

Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез

И.В. Высоцкая¹, В.П. Лetyагин², Е.А. Ким¹, Н.В. Левкина¹

¹Кафедра онкологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

В работе представлены современные подходы лекарственной терапии наиболее частой диффузной патологии молочных желез — дисгормональной дисплазии (мастопатии). Определены роль и место наиболее эффективного использования базовой фитотерапии, а также различных вариантов гормональной коррекции симптомов различных форм мастопатии.

Ключевые слова: дисгормональная дисплазия, мастопатия, рак молочной железы, фитотерапия, гормональная коррекция

Practical guidelines for drug correction of diffuse dyshormonal dysplasia of the breast

I.V. Vysotskaya¹, V.P. Letyagin², Ye.A. Kim¹, N.V. Levkina¹

¹Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The article presents the current approaches the most common drug therapy diffuse breast pathology — dyshormonal dysplasia. The role and place the most effective use of the base herbal medicine as well as various options for different symptoms of hormonal correction.

Key words: dyshormonal dysplasia, mastopathy, breast cancer, herbal medicine, hormonal correction

Диффузная дисгормональная дисплазия (мастопатия) — самое распространенное доброкачественное заболевание молочных желез (МЖ) у женщин, составляющее 90 % маммологического потока. Первые описания клинических проявлений мастопатии относятся к 30-м годам XIX века. Считается, что автором одного из первых классических определений является Т. Velpeau (1838), использовавший термин «хроническая индурация». Позже R. Brodie (1840) в своих работах предложил называть этот процесс серозно-кистозной опухолью МЖ, а Shimmelbuch (1892) — кистозной аденемой [1–6].

Классическое определение мастопатии, данное ВОЗ (Женева, 1984), свидетельствует о многообразии изменений, по разным причинам происходящих в тканях МЖ.

Однако интерес к этому заболеванию связан не только с частотой его встречаемости. Нарастание пролиферативной активности, раскоординация взаимоотношений соединительнотканного и эпителиального компонентов могут стать инициальным сценарием развития серьезной патологии [7–12].

По степени пролиферативной активности эпителия возможно существование мастопатии без пролиферации (I степень); фиброзно-кистозной болезни с пролиферацией эпителия (II степень); мастопатии с атипической пролиферацией эпителия (III степень) (рисунок). Две последние формы рассматриваются как облигатный предрак.

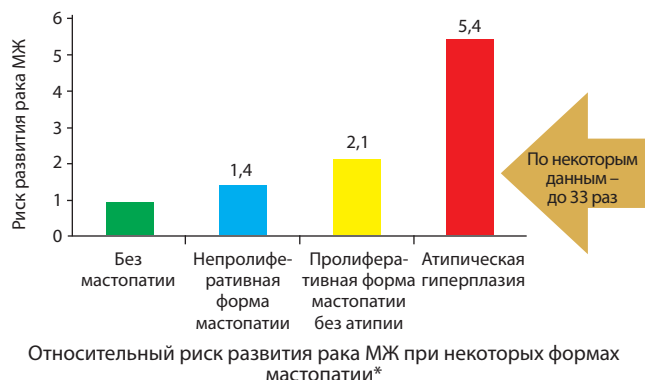
Частота встречаемости и ухудшение качества жизни, с одной стороны, а также серьезные патоморфологические изменения в тканях и отсутствие реальной первичной профилактики рака МЖ в популяции, с другой, позволяют считать эффективную коррекцию симптомов мастопатии важной задачей.

Для выбора адекватной тактики лечения принципиальным является установление:

- 1) вида процесса (узловой или диффузный);
- 2) причин или комплекса факторов, повлекших возникновение заболевания;
- 3) варианта фиброзно-кистозной мастопатии [13, 14];

Негормональная (базовая) терапия диффузной фиброзно-кистозной мастопатии включает в себя: коррекцию диеты, психологическую коррекцию, нормализацию функционального состояния печени, желудочно-кишечного тракта, применение мочегонных средств, препаратов, улучшающих кровоснабжение, иммунокорректоров, адаптогенов и фитотерапию.

Фитотерапия. Выбор лекарственных растений для лечения диффузной мастопатии зависит от реализуемых в процессе их применения эффектов. Они включают в себя основные (нормализация работы эндокринной системы, непосредственное воздействие на очаг уплотнения, воздействие на иммунитет) и вспомогательные. Последние связаны с лечением заболеваний щитовидной железы, регулированием и стабилизацией процессов обмена, лечением заболе-



* Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 2005;353:229–37

Риск развития рака при различной интенсивности пролиферации эпителия МЖ

ваний печени и желчного пузыря, устранением венозного застоя в малом тазу, ликвидацией дисбактериоза кишечника, восполнением дефицита витаминов и минералов, активным выведением шлаков, стабилизирующим влиянием на нервную систему [6, 8, 15–17].

