

# Возможности применения растительного препарата на основе экстракта *Vitex agnus castus* при патологии молочных желез: известные факты и новые сведения

**И.И. Баранов**

РМЖ. 06 июля 2012 г, № 17

Мастопатию диагностируют более чем у 60–80% женщин детородного возраста. Сочетание заболеваний женских половых органов и дисгормональной мастопатии встречается у 80–95% гинекологических пациенток. Известно, что нормальное функционирование молочной железы (МЖ) зависит от адекватного соотношения концентраций эстрадиола и прогестерона в ее тканях. Нарушение этого соотношения изначально приводит к развитию функциональных, а в дальнейшем – и морфологических изменений, причем ведущая роль в возникновении фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) принадлежит не столько абсолютному повышению уровня эстрогенов, сколько относительной гиперэстрогении, возникающей вследствие недостатка продукции прогестерона в течение второй фазы менструального цикла. Гормональный дисбаланс, выражающийся дефицитом прогестерона, вызывает морфофункциональную перестройку МЖ и сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а избыточная пролиферация эпителия протоков, приводящая к развитию их обструкции, при сохраненной секреции в альвеолах обуславливает увеличение альвеол и возникновение кистозных полостей [22].

В большинстве случаев современные женщины рассматривают проявления мастопатии (масталгию, мастодинию) как нежелательное явление, помеху в повседневной жизни. Примерно 15% женщин, страдающих масталгией, нуждаются в проведении терапии, направленной на уменьшение боли. Прежде всего, пациентки стараются прибегать к таким щадящим формам лечения, как акупунктура, гомеопатия или фитотерапия. В последние годы в области гинекологической эндокринологии широкое применение получают экстракты из плодов Витекса священного (*Vitex agnus castus*) [1]. В данной статье сделана попытка обобщить отечественный и зарубежный опыт применения данного фитопрепарата при патологии МЖ.

Более 2/3 женщин репродуктивного возраста отмечают наличие боли в МЖ. Из них примерно у 2/3 женщин данная боль связана с менструальным циклом (циклическая масталгия). Наиболее часто боль, чувство тяжести в МЖ отмечаются во вторую фазу менструального цикла и расцениваются как один из ведущих симптомов предменструального синдрома (ПМС).

Возникновение масталгии и мастодинии многие авторы связывают со скрытой формой гиперпролактинемии, при которой, как правило, нет органического поражения гипофиза, а повышение уровня пролактина во вторую фазу менструального цикла объясняется недостаточностью допаминергического ингибирования [2, 3]. Повышение концентрации пролактина способствует натрийзадерживающему эффекту альдостерона, а также антидиуретическому действию вазпрессина, вызывает задержку жидкости и электролитов в МЖ и, как результат, их болезненность и напряжение [4].

Пролактин является стрессовым гормоном, при этом у некоторых женщин, у которых происходит чрезмерный вы-

брос пролактина в стрессовых ситуациях, особенно при их частом повторении, может сформироваться перманентная гиперпролактинемия. Данное состояние также часто ассоциируется с чрезмерной секрецией пролактина в фазе глубокого сна. У пациенток с латентной гиперпролактинемией часто наблюдается недостаточность *corpus luteum*, что может послужить причиной бесплодия.

У трети женщин масталгия не носит циклического характера [5] и может возникать во время беременности, как результат травмы, мастита, тромбофлебита, кисты, предопухолевого и опухолевого процессов, однако лишь небольшая часть масталгий объясняется этими состояниями [6, 7]. Не связанная с менструальным циклом масталгия может наблюдаться при приеме целого ряда лекарственных средств, в частности антидепрессантов, спиронолактона, метилдопа, резерпина, кетоконазола, метронидазола, а также при гормональной терапии гестагенами, кломифеном и другими препаратами [8]. Комбинированные гормональные контрацептивы также могут вызывать боль в МЖ, особенно в первые месяцы приема. Проведенные исследования показали, что прием гормональных контрацептивов приводит к достоверному повышению секреции пролактина и его уровня в сыворотке крови у здоровых женщин, что в большей степени связано с действием эстрогенового компонента. Эстрогены (как эндогенные, так и синтетические) ингибируют активность тирозингидроксилазы, приводя к уменьшению продукции эндогенного дофамина и увеличению секреции пролактина, они активизируют экспрессию гена, отвечающего за синтез пролактина, сенсбилизируют лактотрофы к стимулирующим влияниям других пролактин-рилизинг-факторов, например к гонадотропин-рилизинг-гормону [2, 3]. Повышение уровня пролактина, приводящее к возникновению масталгии и мастодинии, наблюдается как при приеме высокодозированных, так и низкодозированных комбинированных пероральных контрацептивов [9]. Боль в МЖ отмечают 16–32% женщин, получающих заместительную гормональную терапию [8].

