

# Эффективность фитотерапии доброкачественных заболеваний молочных желез в гинекологической клинике

Т.В.Овсянникова<sup>✉1</sup>, И.А.Куликов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ tamaravovsyannikova@yandex.ru

В статье рассматриваются вопросы развития доброкачественных заболеваний молочных желез при гормональном дисбалансе в организме женщины и клинические проявления мастопатии и мастодинии. Представлены фармакологические и клинические аспекты применения препарата, содержащего *Vitex agnus castus*, – Мастодинона. Особенностью препарата является возможность применения в комплексной терапии гинекологических заболеваний (предменструальный синдром и недостаточность желтого тела), диффузной мастопатии и мастодинии.

**Ключевые слова:** доброкачественные заболевания молочных желез, пролактин, эстрогены, прогестерон, пролиферация, апоптоз, мастопатия, мастодиния, предменструальный синдром, фитопрепараты, Мастодинон, витекс священный, Циклодинон.

**Для цитирования:** Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Эффективность фитотерапии доброкачественных заболеваний молочных желез в гинекологической клинике. Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 62–65. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.6.62-65

## Review

### Effectiveness of phytotherapy in the treatment of benign mammary tumors in gynecological practice

T.V.Ovsyannikova<sup>✉1</sup>, I.A.Kulikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉ tamaravovsyannikova@yandex.ru

The article deals with the issues of the development of Benign breast diseases with hormonal imbalance in the body of a woman and the clinical manifestations of mastopathy and mastodynia. Pharmacological and clinical aspects of application of the preparation containing *Vitex agnus castus* are presented. A special feature of the Mastodynone is the possibility of using in the complex therapy of gynecological diseases (PMS and Luteal insufficiency), diffuse mastopathy and mastodynia

**Key words:** benign breast diseases, prolactin, estrogens, progesterone, proliferation, apoptosis, mastopathy, mammalgia, premenstrual syndrome, phyto-preparations, Mastodynon, *Vitex agnus castus*, Cycloodynon.

**For citation:** Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. Effectiveness of phytotherapy in the treatment of benign mammary tumors in gynecological practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 62–65. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.6.62-65

Постоянный рост распространенности доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез, а также тесная взаимосвязь этих патологических состояний с нарушением функции репродуктивной системы женщины являются актуальной проблемой для гинекологов, маммологов, онкологов и врачей других специальностей. Многочисленные исследования, посвященные состоянию молочных желез, свидетельствуют о высокой частоте в популяции доброкачественных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ), составляющей 30–40%, которая увеличивается в несколько раз с возрастом и у пациенток с гинекологическими заболеваниями [1–3].

В настоящее время во многих научных работах показано, что больные с мастопатией, мастодинией и другими ДЗМЖ при отсутствии своевременной диагностики и рациональной терапии представляют собой группу риска по развитию онкологической патологии. Результаты ретроспективного анализа заболеваемости пациенток с раком молочных желез (РМЖ) свидетельствуют о повышенной в 2,5–4 раза частоте разных форм мастопатии по сравнению с группой женщин без онкологической патологии. Среди пациенток с мастопатией наиболее уязвимыми в плане развития онкологических заболеваний молочных желез являются пациентки с узловыми формами. Так, если при диффузных формах мастопатии риск РМЖ увеличивается в 3 раза, то при

узловых формах – в 30 и более раз [3–5]. В исследовании G.Plu-Bureau и соавт. (2006 г.) было показано, что у пациенток, не получавших лечение мастодинии в течение 36 мес, риск РМЖ повышается в 2,9 раза, а при отсутствии терапии более 37 мес – в 5,3 раза [6, 7].