В таблице приведены наиболее употребляемые лекарственные растения с указанием характерных для них эффектов.

Наиболее употребляемые лекарственные растения для лечения мастопатии

Торговое название	Фармакологическое действие	Форма выпуска	Номер
Женьшень настойка	Адаптогенное средство растительного происхождения	Настойка (флаконы из темного стекла), 50 мл	67/554/134
Лимонника плодов настойка	Адаптогенное, стимулирующее центральную нервную систему	Настойка (флаконы), 50 мл	73/461/16
Элеутерококка экстракт жидкий	Общетонизирующее, адаптогенное	Экстракт жидкий для приема внутрь (флаконы из темного стекла), 50 мл	74/331/72
Череды травы брикеты	Диуретическое, противовоспалительное, противоаллергическое, антисептическое	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 7 г; сырье-брикеты плиточные (бандероли), 75 г	73/4461/4
Душицы травы брикеты	Диуретическое, спазмолитическое, желчегонное, отхаркивающее, ускоряющее моторику желудочно-кишечного тракта	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 8 г; сырье-брикеты плиточные (бандероли), 75 г	74/762/1
Малины плоды	Противорвотное, противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее, гиполлипидемическое	Сырье измельченное (пачки картонные)	71/609/22
Зверобоя травы брикеты	Противовоспалительное местное, вяжущее, антибактериальное	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 8 г; сырье-брикеты плиточные (бандероли), 75 г	74/762/2
Календулы цветков брикет круглый	Желчегонное, антисептическое, противовоспалительное местное, седативное, спазмолитическое	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 8 г	89/85/4
Бессмертника песчаного цветки резано-прессованные	Желчегонное, противовоспалительное, холекинетическое, холеретическое	Сырье-брикеты	79/1041/10
Спорынья	Альфа-адреноблокирующее, утеротонизирующее, спазмомиметическое, седативное	Сырье	71/946/37

Несмотря на популярность применения трав для лечения мастопатии, на сегодняшний день существуют стандартизированные лекарственные растительные препараты Мастодион и Циклодинон, содержащие *vitex agnys castus*, с эффективностью, доказанной в плацебо-контролируемых исследованиях [18].

В практическом применении препарат Мастодион демонстрирует допаминергический эффект, способствует нормализации повышенного уровня пролактина, включается в регулирующий круг гипоталамус–гипофиз–яичники, устраняет дисбаланс половых гормонов. Препарат показан при фиброзно-кистозной мастопатии, предменструальном синдроме (мастодиния (напряжение МЖ), психическая лабильность, запоры, отеки, головная боль/мигрень), нарушениях менструального цикла и/или бесплодии, вызванных недостаточностью желтого тела [19–21].

В базовых исследованиях (Е. Kubista et al., 1986) эффективность препарата при лечении масталгии оказалась сравнимой с терапией гестагенами при лучшей переносимости Мастодиона [18]. А по данным W. Wuttke, (1997), М. Halaska (1999), более чем у 70 % пациенток масталгия купировалась в течение первых 3 мес применения Мастодиона [23].