Для уменьшения болевых ощущений женщинам рекомендуют использовать поддерживающее белье, специальную диету с пониженным содержанием жира, растительные и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Интересно, что некоторые авторы не признают действенными ставшие уже традиционными рекомендации по ограничению кофеина и приему витамина Е, а также пищевых добавок, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты [10]. При отсутствии эффекта назначают гормональные препараты (тамоксифен, даназол).

Связь гиперпролактинемии с болезненностью МЖ является патогенетическим обоснованием для применения допаминергических препаратов в лечении данного состояния. Так, эффективность бромкриптина в лечении циклической масталгии подтверждена рядом клинических исследований

[11]. Однако возникающие побочные эффекты ограничивают применение указанных препаратов.

Допаминергической, пролактиноингибирующей и, как установлено в последние годы, некоторой опиоидергической активностью обладает ряд веществ, выделенных из растения *Vitex agnus castus* (VAC), связывающих соответственно допаминовые D2-рецепторы гипофиза и некоторые опиоидные рецепторы [12]. При этом, если о допаминергической активности VAC известно достаточно давно – около 20 лет [26], то интенсивное изучение его опиоидергической активности началось относительно недавно. На данный момент в опытах установлено, что в экстракте VAC содержатся вещества, активирующие  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидные рецепторы [27].

Еще в Древней Греции VAC применяли для лечения гинекологических заболеваний [28]. В наше время препараты на основе VAC с успехом используют для лечения ПМС, нарушений менструального цикла, а также мастопатии и мастодинии. Данные препараты являются водно-спиртовыми экстрактами зрелых плодов VAC, они были подробнейшим образом изучены в ходе многочисленных экспериментов на животных и в клинических исследованиях. Предполагается, что именно допаминергическая и, возможно, опиоидергическая активность препаратов VAC лежит в основе их терапевтических эффектов.

Экстракт VAC является основным действующим веществом препарата Мастодион, применяемого для лечения как циклической, так не связанной с менструальным циклом масталгии, мастопатии и ПМС.

В ходе проведения двух крупных двойных слепых контролируемых при помощи плацебо клинических исследований М. Halaska и соавторы (1998), W. Wuttke и соавторы (2003) смогли статистически достоверно подтвердить терапевтическую эффективность Мастодиона при лечении предменструальной мастодинии. Было показано, что уменьшение предменструальной мастодинии происходило одновременно со значительным снижением уровня пролактина в сыворотке крови примерно на 20–30% от исходных значений [13, 14, 16].

При сравнении эффективности экстракта VAC и синтетического дофаминергического препарата (бромкриптин) было установлено, что при сопоставимом уровне снижения интенсивности масталгии VAC обладал значительно лучшей переносимостью, в то время как у 12% пациентов, принимавших бромкриптин, развились побочные эффекты [29].

Таким образом, препарат Мастодион, изготовленный на основе VAC, является эффективным средством лечения циклической масталгии. В случае, если все же у пациентки не произошло изменения состояния на фоне лечения VAC, необходимо рассмотреть возможность альтернативной терапии [18]. В клинической практике у 92% пациенток с циклической масталгией после проведения терапии жалобы исчезают [17].

Нециклическая масталгия хуже поддается лечению и почти в половине случаев не исчезает спонтанно, что может быть причиной отказа от приема гормональных контрацептивов или препаратов для заместительной гормональной терапии [19]. Разнообразные по длительности, характеру интенсивности боли в МЖ оказывают неблагоприятное влияние на активность женщины и качество ее жизни, что является основанием для проведения лечения.

Несмотря на отсутствие доказанной эффективности, терапию рекомендуют начинать с коррекции диеты: ограничение потребления жиров до 15% от суточной калорийности, увеличение потребления пищевых волокон до 30 г/сут и введение в рацион соевых продуктов [20].

Эффективность препаратов на основе VAC в лечении нециклической масталгии была подтверждена в клинических исследованиях.

В.Н. Прилепской и А.В. Лединой (2010) было проведено исследование, целью которого явилось изучение эффективности препарата Мастодион для купирования масталгии, обусловленной применением КОК [21]. Авторы исходили из того, что Мастодион способен снять ощущение напряжения и болезненности в МЖ быстрее, чем проходит период адаптации к экзогенным гормонам. В исследование были включены 50 пациенток, принимавших КОК с контрацептивной целью и обратившихся по поводу возникшей на фоне их приема масталгии.

Методом случайной рандомизации пациентки были разделены на две группы. В основную группу были включены 30 женщин, которым в связи с возникшей на фоне приема КОК масталгией был назначен Мастодион, группу сравнения составили 20 женщин, получавших витамины.

