказывает ингибирующее влияние на активность дофамина в гипоталамусе и, как следствие, повышение секреции пролактина [7]. Пациентки с латентной гиперпролактинемией часто предъявляют жалобы на циклическую предменструальную мастодию. Продолжительные умеренные повышения содержания пролактина в крови стимулируют пролиферативную активность МЖ, задержку жидкости в организме и способствуют формированию отечности, что сопровождается ощущением распирания и дискомфорта [8]. В целом ряде научных исследований, результаты которых опубликованы в российской и зарубежной литературе, продемонстрирована эффективность препаратов на основе *Vitex agnus-castus* (VAC, витекс священный), содержащих субстанцию дофаминергического действия, для лечения состояний, ассоциированных с гиперпролактинемией [9–14].

Основным механизмом действия препарата Мастодион®, в состав которого входит экстракт VAC, является стимулирующее воздействие содержащихся в нем биологически активных веществ – дитерпенов – на дофаминовые D 2-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к сокращению продукции аденозинмонофосфата (ц-АМФ) и повышению выработки дофамина, ингибирующего секрецию пролактина. На этом фоне происходит регресс патологических процессов в МЖ, купирование мастодии при мастопатии и предменструальном синдроме (ПМС) [15–18].

Мастодион® – комплексный лекарственный препарат, в состав которого, помимо витекса священного, входят в гомеопатических

Н.В. КУЛАГИНА

д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России», г. Санкт-Петербург

Контакты:

Кулагина Наталья Владимировна
ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова»,
кафедра акушерства и гинекологии
191015, Россия, Санкт-Петербург
ул. Кирочная, 41
тел.: +7 (812) 303-50-00
e-mail: dr.kulagina@mail.ru

* Впервые опубликовано в журнале «Акушерство и гинекология» № 11, 2016. Материал предоставлен ООО «Бионорика».

разведениях экстракты фиалки альпийской, касатика разноцветного, стеблелиста василистниковидного, лилии тигровой, а также чилибуха игнация. По данным исследований, лечебным воздействием этих ингредиентов является устранение симптомов ПМС: мигреноподобных головных болей, болей в животе, метеоризма, психоэмоциональных нарушений [19, 20].

Целью исследования была оценка эффективности и переносимости препарата Мастодинон® при проведении терапии масталгии на фоне диффузной формы мастопатии и симптомов ПМС у женщин в периоде менопаузального перехода.

В задачи исследования входило: 1) сравнить эффективность и переносимость применения препаратов Мастодинон® (таблетки, капли для приема внутрь) и бромокриптин для купирования мастодинии, симптомов ПМС у пациенток с диффузной формой мастопатии в возрасте менопаузального перехода; 2) сравнить эффективность препаратов Мастодинон® (таблетки, капли для приема внутрь) и бромокриптин в снижении уровня пролактина у пациенток с диффузной формой мастопатии в периоде менопаузального перехода; 3) изучить распространенность гиперпролактинемии у женщин с мастодинией и диффузной формой мастопатии в периоде менопаузального перехода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач проведено клиническое исследование с активным контролем, проспективное, в параллельных группах, рандомизированное, моноцентровое, открытое. Продолжительность исследования: период скрининга до 10 дней, период лечения пациенток в течение 24 недель, 4 визита к врачу. Общая продолжительность исследования: май 2015 г. – март 2016 г.

В исследование вошли 60 пациенток в возрасте 44–55 лет (средний возраст $49,0 \pm 3,1$ года). Группы наблюдения: 1-я группа – прием препарата Мастодинон® (таблетки, капли для приема внутрь, производство компании «Бионорика», Германия) по 30 капель 2 раза в день (утром и вечером) или по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером) (30 пациенток); 2-я группа – прием бромокриптина по 1,25 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов (30 пациенток).

Эффективность оценивали по следующим показателям: данным дневников симптомов пациенток (дни менструаций, наличие и выраженность симптомов: перепады настроения, плаксивость, тревожность, агрессия, отеки конечностей, боли и/или отечность МЖ, вздутие и боли в животе, головные боли, усталость, нарушения сна), снижению уровня пролактина через 24 недели лечения, результатам УЗ-маммографии, интенсивности масталгии по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Изучался анамнез, гинекологический статус, проводились осмотр и пальпация МЖ, рентгеновская и УЗ маммография в первую фазу менструального цикла (МЦ), определение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е2), пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ). Безопасность и переносимость оценивали по частоте и выраженности нежелательных явлений (НЯ), оценки связи НЯ с приемом препарата и проценту выбывших из исследования пациенток по причине появления НЯ.