Окончание таблицы

Торговое название	Фармакологическое действие	Форма выпуска	Номер
Ромашки цветков брикеты круглые	Антисептическое, противовоспалительное местное, спазмолитическое	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 7 г	84/1394/6
Крушины кора	Слабительное, местнораздражающее	Сырье измельченное (пакеты бумажные), 50, 75, 100 г	70/730/28
Кукурузные столбики с рыльцами резано-прессованные	Желчегонное, гемостатическое, выводящее мелкие камни из почек	Сырье измельченное (пачки бумажные), 100 г	79/1041/8
Шиповника плоды	Стимулирующее регенерацию, витаминное, метаболическое, адаптогенное, общестимулирующее	Сырье (пачки бумажные, картонные), 50, 75, 100 г	71/609/29
Мяты перечной листа брикет круглый	Спазмолитическое, противорвотное, местнораздражающее, седативное, желчегонное	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 0,5; 8 г	84/1394/3
Валерианы корневища с корнями брикет круглый	Седативное, спазмолитическое	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 0,5; 7,5 г	74/762/4
Тысячелистника травы брикет круглый	Гемостатическое, противовоспалительное	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 0,5; 7 г	84/1394/5
Хвоща полевого травы брикет	Диуретическое	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 7 г; сырье-брикеты плиточные (бандероли), 70 г	76/1103/4
Можжевельника плоды	Диуретическое, противомикробное, отхаркивающее, желчегонное, сокогонное, повышающее тонус кишечника	Сырье (пачки картонные), 50, 100 г	71/609/23
Подорожника большого листа брикет	Противовоспалительное, стимулирующее регенерацию, отхаркивающее, сокогонное	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 7,5 г; сырье-брикеты плиточные (бандероли), 75 г	76/1103/3
Шалфея листья	Противовоспалительное местное, вяжущее	Сырье (пачки картонные), 50 г	71/145/64
Крапивы листьев брикет	Гемостатическое, гемопозитическое, вазоконстрикторное, стимулирующее регенерацию, С-, К-витаминное, улучшающее питание волос, гиполлипидемическое, желчегонное, противовоспалительное, утеротоническое, спазмомиметическое	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 7,5; 8 г; сырье-брикеты плиточные (бандероли), 75 г	76/393/1
Полыни горькой травы брикет круглый	Повышающее аппетит, сокогонное, желчегонное	Сырье-брикеты круглые (упаковка ячейковая контурная), 8 г	91/194/9
Золототысячника трава	Повышающее аппетит, сокогонное, ускоряющее моторику желудочно-кишечного тракта, слабительное, противогельминтное	Сырье измельченное (пакеты бумажные), 100 г	72/736/1/9

Л. М. Бурдина (1999) отмечает выраженную положительную динамику как со стороны МЖ, так и со стороны генитальной сферы у 69,9 % пациенток с мастопатией и сопутствующими нарушениями менструального цикла, принимавших Мастодион [23].

По данным В. П. Летягина и соавт. (1997), при лечении молодых женщин с аденозом эффективность препарата составила 79,4 % против 64,4 % при использовании раствора йодистого калия или 54,1 % — отвара из сбора трав [24].

Помимо этого W. Wuttke et al. (1997) отмечают снижение базальной секреции пролактина после 3 мес лечения, сравнимое с Бромокриптином [18, 25].

Препарат с успехом используется в целях устранения супрафизиологического повышения уровня пролактина у девушек с мастодинией, предменструальным синдромом, нарушениями менструального цикла.

Еще одна категория пациенток, для которых препарат оказался также высокоэффективным, — выраженная мастодиния в период менопаузы, сочетающаяся с вегетативными нарушениями [26, 27]. Так,

по данным И.Е. Седакова и соавт. (2007), у 247 подобных пациенток (средний возраст $56,4 \pm 1,7$ года), получавших комплексную терапию, включавшую Мастодинон и Климадинон, в течение 1 мес (в общей сложности 3 курса), отмечалось полное исчезновение мастодинии и вегетативных симптомов в 87,9 % случаев и снижение числа рецидивов масталгии на 21,7 % [28].

Основная эффективность препарата Циклодинон в лечении диффузных мастопатий связана со снижением уровня пролактина, нормализацией уровней половых стероидов, коррекцией нарушения менструального цикла, купированием предменструального синдрома [29, 30].

В ряде работ отечественных и зарубежных исследователей при сравнении эффективности Циклодинона и Бромокриптина в лечении гиперпролактинемии (Е.В. Kilicdag et al., 2004; Л.В. Сутурина и соавт., 2010) были получены следующие результаты: 40 женщин с гиперпролактинемией (1-я группа) и 40 женщин с циклической масталгией (2-я группа) получали Циклодинон 40 мг или Бромокриптин 2,5 мг ежедневно методом случайного выбора [31, 32]. Критериями оценки были уровень пролактина на 5–8-й день цикла (1-я группа) и изменение болевых ощущений в МЖ по визуальной аналоговой шкале (2-я группа), профиль токсичности. В результате в группе с Циклодиноном уровень пролактина снизился с $945,66 \pm 173,46$ до $529,19 \pm 279,65$ мМЕ/л, а масталгия с $6,8 \pm 2,29$ до $1,9 \pm 1,92$ балла. В группе Бромокриптина уровень пролактина упал с $885,04 \pm 177,45$ до $472,68 \pm 265,64$ мМЕ/л, а болевые ощущения в МЖ снизились с $6,3 \pm 2,45$ до $0,89 \pm 1,05$ балла. Но в группе Бромокриптина в 12,5 % случаев лечение пришлось прекратить в связи с токсичностью препарата, чего не отмечалось в группе, получавшей Циклодинон.