На сегодняшний день у маммологов, онкологов и гинекологов нет единой точки зрения на факторы риска развития ДЗМЖ. Однако специалисты сходятся во мнении, что несмотря на генетические, эндокринные факторы и факторы окружающей среды, в основе развития этих заболеваний и РМЖ лежит нарушение нейроэндокринной регуляции в тканях молочных желез. Очень важен баланс между уровнями *эстрогенов и прогестерона*, эффект которых в основном проявляется на специфическом, клеточном уровне и которые оказывают как стимулирующее, так и подавляющее действие на рост ткани молочных желез. Активация пролиферативных процессов в тканях молочных желез происходит преимущественно под влиянием эстрогенов, которые становятся мишенью для стероидных гормонов, пролактина, гормонов и факторов роста других эндокринных желез [5, 8]. Повышенный уровень пролактина является причиной нарушения менструального цикла (МЦ), формирования недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и клинической картины предменструального синдрома (ПМС). В ткани молочных желез развиваются изме-

нения, характерные для мастопатии и циклической мастодинии. Вопрос о роли пролактина в развитии РМЖ продолжает изучаться в экспериментальных и клинических исследованиях [5, 9, 10].

Убедительно доказано, что у женщин с гинекологическими заболеваниями в сочетании с диффузной мастопатией и мастодиной терапия гинекологических заболеваний, коррекция нейроэндокринных нарушений МЦ стабилизирует состояние молочных желез и предотвращает прогрессирование заболевания.

Растительные лекарственные препараты, содержащие экстракт плодов *витекса священного* (*Vitex agnus castus*), нашли широкое применение в гинекологической практике при лечении следующих состояний [11, 12]:

- Нарушения МЦ на фоне гиперпролактинемии.
- Бесплодие и ановуляторные циклы на фоне НЛФ.
- ПМС (мастодиния, напряженность молочных желез, психическая лабильность, запор, отеки, головная боль/мигрень).
- Мастопатия.

Дофаминергическое действие препаратов, содержащих экстракт плодов *витекса священного*, на лактотрофы гипофиза приводит к подавлению секреции пролактина лактотрофами передней доли гипофиза. In vitro была подтверждена активность препарата в отношении дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов гипофиза. Этот эффект экстракта применяется как для лечения транзиторной и функциональной гиперпролактинемии, так и с целью подавления избыточного влияния пролактина на рецепторы молочных желез.

Установлено, что вещества, содержащиеся в экстракте плодов *витекса священного*, способны взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами альфа и бета (ER- $\alpha$  и ER- $\beta$ ), однако за счет преимущественного связывания с ER- $\beta$ , а не с ER- $\alpha$ , с которыми обычно связаны эстрогенные эффекты, экстракт может оказывать антиэстрогенное действие. Антиэстрогенный эффект *витекса* может играть роль в терапии масталгии, поскольку антиэстрогенные вещества показали эффективность при лечении масталгии в других исследованиях [13, 15].

Наиболее значимым в клинической практике является обезболивающий эффект экстракта плодов *витекса священного*. Экспериментальные исследования показали, что анальгезирующий эффект *витекса священного* связан с модуляцией активности опиоидных рецепторов. Эффект анальгезии наблюдается при стимуляции  $\mu$ -,  $\sigma$ - и  $\kappa$ -опиоидных рецепторов. Связывание с опиоидными рецепторами обеспечивает анальгезирующий эффект при масталгии.

Дополнительным доказанным преимуществом стандартизированных экстрактов *витекса священного* является антипролиферативный и противоопухолевой эффект, обеспечивающий регуляцию процессов апоптоза. Была установлена цитотоксичность экстракта *витекса* для клеток РМЖ, карциномы желудка и других видов рака [13, 14].

При проведении плацебо-контролируемого исследования продемонстрирована эффективность применения экстракта *витекса священного* в отношении НЛФ, развивающейся на фоне **латентной формы гиперпролактинемии**. После 3-месячного лечения повышенный уровень пролактина достоверно снижался по сравнению с группой плацебо. На фоне нормализации уровня гормона отмечено восстановление продолжительности лютеиновой фазы и МЦ [16].