Материал обработан с помощью программы Statistica 6.1. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст женщин в первой и во второй группах составил соответственно $48,9 \pm 3,0$ и $49,1 \pm 3,2$ года ($p > 0,05$).

Продолжительность МЦ у пациенток обеих групп характеризовалась колебаниями до 7–14 дней в ту или другую сторону, составив от 21 до 42 дней. Уровни гормонов на 2–3-й день МЦ показали увеличение ФСГ выше нормативных для репродуктивного возраста значений ($19,5 \pm 3,8$ мЕД/мл в 1-й группе и $20,6 \pm 2,1$ мЕД/мл во 2-й группе; $p > 0,05$) и некоторое снижение Е2 ($68,0 \pm 12,6$ пмоль/л в 1-й группе и $73,4 \pm 8,7$ пмоль/л во второй группе, $p > 0,05$). Уровень ТТГ в обеих группах находился в пределах референтных значений и не различался достоверно.

Частота встречаемости различных форм диффузной ФБК у пациенток обеих групп достоверно не различалась (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости различных форм диффузной ФБК у обследованных пациенток обеих групп

Форма диффузной ФБК	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	P
С преобладанием фиброзного компонента	12 (40%)	14 (46%)	> 0,05
С преобладанием кистозного компонента	8 (27%)	6 (20%)	> 0,05
С преобладанием железистого компонента (аденоз)	6 (20%)	5 (17%)	> 0,05
Смешанная форма	4 (13%)	5 (17%)	> 0,05

Эффективность лечения оценивали по динамике частоты встречаемости и степени выраженности масталгии (по шкале ВАШ) в двух группах через 12 и 24 недели от начала терапии. Критерием эффективности лечения был факт уменьшения либо исчезновения ощущения боли и нагрубания в МЖ. По данному критерию эффективность лечения была высокой в обеих группах через 24 недели: с 92% ($n = 28$) до 37% ($n = 11$) ($p < 0,001$) в 1-й группе и с 92% ($n = 28$) до 47% ($n = 14$) ($p < 0,001$) во 2-й группе. Результаты терапии не различались в двух группах ($p > 0,05$).

Через 12 недель после начала терапии у 16 (53%) пациенток 1-й группы и 14 (46%) 2-й группы по данным физикального обследования наблюдалось улучшение состояния МЖ при пальпации. С одинаковой частотой у пациенток в двух группах встречалась галакторея до начала лечения: у 8 (27%) женщин 1-й группы и у 9 (30%) 2-й группы. Через 24 недели приема препаратов галакторея не была выявлена ни в одном из наблюдений в двух группах больных. Результаты терапии препаратом Мастодинон® сопоставимы с эффективностью терапии бромокриптином ($p > 0,05$).

У 20 (67%) пациенток с различными формами диффузной мастопатии, получавших лечение препаратом Мастодинон® в течение 24 недель, отмечена положительная динамика в структуре МЖ по данным УЗ маммографии (снижение гиперэхогенности железистого компонента, сокращение числа расширенных протоков, уменьшение неровности их контуров и карманообразных расширений в них, уменьшение количества мелких кист, уменьшение размеров кист).

В группе больных, получавших бромкриптин, аналогичные изменения зарегистрированы у 13 (43%) женщин. Стабилизация процесса отмечена у 9 (30%) пациенток в 1-й и у 14 (47%) – во 2-й группе. Ухудшение данных УЗ маммографии (увеличение диаметра кист) выявлено у 1 (3%) больной 1-й группы и у 3 (10%) – 2-й группы. Результаты лечения по динамике данных УЗИ в двух группах достоверно не различались ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Динамика состояния МЖ на фоне консервативной терапии в течение 24 недель у обследованных пациенток по данным УЗ маммографии

Динамика данных УЗ маммографии	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	p
Положительная	20 (67%)	13 (43%)	$> 0,05$
Стабилизация	9 (30%)	14 (47%)	$> 0,05$
Отрицательная	1 (3%)	3 (10%)	$> 0,05$