По данным Н.В. Артымук и соавт. (2009), при проведении в течение 6 мес терапии Циклодиноном среди больных с недостаточностью желтого тела и бесплодием ($n = 44$) у 12 (27,3 %) наступила беременность, а недостаточность II фазы сократилась вдвое [30].

Весьма привлекательным кажется использование в терапии диффузных мастопатий препарата индол-3-карбинола [30, 33]. Это связано с теми тканевыми эффектами, которые препарат продемонстрировал как на клеточных линиях, так и в клинических исследованиях: регуляция метаболизма эстрогенов, тормоз патологической пролиферации, блокада образования воспалительных цитокинов, активация апоптоза трансформированных клеток.

При применении препарата у 93 пациенток с различными вариантами диффузной мастопатии Н.И. Рожковой (2006) было получено следующее:

1-й курс — изменение характера масталгии при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии с преоблада-

нием фиброзного компонента и склерозирующем аденозе; рентгенологическая картина и картина ультразвукового исследования (УЗИ) без динамики;

2-й курс — масталгия не отмечена у 90,5 %, в 2 % случаев зафиксировано значительное уменьшение болей; при диффузно-узловой фиброзно-кистозной мастопатии, диффузной с преобладанием железистого и кистозного компонентов — выраженная положительная динамика при маммографии и УЗИ; нормализация гормонального фона в случаях гиперэстрогении [34].

Столь же обнадеживающие результаты демонстрирует работа Е.А. Сухаревой (2011) [35]. В исследование включены 192 женщины от 17 до 56 лет (103 пациентки от 35 до 50 лет, 37 женщин от 50 до 56 лет, 52 больные от 17 до 35 лет), которые получали терапию индол-3-карбинолом и его производными. В результате отмечено уменьшение масталгии у 61–78 % пациенток репродуктивного возраста и у 52–68 % перименопаузального периода; улучшение структуры ткани МЖ по объективным данным у 83–86 % женщин репродуктивного возраста и 62–64 % перименопаузального периода. При этом все женщины перименопаузального периода отмечали исчезновение нейровегетативных симптомов.

Очень важный аспект комплексной терапии симптомов мастопатии — коррекция психоэмоционального статуса [17, 36–38].

В этом аспекте часто используются седативные средства растительного происхождения (настойки валерианы, пустырника, пиона, пассифлоры и др.), которые в отличие от химических препаратов не вызывают привыкания, повышения уровня пролактина, наблюдающихся при применении некоторых антидепрессантов и нейролептиков.

Целесообразность включения энзимотерапии в комплекс мероприятий по коррекции мастопатии обусловлена следующими специфическими воздействиями: снижение уровня холестерина — предшественника кетостероидов, превращающегося благодаря ароматазе в эстрогены, а также фибринолитический, противоотечный, противовоспалительный и анальгезирующий эффекты. Подобное влияние свойственно энзимотерапии — наиболее применяемой в лечебных программах.

В исследовании Т.В. Малыхиной (2006) при использовании Вобэнзима в комбинации с витамином Е лечебный эффект достигался у 85 % больных кистозным фиброаденоматозом МЖ [39].

По данным С.Л. Henderson (2004), препарат продемонстрировал высокую эффективность при лечении фиброзной формы диффузной фиброзно-кистозной мастопатии у женщин репродуктивного возраста [35].

В работе, проведенной в РОНЦ им. Н.Н. Блохина В.П. Летагиным, И.В. Высоцкой и соавт. (1997),

эффективность Вобэнзима в терапии фиброзной формы мастопатии составила 67,5 % [40].

В определенных клинических ситуациях возможности применения базовой терапии не столь эффективны, что требует использования гормональной коррекции [16, 41–46].

Гормональная терапия диффузной мастопатии

Чаще всего в терапии мастопатии применяются гестагены, механизм действия которых связан с угнетением гипофизарно-яичниковых связей и уменьшением стимулирующего пролиферацию действия эстрогенов на ткань МЖ.

По данным разных авторов, эффективность гестагенов в терапии дисгормональной дисплазии МЖ достигает 70 %.

Способы применения:

- 1) норэтистерон — 5 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла;
- 2) диогестерон — 5–10 мг во II фазе цикла;
- 3) прогестерон — 100 мг 2–3 раза в сутки с 17-го дня менструального цикла в течение 10–14 дней (курс лечения 3–6 циклов). Интравагинально прогестерон может применяться при наличии у пациентки гепатопатии.

Категория пациенток, которым особенно показан прогестерон, — сочетание фиброзно-кистозной мастопатии с аденомиозом, гиперплазией эндометрия и миомой матки.