В ходе исследования снижение интенсивности боли происходило достоверно быстрее в группе пациенток, принимавших Мастодион. В то же время при проведении биохимических исследований было выявлено, что в этой группе уровень пролактина был статистически значимо ниже по сравнению с пациентками контрольной группы. На фоне приема препарата побочных эффектов не наблюдали.

На основании проведенного исследования был сделан вывод, что препарат Мастодион может быть рекомендован для лечения масталгии, возникающей на фоне приема КОК, без отмены гормонального контрацептива.

В ряде научных работ доказана эффективность применения Мастодиона при терапии диффузной фиброно-кистозной мастопатии (ДФКМ).

В Московском маммологическом диспансере была проанализирована эффективность использования препарата для лечения пациенток с различными формами мастопатии, а также ПМС, сопровождающимися и не сопровождающимися нарушениями менструальной функции. Всего было обследовано 1836 больных со сроками наблюдения от 8 мес до 1,5–2 лет. Из них фиброно-кистозная болезнь (ФКБ) была выявлена у 1472 (80,2%) пациенток, мастопатия с наличием небольших заполненных кист – у 77 (4,2%), мастодиния без выраженных дегенеративных изменений тканей – у 287 (15,6%) женщин. Подавляющее большинство обследованных женщин предъявляли жалобы на боль, чувство нагрубания, тяжести в МЖ, возникавшие за несколько дней до менструации или начиная с середины цикла, увеличение объема, плотности тканей. Всем больным назначали лечение Мастодионом – 2 курса по 3 мес каждый с интервалом 1–2 мес. Оценка результатов лечения основывалась на субъективных ощущениях пациенток, данных клинического, УЗ- и рентгенологического обследования.

Хорошие результаты были получены при лечении Мастодионом диффузных форм мастопатии и ПМС в изолированном и сочетанном с мастопатией вариантах. Так, из 1472 больных с мастопатией значительное облегчение почувствовали 1064 (72,3%) пациентки, 397 женщин изменений в своем состоянии не отметили, и лишь у 11 больных наблюдалось усиление жалоб. При клиническом обследовании было зарегистрировано снижение плотности железисто-фиброзных структур, уменьшение, а в некоторых случаях – прекращение молочных выделений из сосков при надавливании. Интересные результаты получены при динамическом радиотермографическом обследовании, в ходе проведения которого наблюдалось снижение термального градиента после курса терапии, свидетельствующее о затухании воспалительных и пролиферативных процессов, причем даже у больных, субъективно не отметивших улучшения [1,30].

Л.С. Сотникова и соавторы в своих исследованиях (Томск, 2010, 2011) не только провели оценку клинической эффективности Мастодиона при терапии диффузной ФКБ

МЖ, но и определили характер действия Мастодинона на функциональное состояние вегетативной нервной системы [23–25]. В этих работах дана оценка действия Мастодинона на показатели гормонального статуса, соотношение метаболитов эстрогенов, являющихся биомаркерами степени пролиферативного ответа гормончувствительных органов и тканей, на продукцию основных цитокинов, отражающих состояние спонтанных апоптотических реакций.

Материал исследования составили 670 женщин (520 – основная группа, 150 – группа сравнения) с документально подтвержденным диагнозом «диффузная ФКБ МЖ». Длительность лечения Мастодиноном составила 12 нед.

Авторы сделали два важных вывода:

1. Мастодинон обладает комплексным действием при терапии диффузной ФКБ:

– нормализует функциональное состояние вегетативной нервной системы;

– устраняет надпочечниковую дисфункцию за счет нормализации уровней АКТГ и кортизола;

– нормализует метаболизм эстрогенов за счет повышения продукции 2-гидроксистерона и улучшения соотношения 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ ОНЕ1;

– повышает продукцию лимфоцитами IL-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза;

– снижает продукцию TNF $\alpha$ , стимулирующего пролиферативные процессы.

2. За счет выявленного комплексного механизма действия при дисгормональной патологии МЖ Мастодинон можно рекомендовать как «терапию прикрытия» при: первых месяцах приема КОК, начале применения заместительной гормональной терапии, реабилитации после проведения вспомогательных репродуктивных технологий (стимуляция суперовуляции) при бесплодии.

Помимо эффективности подробнейшим образом исследована безопасность препаратов на основе VAC, в том числе были собраны и проанализированы данные о побочных эффектах, связанных с их применением [15]. Авторы пришли к выводу, что препараты на основе VAC, предназначенные для лечения предменструальной синдрома, мастодинии и фиброзно-кистозной мастопатии, не вызывают заметного побочного действия.