Гиперпролактинемия выявлена у 63,3% женщин, страдающих различными формами диффузной мастопатии в периоде менопаузального перехода. Уровень пролактина в 1-й группе колебался от 410 мЕД/мл до 726 мЕД/мл (средний – $561,9 \pm 80,2$ мЕД/мл) до лечения; после лечения произошло снижение до $317,7 \pm 114,9$ ($\Delta -244 \pm 95,8$ мЕД/мл). Отмечено достоверное снижение уровня пролактина к 24-й неделе лечения препаратом Мастодинон® ($p < 0,001$). Во 2-й группе на фоне приема бромкриптина отмечено снижение уровня пролактина от $605,3 \pm 84,3$ мЕД/мл до $378,8 \pm 118,7$ мЕД/мл ($\Delta -226,4 \pm 101,5$ мЕД/мл) ($p < 0,001$). Результаты терапии препаратом Мастодинон® сопоставимы с эффективностью терапии бромкриптином ($p > 0,05$) (рис.).

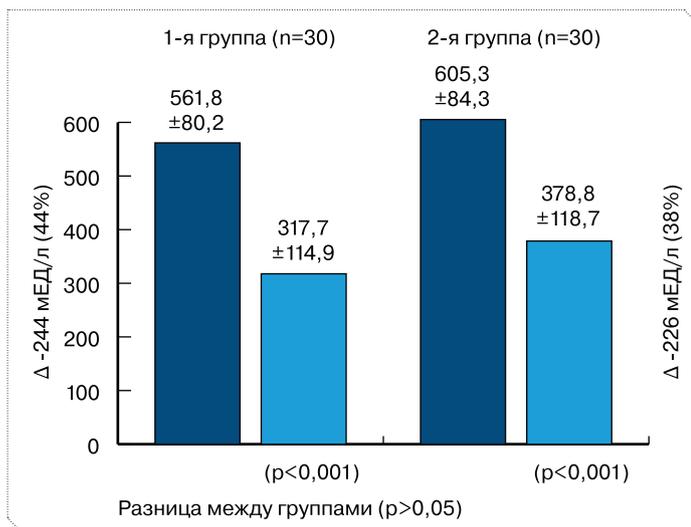


Рисунок. Изменение уровня пролактина в сыворотке крови через 24 недели лечения

Эффективность лечения ПМС оценивали на основании динамики выраженности его симптомов в баллах (от 1 до 3). Пациентки использовали дневники, заполняемые ежедневно. Критерием эффективности терапии было уменьшение на 1 балл и более или исчезновение симптомов ПМС. Лечение препаратом Мастодинон® у пациенток с различными формами мастопатии, сочетавшейся с симптоматикой ПМС, было значимо эффективнее терапии бромкриптином в купировании вегетативных расстройств (мигреноподобных головных болей, болей в животе, метеоризма)

и других симптомов ПМС через 24 недели лечения: число женщин, у которых не достигнуто клиническое улучшение в 1-й группе составило 5 (17%), а во 2-й – 15 (50%) ($p < 0,05$).

Отмечена хорошая переносимость препарата Мастодинон®. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии чаще встречались в группе пациенток, принимавших бромкриптин ($p < 0,05$). В 1-й группе у двух пациенток (7%) отмечены НЯ легкой степени тяжести: в одном случае – гастроинтестинальные симптомы, в другом – кожный зуд. Симптомы возникли в первый месяц приема препарата, а затем прекратились. Связь с приемом препарата – возможная. При этом у пациенток, получавших Мастодинон®, не отмечено НЯ средней и тяжелой степени, в то время как во II группе они наблюдались соответственно в 20% ($n = 6$) в виде мигреноподобных головных болей, снижения артериального давления и 7% ($n = 2$) наблюдений, проявлявшихся рвотой, головной болью, снижением аппетита и тахикардией. У 33% ($n = 10$) пациенток, принимавших бромкриптин, степень выраженности нежелательных явлений была легкой: отмечены тошнота, сухость во рту, головокружение в начале курса лечения. Связь с приемом препарата – вероятная.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность препарата Мастодинон®, содержащего экстракт VAC.