В период менопаузы для лечения мастопатии гестагены обычно назначаются в ритме постепенного уменьшения дозы: медроксипрогестерона ацетат 2–4 нед в начальной дозе 10 мг, затем 2–4 нед по 5 мг и затем по 5 мг 2–3 раза в неделю.

Но для системной гестагенотерапии есть ряд лимитирующих обстоятельств: выраженные нарушения функции печени, тромбозы или сердечно-сосудистая патология в анамнезе. В этих случаях можно использовать местные гестагены — прогестеронсодержащий гель. Препарат с успехом применяется в клинике с 1999 г. Обычный режим его использования: 2,5 мг геля на кожу каждой МЖ непрерывно или с 16-го по 25-й дни 3 мес [47–49].

Прогестеронсодержащий гель создает повышение концентрации прогестерона в ткани МЖ, которая становится в 10 раз выше, чем в кровотоке.

При использовании препарата у 5500 женщин (Р.А. Манушарова, Р.И. Черкезова, 2011) клинический эффект был зарегистрирован в 82–97 % случаев с масталгией и в 27 % случаев, когда мастопатия сопровождалась галактореей [50].

По данным А.Л. Тихомирова, эффективность препарата составляет 73–78 % [35]. При этом большинство женщин отмечали субъективное улучшение состояния на первом месяце лечения, а корреляция

с объективными данными визуализаций регистрировалась на 3–5-м месяце проводимой терапии.

Хорошо себя зарекомендовал препарат для коррекции масталгии и мастодинии у 318 пациенток, получавших заместительную гормонотерапию различными препаратами [51]. Эффективность после первого месяца терапии прогестеронсодержащим гелем составляла 40 %, а через 3 мес — 87 %.

Особого внимания заслуживает исследование, проведенное Г.П. Корженковой (2001) [14]. Наиболее эффективным прогестеронсодержащий гель оказался в возрастных интервалах 12–17 лет и 18–30 лет. Этот факт примечателен, так как для молодых пациенток при неэффективности базовой терапии выбор лечения должен быть максимально щадящим.

Применение антигонадотропинов в целях коррекции симптомов диффузной фиброзно-кистозной мастопатии известно с 90-х годов прошлого века; с этого времени при дисгормональных заболеваниях МЖ начато применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов.

Блокада гонадотропной функции гипофиза, подавление секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов приводят к угнетению циклической активности яичников. С учетом того, что у пациенток с дисгормональными заболеваниями МЖ в предменструальные дни имеется относительный избыток эстрогенов и прогестерона, подобная терапия вполне оправдана.

Применение Бусерелина в дозе 100 мг/сут приводит к значительному снижению раздражительности и масталгии перед менструацией, улучшению течения дисгормональных заболеваний МЖ у 75 % больных с фибромиомой матки и 80 % женщин с эндометриозом.

Терапию Даназолом начинают с нагрузочной дозы 200–300 мг/сут 2 мес, затем переходят на 100 мг ежедневно в течение 2 мес. В последующие 2 мес лечения препарат применяют с 14-го по 18-й дни цикла в дозе 100 мг/сут.

Агонисты гонадотропинов у женщин перименопаузального возраста целесообразно применять при сочетании симптомов мастопатии и гиперпластических процессов в эндометрии.

При сохранном репродуктивном статусе эта группа препаратов является 2-й линией лечения в случаях неэффективности других видов терапии и в течение непродолжительного времени.

Хорошо известно раннее исследование Л.В. Адамян (1998), куда вошли пациентки с мастопатией и эндометриозом [52]. Клиническая стабилизация мастопатии наблюдалась у 47 % пациенток, применявших гонадотропин-рилизинг-гормон в целях лечения эндометриоза.

Схожие результаты представлены в работе М.С. Габуния (2007) [53]. Антагонисты гонадотропи-

нов (Неместран) и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (Золадекс, Бусерелин) оказывают благоприятное воздействие при различных дисгормональных заболеваниях МЖ в сочетании с полипозом эндометрия и простой гиперплазией. У 14 пациенток с умеренно выраженной диффузной фиброзно-кистозной болезнью наступило полное выздоровление, а у 13 больных с выраженной фиброзно-кистозной болезнью отмечена положительная динамика или длительная ремиссия процесса. Такие же результаты получены при лечении бусерелином кистозной болезни и/или простых небольших кист МЖ. Исчезновение болевого синдрома, а также улучшение структуры МЖ у большинства пациенток были отмечены через 3 мес.