**Мастодинон** – поликомпонентный лекарственный препарат на растительной основе, состоящий из экстрактов 6 растений, эффективность и безопасность которого доказана в ряде клинических исследований. Одна таблетка препарата **Мастодинон** содержит 162 мг матричной настойки *витекса священного*, 81 мг *Caulophyllum thalictroides* (стеблелист василистниковидный) D4, 81 мг *Cyclamen europaeum* (цикламен европейский) D4, 81 мг *Strychnos ignatii* (чи-

либуха игнации) D6, 162 мг *Iris versicolor* (ирис разноцветный) D2, 81 мг *Lilium lancifolium* (лилия тигровая) D3. Несмотря на то, что *Мастодион* зарегистрирован как гомеопатический препарат, в исследовании группы венгерских ученых [17] было показано, что концентрация основных действующих веществ экстракта плодов *витекса священного* является аллопатической. Соответствие аллопатической суточной дозы экстракта плодов *витекса священного*, содержащейся в 2 таблетках *Мастодиона*, было подтверждено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Таким образом, было доказано, что суточная доза гомеопатического препарата *Мастодион* содержит экстракт *витекса священного*, эквивалентный 32,4 мг растительного материала, что аналогично содержанию этого экстракта в аллопатическом препарате *Циклодинон* (43,3 мг).

В настоящее время в комплексной терапии *заболеваний молочных желез* в сочетании с гинекологическими заболеваниями препарат *Мастодион* используется достаточно широко, демонстрируя хороший эффект. Показания для назначения препарата: **ПМС, мастопатия, мастодиния и НЛФ с нарушениями МЦ**. Назначают *Мастодион* курсами по 30 капель или по 1 таблетке 2 раза в сутки. Курс лечения мастопатии и мастодинии должен продолжаться не менее 3 мес. Наиболее эффективно проведение 2 и более циклов с перерывом 1–2 мес [10].

Комплексный эффект *Мастодиона*, заключающийся в нормализации уровня пролактина, восстановлении гормонального баланса (прогестерон-эстрогены) и нормального соотношения эстрогеновых метаболитов, опиоидергическом и антиоксидантном действии, нормализации функционального состояния вегетативной нервной системы, положительно влияет на разные виды мастопатии и масталгии [4, 13, 18–22]. Прием *Мастодиона* может быть эффективен у многих пациенток гинеколога и маммолога, учитывая, что при **ПМС** мастопатия диагностируется у 33% женщин, масталгия – у 85%, а транзиторная (латентная) гиперпролактинемия – у 25–40% из них.

Анализ результатов применения *Мастодиона* у пациенток с **мастопатией** представлен в работах отечественных и зарубежных ученых. Показано, что назначение *Мастодиона* в течение 3 циклов вызывает облегчение симптомов (уменьшение чувства нагрубания, тяжести, плотности ткани молочных желез и болевого синдрома) у 72% пациенток с диффузной мастопатией, что подтверждается результатами маммографии [10, 18].

Эффективность лечения **циклической масталгии** *Мастодином* оценивалась в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Отчетливое улучшение в виде снижения интенсивности мастодинии по ВАШ (Визуальная аналоговая шкала) отмечалось более чем у 70% пациенток, принимавших *Мастодион* в течение 3 мес. Различия по сравнению с группой плацебо статистически достоверны. В группе пациенток с латентной гиперпролактинемией нормализация состояния молочных желез сопровождалась снижением уровня пролактина на 20–30% [11, 23].

В репродуктивном возрасте жалобы на **циклическую масталгию** предъявляют более 50% женщин, и пик заболевания приходится на 34–35 лет. У пациенток с **ПМС** в 85% случаев выявляется **мастодиния** и в 33% – **мастопатия**, что предполагает единые механизмы развития этих патологических состояний, обусловленные **латентной гиперпролактинемией**.

В исследовании, которое продолжалось 5 лет, и в ряде других исследований нормализация **психоэмоциональных нарушений и вегетативных симптомов** отмечена у 48–65% пациенток с **ПМС** на фоне терапии *Мастодионом*. Положительный эффект заключался в значительном подъеме настроения, хорошем самочувствии, уменьшении головных болей, снижении раздражительности. Аналогич-

ные данные приведены в исследовании отечественных авторов [4, 11, 18].

**Циклодинон** – монокомпонентный растительный лекарственный препарат, где действующим веществом является сухой экстракт плодов *витекса священного*, суточная доза которого представлена в аллопатической концентрации.

В 2015 г. было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование, посвященное анализу эффективности лекарственного препарата *Циклодинон* у подростков и молодых женщин с нарушениями МЦ.