Положительное воздействие, оказываемое препаратом Мастодинон®, обусловлено широким спектром его биологической активности. Проведенные ранее исследования показали, что выделенные из растения *Vitex agnus-castus* бициклические дитерпены, которые связывают опиоидные рецепторы и β -эндорфины, обладают допаминергической, пролактин-ингибирующей, холинергической, слабой эстрогенной активностью. Плоды растения содержат ириноиды, флавоноиды и другие биологически активные компоненты, оказывающие действие, сходное с гормоном желтого тела [20].

Изучена активность препарата Мастодинон® в отношении увеличения коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов (2ОНЕ1/16 α -ОНЕ1), являющегося биомаркером выраженности пролиферации в эстроген-чувствительных органах и тканях, экспрессии цитокинов, отражающих состояние спонтанных апоптотических реакций. VAC повышает продукцию лимфоцитами IL-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижает продукцию TNF- α , стимулирующего пролиферативные процессы [21].

Оценка эффективности препарата Мастодинон® в лечении масталгии и доброкачественной дисплазии МЖ у женщин в периоде менопаузального перехода проводилась на основании данных УЗ маммографии и физикального обследования (пальпации) МЖ. Критерием эффективности по данным УЗИ был факт уменьшения числа и/или размера кист, исчезновения дуктэктазий, снижения эхогенности ткани МЖ, а по данным пальпации – факт нормализации либо положительной динамики плотности и однородности ткани МЖ. Через 24 недели лечения по результатам срав-

нения эффективности в группах терапии по данным УЗИ, физикального обследования эффективность препарата Мастодинон® была сопоставима с эффективностью синтетического ингибитора пролактина.

По результатам изучения гормонального профиля пациенток с диффузной формой ФКБ умеренно выраженная гиперпролактинемия выявлялась чаще, чем у каждой второй женщины, страдавшей масталгией и отмечавшей симптомы ПМС в периоде менопаузального перехода. Мастодинон® показал высокую эффективность в снижении уровня пролактина, сопоставимую с эффективностью синтетического агониста дофамина. На фоне нормализации секреции пролактина, а также комплексного влияния препарата Мастодинон® на механизмы развития ПМС – восстановления нормального функционального состояния вегетативной нервной системы, устранения надпочечниковой дисфункции за счет нормализации уровней адренокортикотропного гормона и кортизола [21], эффективность лечения фитопрепаратом симптомов ПМС была значимо выше по сравнению с бромокриптином.

Проведенное исследование показало не только высокую эффективность, но и безопасность препарата Мастодинон® при лечении диффузной ФКБ и ПМС у женщин в периоде менопаузального перехода.

Учитывая новые данные об увеличении риска развития рака МЖ у женщин, страдающих масталгией и гиперпро-

лактинемией (Североамериканское общество менопаузы, 2012), Мастодинон® может рассматриваться как средство, снижающее этот риск.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение препаратом Мастодинон® показало его высокую эффективность в купировании масталгии у больных с различными формами диффузной мастопатии: отмечено достоверное снижение к шестому месяцу лечения частоты и степени выраженности масталгии ($p < 0,001$). Результаты терапии сопоставимы с эффективностью гормональной терапии агонистами ДА-рецепторов (бромокриптином) ($p > 0,05$).

У 67% пациенток с различными формами диффузной мастопатии, получавших лечение препаратом Мастодинон® в течение 24 недель, отмечена положительная динамика в структуре МЖ по данным УЗ маммографии.

Отмечено достоверное снижение уровня пролактина к 24-й неделе лечения препаратом Мастодинон® ($p < 0,001$). Результаты терапии сопоставимы с эффективностью терапии бромокриптином ($p > 0,05$).