В конце 70-х годов прошлого века появились первые публикации, касающиеся использования антиэстрогенных препаратов для лечения фиброзно-кистозной мастопатии. Механизм действия препаратов из этой группы определяет конкурентное связывание с эстрогенными рецепторами в органах-мишенях и препятствие образованию эстрогенрецепторного комплекса с эндогенным лигандом 17-в-эстрадиолом. В противоположность рецепторному комплексу эстрогена рецепторный комплекс антиэстрогена не стимулирует синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты в ядре, а угнетает деление клетки.

Так, применение Тамоксифена у пациенток с выраженной гиперплазией железистого компонента МЖ (М.С. Табуня, 2007) оказалось эффективным в 88,9 % случаев в виде уменьшения объема и плотности гиперплазированных железистых элементов [35, 53]. При этом непродолжительное (3–6 мес) назначение Тамоксифена не вызвало рецидива гиперплазии эндометрия ни у одной пациентки после проведенной абляции эндометрия (4 наблюдения).

В.С. Горин и соавт. (2008) считают, что применение Тамоксифена в дозе 20 мг во II фазе цикла у репродуктивных пациенток или в течение 30–60 дней у менопаузальных больных обеспечивает уменьшение масталгии в 97 % клинических случаев [54].

По данным О.И. Балашовой (2006), при сравнении эффективности Фарестона (20 мг/сут) и фитотерапии у пациенток с пролиферативной фиброзно-кистозной мастопатией и фиброзирующим аденозом субъективная и объективная эффективность была достоверно выше в группе антиэстрогена (79 % против 50 % по субъективному и 85 % против 56 % по объективному критериям) [35, 55]. При этом динамики гормонального статуса не отмечено в обеих группах при разном лечении.

В.П. Летягин и соавт. (2007), используя Тамоксифен в дозе 10 мг 3 мес у 10 женщин с рецидивирующими кистами МЖ, рефрактерными к базовой терапии, получили полную редукцию кистозных изменений у 7 больных [35]. В остальных случаях клиническая и УЗИ-динамика соответствовали выраженной эффективности (размер образований сократился вдвое).

По данным С.В. Пушкарева и соавт. (2003), 75 % терапевтического эффекта удается добиться при ежедневном использовании 10 мг Тамоксифена в течение 2–3 мес у пациенток периода пременопаузы с диффузной формой фиброзно-кистозной мастопатии, проявляющейся выраженной масталгией [56].

В США применение гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию по поводу мастопатии 20 000 женщин. Общая эффективность препаратов, по разным данным, колеблется в интервале от 33,3 до 90 %. При использовании оральных контрацептивов в продленном режиме частота масталгии снижается до 50 % [22, 57–62].

Прием монофазных оральных контрацептивов хотя бы в течение года снижает риск возникновения мастопатий на 50–75 %.

Первым требованием, предъявляемым к этим препаратам, является низкая доза эстрогена (не более 0,035 мг этинилэстрадиола), вторым — высокая селективность гестагенов, третьим — наличие дополнительных профилактических эффектов. Не рекомендуется прием оральных контрацептивов у женщин — носительниц мутаций генов *BRCA1* или *BRCA2*.

Основные лечебные эффекты (антиэстрогенный, антиандрогенный, прогестагенный) связаны с подавлением работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Иногда в первые месяцы приема препаратов масталгия и мастодиния могут усиливаться. Однако они самостоятельно купируются при продолжении терапии. В случаях появления галактореи на фоне их использования после дообследования (уровень пролактина, хорионического гонадотропина, УЗИ и цитологическое исследование) целесообразно включение в терапию Мастодиона или Циклодинона.

Антипролактиновые препараты

В эту группу входит хорошо известный Бромкриптин. Основной механизм влияния антипролактиновых препаратов заключается в подавлении секреции пролактина посредством стимуляции рецепторов дофамина без влияния на нормальные уровни других гипофизарных гормонов. Это определяет основные показания к их практическому использованию: масталгия, галакторея на фоне гиперпролактинемии.