В результате терапии средняя длительность МЦ сократилась на 13 дней до нормальных значений (31 день). У пациенток, принимавших витамины, продолжительность цикла сократилась только на 4 дня, достигнув 42 дней. На фоне приема *Циклодинона* улучшался контроль МЦ – сокращалось число дней с межменструальными и предменструальными кровяными выделениями, но этот эффект наблюдался только у пациенток с олигоменореей. У женщин с регулярными менструациями и полименореей использование препарата *Циклодинон* улучшало контроль аномальных кровяных выделений с той же частотой, что и в группе сравнения. **Ановуляция**, наблюдавшаяся до включения в исследование у 82,5–85% участниц, после лечения была зафиксирована у 30% получавших *Циклодинон* и у 65% принимавших витамины.

На фоне лечения *Циклодиноном* 2/3 пациенток отметили исчезновение галактореи, в то время как в группе сравнения симптом сохранился у 4 из 6 пациенток; сочетание продолжающейся галактореи и аномального МЦ подтверждало ассоциированный патогенез нарушений. Полное исчезновение или значительное облегчение боли в молочных железах по ВАШ отметили также более чем 2/3 (73,68%) лечившихся растительным лекарственным препаратом *Циклодинон*, а в группе сравнения подобный эффект наблюдали лишь 2,5% участниц.

В заключение следует отметить, что значительная эффективность и очень хорошая переносимость лечения позволяют рекомендовать *Мастодион* в комплексной терапии **ПМС**, для лечения ДЗМЖ, а также для лечения нарушений МЦ на фоне НЛФ. *Циклодинон* может быть рекомендован в лечении нарушений МЦ, бесплодия на фоне НЛФ и при латентной (транзиторной) гиперпролактинемии в сочетании с мастопатией и мастодинией. Эффективность вышеописанных лекарственных препаратов, содержащих экстракт плодов *витекса священного*, доказана в лечении ДЗМЖ и мастодинии без выраженных гормональных нарушений, причем в ряде случаев эта терапия с успехом заменяет гормональные методы.

#### Литература/References

1. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: StatusPraesens, 2017; с. 17–23; 255–98. / *Meditsina molochnoi zhelezy i ginekologicheskie bolezni*. Pod red. V.E.Radzinskogo. M.: StatusPraesens, 2017; с. 17–23; 255–98. [in Russian]
2. Высоцкая И.В., Заболотская Н.В., Летягин В.П. и др. Современные возможности диагностики патологии молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 8 (1): 18–22. / *Vysotskaia I.V., Zabolotskaia N.V., Letiagin V.P. i dr. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki patologii molochnykh zhelez. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2015; 8 (1): 18–22. [in Russian]
3. Маммология. Национальное руководство. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 496. / *Mammologija. Natsionalnoe rukovodstvo*. Pod red. A.D.Kaprina, N.I.Rozhkovi. M.: GEOTAR-Media, 2016; с. 496. [in Russian]
4. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Масталгия: клиника, диагностика, лечение. Гинекология. 2011; 13 (5): 66–9. / *Ledina A.V., Prilepskaia V.N. Mastalgia: clinical picture, diagnostics, treatment*. *Gynecology*. 2011; 13 (5): 66–9. [in Russian]
5. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2017; с. 327–70; 432–50. / *Ginekologicheskaia endokrinologija*. M.: MEDpress-inform, 2017; с. 327–70; 432–50. [in Russian]
6. Clegg-Lamptey JN, Aduful YK, Yarney J et al. Profil of breast diseases at a self-referral clinic in Ghana. *West Afric J Med* 2009; 28 (2): 114–7. PMID: 24336097

7. Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R et al. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of French cohort study. *Canc Epidemiology Biomark Prev* 2006; 15 (6): 1223–31. PMID: 167751
8. Коновалова В.Н. Рак молочной железы и метаболизм эстрогенов: взгляд изнутри. Проблемы репродукции. 2007; 5: 2–7. / Konovalova V.N. Rak molochnoi zhelezy i metabolism estrogenov: vzgliad iznutri. *Problemy reprodukcii*. 2007; 5: 2–7. [in Russian]
9. Dekkers OM, Ehrenstein V, Bengtson M et al. Breast cancer risk in hyperprolactinemia: a population-based cohort study and meta-analysis of the literature. *Eur J Endocrinol* 2015; 173 (2): 269–73.
10. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом. Лечащий врач. 1999; 8: 13–5. / Burdina L.M. Lechenie zaboлевani molochnykh zhelez i soputstvuiushchikh narushenii menstrualnoi funktsii mastodinomom. *Lechashchii vrach*. 1999; 8: 13–5. [in Russian]
11. Wuttke W. Et al. Treatment of cyclical mastalgia with a medicinal product containing *Agnus Castus*. *Geburtsh u Frauenheilk* 57. 1997. P. 569-574
12. Kayne SB. *Homeopathic pharmacy: Theory and practice*. Edinburgh; New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2006; p. 386.
13. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизированных экстрактов *Vitex agnus castus*. Трудный пациент. 2015; 1–2: 19–29. / Torshin I.Iu., Gromova O.A., Limanova O.A. Sistematiceskii analiz sostava i mekhanizmov molekuliarnogo vozdeistviia standartizirovannykh ekstraktov *Vitex agnus castus*. *Trudnyi patsient*. 2015; 1–2: 19–29. [in Russian]
14. 17th International Congress Phytopharm 2013: Vienna, July 8–10, 2013: Receptor Targeting Activities for *Vitex agnus castus* Dry Extract (BNO 1095) as active component of *Ag-nucastus*.
15. Caleffi M et al Effect of tamoxifen on oestrogen binding, lipid and lipoprotein concentrations and blood clotting parameters in premenopausal women with breast pain. *J Endocrinol* 1988.
16. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H et al. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 752–6.
17. Csupor D, Boros K, Hohmann J. Low Potency Homeopathic Remedies and Allopathic Herbal Medicines: Is There an Overlap? *PLoS ONE* 2013; 8 (9): e74181. DOI: 10.1371/journal.pone.0074181
18. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эффективности фитотерапии Мастодиномом и Гелариумом у больных с диффузными формами мастопатий. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 4. / Rozhkova N.I., Meskih E.V. Otsenka effektivnosti fitoterapii Mastodinomom i Gelariumom u bolnykh s diffuznymi formami mastopatii. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2008; 4. [in Russian]
19. *Vitex agnus castus* monograph. *Altern Med Rev* 2009; 14: 67–71.
20. Эль Акад Е.В., Сотникова Л.С., Тонких О.С. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии. Мать и дитя на Кузбассе. 2011; 1: 342–6. / El Akad E.V., Sotnikova L.S., Tonkikh O.S. Sostoianie gormonalnoi reguliatsii pri fibrozno-kistoznoi mastopatii. *Mat i ditia na Kuzbasse*. 2011; 1: 342–6. [in Russian]
21. Сотникова Л.С., Удут Е.В., Федосова Л.Н. Роль вегетативной регуляции в патогенезе диффузной дисплазии молочных желез. Акушерство и гинекология. 2013; 11. / Sotnikova L.S., Udut E.V., Fedosova L.N. Rol vegetativnoi reguliatsii v patogeneze diffuznoi displazii molochnykh zhelez. *Akusherstvo i ginekologija*. 2013; 11. [in Russian]
22. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании препарата Мастодином. Акушерство и гинекология. 2012; 8/1: 56–9. / Suturina L.V., Popova L.N. Dinamika klinicheskikh simptomov i korrektsiia antioksidantnoi nedostatocnosti u zhenshchin s diffuznoi mastopatiei pri ispolzovanii preparata Mastodinon. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012; 8/1: 56–9. [in Russian]
23. Halaška M., Beleš P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: result of a placebo-controlled double-blind study. *The Breast* 1999; 8: 175–181.
24. Диффузные доброкачественные заболевания молочной железы. Диагностика и лечение. Руководство для врачей. Под ред. В.А.Солодкого, Н.И.Рожковой. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2012; с. 124. / Diffuznye dobrokachestvennye zabolevaniia molochnoi zhelezy. Diagnostika i lechenie. *Rukovodstvo dlia vrachei*. Pod red. V.A.Solodkogo, N.I.Rozhkovoi. M.: Spetsialnoe izdatelstvo meditsinskikh knig, 2012; s. 124. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Овсянникова Тамара Викторовна – каф акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: tamaraovsyannikova@yandex.ru

Куликов Илья Александрович – каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродукции ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»