Лечение препаратом Мастодинон® у пациенток с различными формами мастопатии, сочетавшейся с симптоматикой ПМС, было эффективнее терапии бромокриптином в купировании вегетативных расстройств (мигреноподобных головных болей, болей в животе, метеоризма) и других симптомов ПМС ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Беспалов, В.Г. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) / В.Г. Беспалов, М.Л. Травина // Опухоли репродуктивной системы. – 2015. – № 11 (4). – С. 58–70.
 Bespalov, V.G., Travina, M.L. "Fibrocystic disease and breast cancer risk (literature review)." Reproductive system tumors 11.4 (2015): 58–70.
- Onstad, M., Stuckey, A. "Benign breast disorders." *Obstet Gynecol Clin North Am* 40.3 (2013): 459–73.
- Scurr, J., Hedger, W., Morris, P., Brown, N. "The prevalence, severity and impact of breast pain in the general population." *Breast J* 20.5 (2014): 508–13.
- Рожкова, Н.И. Лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы и мастодинии / Н.И. Рожкова, И.И. Бурдина, С.Б. Закирова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – № 14 (4). – С. 64–68.
 Rozhkova, N.I., Burdina, I.I., Zakirova, S.B., et al. "Treatment of diffuse benign breast disease and mastodynia." Questions of gynecology, obstetrics and perinatology 14.4 (2015): 64–8.
- Fox, E.M., Andrade, J., Shupnik, M.A. "Novel actions of estrogen to promote proliferation: integration of cytoplasmic and nuclear pathways." *Steroids* 74.7 (2009): 622–7.
- Gonzalez, L., Zambrano, A., Lazaro-Trueba, I., et al. "Activation of the unliganded estrogen receptor by prolactin in breast cancer cells." *Oncogene* 28.10 (2009): 1298–308.
- Лычкова, А.Э. Пролактин и серотонин / А.Э. Лычкова, А.М. Пузиков // Вестник РАМН. – 2014. – № 1–2. – С. 38–45.
 Lychkova, A.E., Puzikov, A.M. Prolactin and serotonin. Herald of RAMS 1–2 (2014): 38–45.
- Вуттке, В. Роль Витекса священного (*Vitex agnus castus*) в гинекологической эндокринологии / В. Вуттке, Д. Зейдлова-Вуттке, Г. Ярри, Н. Артымук // Гинекология. – 2011. – № 14 (1). – С. 4–7.
 Wuttke, W., Seidlova-Wuttke, D., Yarr, G., Artyumuk N. "Role of Vitex agnus castus in gynecological endocrinology." Gynecology 14.1 (2011): 4–7.
- Радзинский, В.Е., Ордянц, И.М., Масленникова, М.Н., Павлова, Е.А. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. – 16 с.
 Radzinsky, V.E., Ordiyants, I.M. Maslennikova, M.N., Pavlova, E.A. Breast cancer and gynecological diseases: pathogenetic commonality of views to practical solutions. Moscow. StatusPraesens Editorial Board (2012): 16 p.
- Сутурина, Л.В. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании препарата Мастодинон® / Л.В. Сутурина, Л.Н. Попова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8 (1). – С. 56–59.
 Suturina, L.V., Popova, L.N. "The time course of changes in the clinical symptoms of antioxidant deficiency and its correction with the herbal agent Mastodynon® in women with diffuse mastopathy." Obstetrics and Gynecology 8.1 (2012): 56–9.
- Kubista, E., Muller, G., Spona, J. "Treatment of mastopathies with cyclic mastodynia. Clinical results and hormonal profiles." *Rev Fr Gynecol Obstet* 82 (1987): 221–7.
- Halaska, M., Raus, K., Bles, P., et al. "Treatment of cyclic mastodynia using an extract of *Vitex agnus-castus*: results of a double blind comparison with a placebo." *Ceska Gynecol* 63.5 (1988): 388–92.
- Wuttke, W., Jarry, H., Christoffel, V., et al. "Chaste tree (*Vitex agnus castus*) – pharmacology and clinical indications." *Phytomedicine* 10.4 (2003): 348–57.
- Jarry, H., Spengler, B., Wuttke, W., Christoffel, V. "In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in *Vitex agnus-castus*." *Maturitas* 55 Suppl 1 (2006): S26–36.
- Jarry, H., Leonhardt, S., Wuttke, W., et al. "Agnus castus als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynon®." *Z Phytother* 12 (1991): 77–82.
- Sliutz, G., Speiser, P., Schultz, A.M., et al. "Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells." *Horm Metab Res* 25.5 (1993): 253–5.
- Wuttke, W., Gorcov, C., Jarry, H. Dopaminergie compounds in *Vitex agnus castus*. D. Loew, N. Rietbrock, Hrsg. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Darmstadt. Steinkopf (1995): 81–91.
- Hoberg, E., Sticher, O., Orjala, J.E., Meier, B. "Diterpene aus *Agni-casti fructus* und ihre Analytik." *Z Phytother* 20 (1999): 140–58.
- Ледина, А.В. Предменструальный синдром: возможности негормонального лечения / А.В. Ледина, В.Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 75–79.
 Ledina, A.V., Prilepskaya, V.N. "Premenstrual syndrome: possibilities of non-hormonal treatment." Obstetrics and Gynecology 1 (2012): 75–9.
- Milewicz, A., Gejdel, E., Sworen, H., et al. "Author information *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* 43.7 (1993): 752–6.
- Сотникова, Л.С. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии / Л.С. Сотникова и др. // Мать и дитя. – 2011. – № 1. – С. 342–346.
 Sotnikova, L.S., et al. "Status of hormonal regulation with fibrocystic breast." Mother and child 1 (2011): 342–6. □