ЛИТЕРАТУРА

- Бурдина Л.М. Дисгормональные гиперплазии молочных желез — особенности развития, дифференциальная диагностика. Радиол-практ 2007;3:44—61.
- Габуния М.С., Братин А.В., Олимпиева С.П. Факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы на фоне гинекологических заболеваний. Маммология 1988;2:21—6.
- Зубкин В.И. Патогенез, диагностика, комплексное лечение и профилактика рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 209 с.
- Ильин А.Б., Цвелев Ю.В., Абашин В.Г. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин. Методические рекомендации. СПб., 2005. 43 с.
- Кац И.П., Павлова Е.А., Ордянец И.М. Роль генетических факторов и иммунных нарушений в развитии доброкачественных заболеваний молочных желез. Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: «Медиабюро Статус презенс», 2012. С. 27—31.
- Панов В.О., Волобуев А.И., Озерова О.Е. и др. Рентгенологическая, ультразвуковая и магнитно-резонансная маммография в диагностике и при динамическом контроле консервативного лечения диффузных форм фиброзно-кистозной болезни, сопровождающихся масталгией. Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии. Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2003. С. 104—5.
- Ермилова В.Д. Морфологическая характеристика опухолей и опухолеподобных процессов молочной железы. Диагностика рака молочной железы. Под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова, В.Н. Богатырева. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. С. 139—50.
- Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Харлова О.Г. Доброкачественные заболевания молочных желез. В кн.: Избранные лекции по гинекологии. Под ред. И.Б. Манухина. М.: Династия, 2003. С. 71—80.
- Серов В.Н., Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕД-пресс, 2006. С. 335—432.
- Хасанов Р.Ш., Гилязутдинов И.А. Мастопатия. Руководство для врачей. Казань: «Новое знание», 2006. 212 с.
- Birdwell R.L., Morris L.A., Wang S.C., Parkinson B.T. Молочная железа, 100 основных диагнозов. М.: Интелмедтехника, 2006. 366 с.
- Fentiman I.S. The pathophysiology and therapy of benign breast disease. In: Reproductive medicine: molecular, cellular and genetic fundamentals. B.C. Fauser, ed. Parthenon Publishing, 2003. Pp. 487—94.
- Конюхова В.Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Эффективная фармакотерапия в акуш и гинекол 2009;6:6—12.
- Мустафин Ч.К. Актуальные аспекты лечения диффузных мастопатий. Леч врач 2008;10:18—24.
- Макарова М.В., Левит М.Л., Валькова С.И. Негормональная симптоматическая терапия фиброаденомы молочных желез у женщин репродуктивного периода. Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: «Медиабюро Статус презенс», 2012. С. 40—2.
- Овсянникова Т.В. Дисгормональная патология молочных желез — взгляд гинеколога. В кн.: Доброкачественные заболевания молочных желез. М.: Адамант Ъ, 2006. С. 22—38.
- Федосова Л.Н. Особенности вегетативной регуляции при диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез. Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: «Медиабюро Статус презенс», 2012. С. 64—5.
- Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study. Breast 1999;8(4):175—81.
- Тагиева Т.Т. Негормональные методы лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. Гинекология 2002;4(4):184—9.
- Тагиева Т.Т., Волобуев А.И. Применение мастодиона у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. Гинекология 2000;2(3):84—9.
- Daniele C., Thompson Coon J., Pittler M.H., Ernst E. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. Drug Saf 2005;28(4):319—32.
- Leonardi M. Hormonal contraception and benign breast disease. Evaluation of a treatment protocol for chronic mastopathy with mastalgia. Minerva Gynecol 1997;49(6):271—6.
- Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции Мастодином. Леч врач 1999;8:13—5.
- Летягин В.П. Лечение дисгормональных дисплазий молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2008;3:23—5.
- Olawaiye A., Withiam-Leitch M., Danakas G. et al. Mastalgia: a review of management. J Reprod Med 2005;12(50):933—9.
- Кравчук Л.А., Буртушкина Н.К., Холодова Л.В. Состояние молочных желез у женщин с климактерическим синдромом. Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: «Медиабюро Статус презенс», 2012. С. 36—7.
- Munoz G.H., Pluchino S. Применение цимицифуги рацимозы (климадинон) для лечения приливов у женщин, страдающих раком молочной железы. Пробл репрод 2005;4:67—71.
- Сердюков И.Е. Опыт лечения мастопатии у женщин в менопаузе. Онкология 2008;10(4):431.
- Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата циклодинон (агнустастон) у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией. Пробл репрод 2005;5:1—4.
- Тагиева Т.Т. Мастопатия: негормональные средства лечения. Гинекология 2004;6(5):228—30.
- Kilicdag E.B., Tarim E., Bagis T. et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. Int J Gynaecol Obstet 2004;85(3):292—3.
- Сутурин Л.В., Попова П.Н. Влияние бромкриптина и циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина у женщин с гиперпролактинемией репродуктивного возраста. Вopr гинекол акуш перинатол 2010;9(2):41—9.
- Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индиол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М., 2005. 48 с.
- Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эффективности фитотерапии мастодиномом и гелариумом у больных с диффузными формами мастопатий. Опухоли женской репродуктивной системы 2008;4:42—6.
- Высоцкая И.В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни. Опухоли женской репродуктивной системы 2009;1—2:44—6.
- Голубятникова Е.В., Драничникова О.С., Оксель Ю.В. Особенности состояния общего адаптационного синдрома при диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез. Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: «Медиабюро Статус презенс», 2012. С. 13—4.
- Даниленко Е.Г., Дубенко О.Д., Дубчак А.Е. Коррекция психо-эмоционального состояния у женщин с бесплодием и дисгормональными заболеваниями молочных желез. Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: «Медиабюро Статус презенс», 2012. С. 18—20.
- Лапошкина Л.П., Перейшвили В.В., Посисеева Л.В. Роль вегетативной нервной системы и липидного гомеостаза в патогене-