Таким образом, для обоснованного применения фитопрепаратов на основе VAC имеется серьезная научная база и, суммируя результаты приведенных исследований, можно сделать заключение о высокой эффективности и безопасности экстракта VAC, который является основным действующим компонентом препарата Мастодинон, в лечении целого ряда патологических состояний МЖ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Применение Мастодинона при различных формах мастопатии // Маммология/Гинекология. – 2010. – № 3. – С. 1–5.
2. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 42–44.
3. Прилепская В.Н., Волобуев А.И., Швецова О.Б. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника,

- диагностика, лечение // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 20–24.
4. Aydin Y., Atis A., Kaleli S. et al. Cabergoline versus bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: a randomised, open-label study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 150 (2). – P. 203–206. Epub 2010 Mar 4.
5. Davies E.L., Gateley C.A., Miers M., Mansel R.E. The long-term course of mastalgia // J.R. Soc. Med. – 1998. – Vol. 91. – P. 462–464.

6. Smith R.L., Pruthi S., Fitzpatrick L.A. Evaluation and management of breast pain // Mayo Clin. Proc. – 2004. – Vol. 79 (3). – P. 353–372.
7. Olawaiye A., Withiam-Leitch M., Danakas G., Kahn K. Mastalgia: a review of management // J. Reprod. Med. – 2005. – Vol. 50 (12). – P. 933–939.
8. Davies G.C., Huster W.J., Lu Y. et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene // Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 93. – P. 558–565.
9. Ismail M.S., Serour G.I., Torsten U. Elevated serum prolactin level with high-dose estrogen contraceptive pills // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 1998. – Vol. 3 (1). – P. 45–50.
10. Rosolowich V., Saettler E. et al. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC). Mastalgia // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2006. – Vol. 28 (1). – P. 49–71; quiz 58–60, 72–4.
11. Kilicdag E.B. et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. // Intl. J. Gyn&Ob. – 2004. – Vol. 85. – P. 292–293.
12. 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. – Vol. 43 (7). – P. 752–756.
13. Halaska M., Raus K., Beles P. [Treatment of cyclical mastodynia using an extract of Vitex agnus castus: results of a double-blind comparison with a placebo] // Ceska Gynkol. – 1998. – Vol. 63. – P. 388–392.
14. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications // Phytomed. – 2003. – Vol. 10. – P. 348–357.
15. Daniele C., Thompson Coon J., Pittler M.H., Ernst E. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events // Drug. Saf. – 2005. – Vol. 28. – P. 319–332.
16. Халашка М., Белес П., Горков К., Сиедер К. Лечение циклической масталгии раствором, содержащим экстракт плодов Авраамова дерева (Vitex angus castus): результаты плацебо-контролируемого двойного слепого исследования // The Breast. – 1999. – № 8. – С. 175–181.
17. Millett A.V., Dirbas F.M. Clinical management of breast pain: a review // Obstet. Gynecol. Surv. – 2002. – Vol. 57. – P. 451–461.
18. Prilepskaya V.N. et al. Vitex agnus castus: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome // Maturitas. – 2006. – Vol. 55s (suppl.1). – Nov. 1. – s55–s63.
19. Belieu R.M. Mastodynia // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 1994. – Vol. 21 (3). – P. 461–477.
20. Horner N.K., Lampe J.W. Potential mechanisms of diet therapy for fibrocystic breast conditions show inadequate evidence of effectiveness // J. Am. Diet. Assoc. – 2000. – Vol. 100. – P. 1368–1380.
21. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Эффективность лечения масталгии, обусловленной приемом КОК, препаратами экстракта Vitex Agnus Castus.
22. Manse R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. Breast pain and nodularity. In: Benign disorders and diseases of the breast. – Elsevier, 2009. – P. 107–139.
23. Сотникова Л.С. и соавт. Сочетание доброкачественной дисплазии молочных желез с вегетативной дисфункцией // Сибирский мед. журнал. – 2010. – № 4. – С. 94–96.
24. Сотникова Л.С. и соавт. Состояние гормонального статуса при доброкачественной дисплазии молочных желез / Сибирский мед. журнал. – 2010. – № 4. – С. 105–108.
25. Сотникова Л.С. и соавт. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. – 2011. – № 1. – С. 342–346.
26. Sliutz G., Speiser P., Schultz A.M. et al. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells // Horm. Metab. Res. – 1993. – Vol. 25 (5). – P. 253–255.
27. Webster D.E., Lu J., Chen S.N. et al. Activation of the mu-opiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: implication for its use in PMS // J. Ethnopharmacol. – 2006. – Vol. 30; 106 (2). – P. 216–221.
28. Christie S., Walker A.F. Vitex agnus-castus L.: (1) A review of its traditional and modern therapeutic use. (2) Current use from a survey of practitioners // Eur. J. Herbal. Med. – 1998. – Vol. 3. – P. 29.
29. 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. – Vol. 85 (3). – P. 292–293.
30. Бурдина Л.М. Лечение заболева-