ЛЕЧЕНИЕ ДИФУЗНОЙ ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТОК В ПЕРИОДЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

Н.В. Кулагина, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России», г. Санкт-Петербург

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость препарата Мастодинон® в лечении диффузной формы мастопатии и симптомов предменструального синдрома (ПМС) у женщин в периоде менопаузального перехода.

Материал и методы. Клиническое исследование с активным контролем, проспективное, в параллельных группах, рандомизированное, моноцентровое, открытое. В исследование вошли 60 пациенток (средний возраст $49,0 \pm 3,1$ лет), которым назначали в течение 24 недель Мастодинон® или бромокриптин.

Результаты. Гиперпролактинемия выявлена у 63,3% женщин, страдающих различными формами диффузной мастопатии в периоде менопаузального перехода. Отмечено достоверное снижение уровня пролактина к 24-й неделе лечения препаратом Мастодинон® ($\Delta -244 \pm 95,8$ мЕД/мл) ($p < 0,001$) и бромокриптином ($\Delta -226,4 \pm 101,5$ мЕД/мл) ($p < 0,001$). Результаты терапии препаратом Мастодинон® сопоставимы с эффективностью терапии бромокриптином ($p > 0,05$). У 67% пациенток с различными формами диффузной мастопатии, получавших лечение препаратом Мастодинон®, и у 43%, пролеченных бромокриптином, отмечена положительная динамика в структуре молочных желез по данным УЗИ маммографии. Выявлено снижение к шестому месяцу лечения препаратом Мастодинон® частоты (92% против 37%, $p < 0,001$) и степени выраженности масталгии, результаты терапии не различались в двух группах ($p > 0,05$). Лечение препаратом Мастодинон® у пациенток с различными формами мастопатии, сочетавшейся с симптоматикой ПМС, было эффективнее терапии бромокриптином в купировании вегетативных расстройств ($p < 0,05$). Нежелательные явления (НЯ) встречались чаще у больных, получавших бромокриптин (60%), в группе принимавших Мастодинон® НЯ отмечены у 7% ($p < 0,05$).

Заключение. Мастодинон®, в состав которого входит экстракт *Vitex agnus-castus*, является эффективным средством с высоким профилем безопасности для лечения масталгии и симптомов ПМС у пациенток с различными формами диффузной мастопатии в периоде менопаузального перехода.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, циклическая масталгия, предменструальный синдром, мастопатия, менопаузальный переход, клиническое исследование, Мастодинон.

ЛІКУВАННЯ ДИФУЗНОЇ ДИСГОРМОНАЛЬНОЇ ДИСПЛАЗІЇ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ У ПАЦІЄНТОК В ПЕРІОДІ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДУ

Н.В. Кулагіна, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології ФДБОУ ВО «Північно-Західний державний медичний університет ім. І.І. Мечникова МОЗ Росії», м. Санкт-Петербург

Мета дослідження. Оцінити ефективність і переносимість препарату Мастодинон® у лікуванні дифузної форми мастопатії та симптомів передменструального синдрому (ПМС) у жінок в періоді менопаузального переходу.

Матеріал і методи. Клінічне дослідження з активним контролем, проспективне, в паралельних групах, рандомізоване, моноцентрове, відкрите. В дослідження увійшли 60 пацієнток (середній вік $49,0 \pm 3,1$ років), яким призначали протягом 24 тижнів Мастодинон® або бромокриптин.