- незе заболеваний молочных желез. Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: «Медиабюро Статус презенс», 2012. С. 37–8.
39. Малыхина Т.В. Сравнительный опыт применения препаратов бромкриптин, агнукастон, достинекс для лечения гиперпролактинемии и масталгии у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией. Вестн СамГУ 2006;4:215–9.
40. Летагин В.П., Высоцкая И.В. Лечение диффузной фиброзно-кистозной болезни. Опухоли женской репродуктивной системы 2007;1–2:47–9.
41. Аракелов С.Э., Масленникова М.Н., Павлова Е.А. и др. Дифференцированный подход к лечению женщин, страдающих болезнями молочных желез в сочетании с миомой матки. Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: «Медиабюро Статус презенс», 2012. С. 5.
42. Иванова Т.Н. Нарушения репродуктивного здоровья женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001. 23 с.
43. Прилепская В.Н., Волобуев А.И., Швецова О.Б. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение. Гинекология 2003;5(4):161–5.
44. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений. Маммология 2005;1:12–7.
45. Свистунова М.Н. Дифференцированный подход к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез у гинекологических больных. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С. 473–4.
46. Сидоренко Л.Н. Гормонотерапия предрака и рака молочной железы. СПб.: Медицина, 1996. С. 224–227.
47. Агафонов А.В., Апетов С.С. Фиброзно-кистозная болезнь и методы ее коррекции с применением трансдермального геля с тестостероном. Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: «Медиабюро Статус презенс», 2012. С. 2–4.
48. Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста: возможности трансдермальной гестагенной терапии. Гинекология 2005;7(4):196–9.
49. Швецова О.Б. Возможности применения прожестожеля у больных с масталгией. Гинекология 2000;2(5):148–50.
50. Манушарова Р.А., Черкезова Р.И. Фиброзно-кистозная мастопатия: клиника, диагностика и лечение. Леч врач 2011;1:44–7.
51. Звычайный М.А., Воронцова А.В., Ханафиев Г.Х. Перспективы использования прожестожеля для повышения приемлемости заместительной гормональной терапии у женщин с дефицитом половых стероидов. Рос вестн акуш гинекол 2004;2:58–61.
52. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998. 320 с.
53. Балтия Д., Сребный А. Консервативное лечение фиброзно-кистозной болезни молочной железы (мастопатии). <http://www.mastopatia.ru/profi.html>.
54. Горин В.С., Емельянова О.В., Резниченко Е.В. Принципы лечения мастопатии. Сибирский мед журн 2008;83(8):9–14.
55. Мустафин Ч.К. Дисгормональные болезни молочной железы. Леч врач 2009;11:7–10.
56. Пушкарев С.В., Скуридина И.В., Ткачук О.А. Рак молочной железы. Новосибирск, 2003. 88 с.
57. Климачева Т.Б., Чурилова Л.А. Диффузная мастопатия и гормональная контрацепция. Материалы научно-практической конференции. Барнаул, 1996. С. 23–5.
58. Малыхина Т.В. Проблемы контрацепции и рак молочной железы. Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии. Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2003. С. 265–7.
59. Чигин А.А. Контрацепция при диффузных доброкачественных заболеваниях молочных желез. Маммология 1997;1:3–8.
60. Anderson F.D., Heit H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. Contraception 2003;68(2):89–96.
61. Sabourin J.C., Martin A., Baruch J.B. et al. bcl-2 expression in normal breast tissue during the menstrual cycle. Int J Cancer 1994;59(1):1–6.
62. Sillem M., Schneidereit R., Heithecker R. et al. Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care 2003;8(3):162–9.