

Застосування препарату Мастодинон для корекції передменструального синдрому з переважанням мастодинії у жінок фертильного віку з функціональною гіперпролактинемією

В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, М.Й. Малачинська, С.О. Шурпяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Проаналізовано ефективність застосування препарату Мастодинон для корекції передменструального синдрому (ПМС) у жінок з функціональною гіперпролактинемією. Установлено, що Мастодинон, який містить екстракт *agnus castus*, завдяки наявним у складі допамінергічним сполукам, вже через 4 тиж після початку терапії чинить сприятливий вплив на психосоматичні прояви ПМС (у понад половини пацієнток інтенсивність симптомів ПМС знижується більше ніж на третину), протягом 3 міс лікування досягається зниження сироваткового рівня пролактину, редукція мастодинії у 88% жінок.

Ключові слова: ПМС, мастодинія, Мастодинон.

Розвиток і функціонування грудної залози, яка є органом-мішенню для багатьох гормонів, знаходиться в тісному взаємозв'язку зі станом репродуктивного здоров'я [5, 6]. Згідно з сучасними уявленнями, грудні залози перебувають під багатофакторним гормональним впливом, при цьому основними регулювальними гормонами є гормони гіпофізу, статеві стероїдні гормони, гормони щитоподібної, підшлункової і надниркових залоз. Біль у грудній залозі є однією з найбільш частих скарг в різні вікові періоди жінок. Мастодинія, або «масталгія», – це поняття, що визначає наявність болю в грудній залозі, який може бути зумовлений різними причинами: запальним процесом, гормональним дисбалансом, застосуванням препаратів різних груп, включаючи гормональні контрацептиви, пухлинним процесом, міжреберною невралгією тощо [2].

Мастодинію підрозділяють на циклічну і нециклічну. Нециклічна мастодинія, яка не пов'язана з менструальним циклом, може бути симптомом низки захворювань: склерозувального аденозу; аденоми та фіброаденоми грудної залози; реактивного склерозу сполучної тканини грудної залози; ліпосклерозу; раку грудної залози; Тейтц-синдрому тощо [4]. У той самий час циклічна мастодинія пов'язана з функціональним станом гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи і впливом статевих гормонів на грудні залози. Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, мастодинія може класифікуватися як самостійний діагноз за відсутності об'єктивних змін у грудній залозі (шифр N 64.4). Циклічна мастодинія може проявлятися на фоні застосування гормональних контрацептивів; як симптом передменструального синдрому (ПМС); як самостійний симптом за відсутності інших проявів ПМС (передменструальне нагрубання і біль) або як симптом доброякісної дисплазії грудної залози (мастопатії) [8].

ПМС – це складний симптомокомплекс, що характеризується різноманітними психопатологічними, вегетосудинними та обмінно-ендоокринними порушеннями, які

проявляються в лютеїнову фазу менструального циклу. Частота ПМС коливається від 25% до 75% у різних вікових групах, проте, за даними деяких авторів, ті чи інші передменструальні симптоми періодично відзначають майже 95% жінок репродуктивного віку [7, 8].

Синдром передменструального напруження, або ПМС, для якого притаманна циклічна зміна настрою і фізичного стану жінки, проявляється за 2–3 або більше днів до менструації, що порушує звичний спосіб життя і працездатність і чергується з періодом ремісії, який триває не менше 7–12 днів. Частота ПМС дещо збільшується з віком, не залежить від соціально-економічних, культурних та етнічних факторів [7, 9]. Етіологія і патогенез ПМС до кінця не з'ясовані. Гіпотеза, згідно з якою ПМС є проявом порушення рівня / балансу статевих гормонів, на даний час не знаходить підтримки у більшості дослідників. ПМС спостерігається у жінок з регулярним овуляторним циклом, тобто формування повноцінного жовтого тіла є одним з найважливіших умов його розвитку. У низці досліджень встановлено, що під час спонтанних ановуляторних циклів циклічність симптомів ПМС втрачається, а на тлі виключення функції яєчників при використанні агоністів гонадотропін-релізинг-гормону відзначається значне поліпшення стану пацієнток [1, 4]. Вважають, що вирішальним у генезі ПМС є не рівень статевих гормонів, а коливання їхнього рівня протягом менструального циклу. Доведено, що естрогени і прогестерон справляють значний модулювальний вплив на ЦНС шляхом генних механізмів (взаємодія з ядерними рецепторами), прямого впливу на мембрану нейронів і їхню синаптичну функцію, причому не тільки в центрах, відповідальних за діяльність репродуктивної системи, але і в лімбічних відділах мозку, що регулюють емоції, поведінку і сон [7].