Результати. Гіперпролактинемію виявлено в 63,3% жінок, які страждають на різні форми дифузної мастопатії в періоді менопаузального переходу. Відзначено достовірне зниження рівня пролактину до 24-го тижня лікування препаратом Мастодинон® ($\Delta -244 \pm 95,8$ мОД/мл) ($p < 0,001$) і бромокриптином ($\Delta -226,4 \pm 101,5$ мОД/мл) ($p < 0,001$). Результати терапії препаратом Мастодинон® порівняні з ефективністю терапії бромокриптином ($p > 0,05$). У 67% пацієнток із різними формами дифузної мастопатії, які отримували лікування препаратом Мастодинон®, і в 43%, пролікованих бромокриптином, відзначена позитивна динаміка в структурі молочних залоз за даними УЗ мамографії. Виявлено зниження до шостого місяця лікування препаратом Мастодинон® частоти (92% проти 37%, $p < 0,001$) і ступеня вираженості масталгії, результати терапії не відрізнялися в двох групах ($p > 0,05$). Лікування препаратом Мастодинон® у пацієнток із різними формами мастопатії, що поєднувалася з симптоматикою ПМС, було ефективнішим за терапію бромокриптином у купуванні вегетативних розладів ($p < 0,05$). Небажані явища (НЯ) зустрічалися частіше в хворих, які отримували бромокриптин (60%), в групі прийому препарату Мастодинон® НЯ відзначені в 7% ($p < 0,05$).

Висновок. Мастодинон®, до складу якого входить екстракт *Vitex agnus-castus*, є ефективним засобом з високим профілем безпеки для лікування масталгії і симптомів ПМС у пацієнток із різними формами дифузної мастопатії в періоді менопаузального переходу.

Ключові слова: гіперпролактинемія, циклічна масталгія, передменструальний синдром, мастопатія, менопаузальний перехід, клінічне дослідження, Мастодинон.

TREATMENT FOR MASTALGIA IN THE PRESENCE OF DIFFUSE MASTOPATHY IN FEMALE PATIENTS DURING THE MENOPAUSAL TRANSITION PERIOD

N.V. Kulagina, MD, professor of Obstetrics and Gynecology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

Objective. To evaluate the efficacy and tolerability of Mastodynon® in the treatment of diffuse mastopathy and symptoms of premenstrual syndrome (PMS) in women in the menopausal transition period.

Subjects and methods. A clinical prospective, parallel-group, randomized, monocenter, open-label trial with active control was conducted. The trial included 60 patients (mean age, 49.0 ± 3.1 years) who used Mastodynon® or bromocriptine for 24 weeks.

Results. Hyperprolactinemia was detected in 63.3% of the women suffering from different forms of diffuse mastopathy in the menopausal transition period. There was a statistically significant decrease in prolactin levels at 24 weeks of treatment with Mastodynon® ($\Delta -244 \pm 95.8$ mU/ml) ($p < 0.001$) and bromocriptine ($\Delta -226.4 \pm 101.5$ mU/ml) ($p < 0.001$). The results of therapy with Mastodynon® were comparable to the efficiency of that with bromocriptine ($p > 0.05$). Ultrasound mammography revealed positive changes in the breast structure in 67% of the patients with different forms of diffuse mastopathy treated with Mastodynon® and in 43% of those treated with bromocriptine. There was a decrease in the incidence (92% vs 37%; $p < 0.001$) and severity of mastalgia at month 6 of Mastodynon® treatment, the results of therapy did not differ in the two groups ($p > 0.05$). Treatment with Mastodynon® in patients with different forms of mastopathy concurrent with the symptoms of PMS was more effective than that with bromocriptine in relieving autonomic disorders ($p < 0.05$). Adverse events (AEs) occurred more commonly in the patients receiving bromocriptine (60%); AEs were noted in 7% in the Mastodynon® group ($p < 0.05$).

Conclusion. Mastodynon® that contains *Vitex agnus-castus* extract is an effective agent with a high safety profile to treat mastalgia and symptoms of PMS in patients with different forms of diffuse mastopathy during the menopausal transition period.

Keywords: hyperprolactinemia, cyclical mastalgia, premenstrual syndrome, mastopathy, menopausal transition, clinical trial, Mastodynon.