Серед жінок з ПМС мастодинія спостерігається більше ніж у 60% випадків [2, 8]. Мастодинія як самостійний передменструальний симптом зустрічається приблизно у 10% здорових жінок і в разі незначної вираженості не потребує медикаментозної терапії. Безпосередньо перед менструацією може відзначатися збільшення грудної залози на 30–40% від початкового розміру. Зазначені зміни проявляються різними за ступенем вираженості суб'єктивними відчуттями у вигляді болю, розпирання, появи ущільнень. Мастодинію пояснюють затримкою рідини (набряком), здавленням нервових закінчень, посиленою клітинною проліферацією, продукцією в підвищених кількостях біологічно активних речовин, зокрема гістаміну, серотоніну, простагландинів і больових амінів. Тим не менше, роль недостатності прогестерону у розвитку мастодинії представляється найбільш достовірною [5, 6].

Циклічні гормональні зміни протягом менструального циклу відображаються на стані грудних залоз. Так, на

прикінці фолікулярної фази менструального циклу естрогени спільно з фолікулоstimулювальним гормоном (ФСГ) спричиняють гіперплазію залозистих часточок, яка потім посилюється під дією прогестерону, що проявляється передменструальним напруженням грудних залоз [4–6]. Прогестерон протидіє розростанню капілярів, зумовленому естрогенами, і зменшує інтенсивність циклічного набряку сполучнотканинної стромы грудної залози. Секреторні перетворення залозистого компоненту на тлі порушення секреції прогестерону супроводжуються затримкою рідини і перерозтягненням тканини грудних залоз, що призводить до формування больового синдрому [4, 8].

Пролактин спільно з естрогенами і прогестероном контролює весь процес маммогенезу, забезпечує ріст епітеліальних клітин, активізує процеси фізіологічної проліферації тканин грудних залоз, сприяє диференціації тканин грудних залоз під час вагітності. Пролактин відіграє в патогенезі передменструальної мастодинії домінуючу роль. У багатьох пацієнток, що страждають на передменструальну мастодинію, виявляють так звану латентну гіперпролактинемію [5, 6]. Пролактин є стресовим гормоном, при цьому у частини жінок секреція пролактину в стресових ситуаціях є надмірною, у них може спостерігатися транзиторно підвищений рівень пролактину в крові, що іноді зумовлює помилковий діагноз мікропролактиноми гіпофізу. Латентна гіперпролактинемія є результатом занадто високих піків виділення пролактину, які збігаються з такими секреціями лютеїнізуючого гормону (ЛГ). У нормі циклічні викиди ЛГ у жінок супроводжуються незначною стресогенною секрецією пролактину і стимулюють нормальну секрецію прогестерону жовтим тілом. У жінок з мастодинією така стимуляція пригнічується значними стрибками рівня пролактину. Латентна гіперпролактинемія часто асоціюється також з надмірною секрецією пролактину у фазі глибокого сну [6, 7]. У жінок з латентною гіперпролактинемією секреція пролактину, що виникає при венепункції або у сні, в передменструальний період особливо виражена, і рівень пролактину у сироватці крові в пізню прогестеронову фазу нерідко є підвищеним. Помірна, але тривала гіперпролактинемія спричинює стимуляцію проліферативної активності грудної залози, що призводить, аналогічно ранній стадії вагітності, до мастодинії.

Враховуючи багатофакторність ПМС, на сьогодні визначені загальні принципи терапії ПМС: після верифікації діагнозу пацієнткам рекомендують за можливості змінити спосіб життя (внормувати режим праці та відпочинку, використовувати помірні регулярні фізичні вправи, виробити вміння адекватно справлятися зі стресовими впливами, налагодити збалансоване харчування, обмеження солі, шоколаду, кофеїну, молочних продуктів, алкоголю в II фазу менструального циклу) [2, 7, 9].

Больові відчуття в грудних залозах, дискомфорт, дифузне ущільнення тканин, виділення із сосків у багатьох пацієнток викликають почуття страху, тривожність, безсоння, які посилюються в передменструальний період. Сам факт психологічного напруження індукує розвиток больових відчуттів. Ураховуючи велику кількість етіологічних факторів, що зумовлюють мастодинію, призначення терапії має бути індивідуальним і з максимальним урахуванням причин, що призводять до мастодинії, супутніх захворювань, а також наявних протипоказань до того чи іншого виду лікування [1, 10].

Серед основних вимог до медикаментозної терапії ПМС з переважанням мастодинії слід відзначити необхідність застосування препаратів, які можуть змінювати менструальний цикл, і є ефективними щодо найбільш вираженого симп-

тому [3]. Тільки комплексний підхід дозволяє уникнути можливих ятрогенних ускладнень і надати найбільш очікуваний позитивний лікувальний ефект.

Одним з ефективних засобів лікування ПМС з переважанням мастодинії є препарат Мастодинон виробництва фармацевтичної компанії «Біонорика», який містить екстракт прутняку звичайного (*Vitex agnus-castus* – Вітекс священний, прутняк звичайний) [10]. Мастодинон сприяє зниженню рівня пролактину за рахунок реалізації дофамінергічного ефекту. В результаті усувається естроген-прогестероновий дисбаланс за рахунок поліпшення функції жовтого тіла, нормалізується менструальна функція, овуляція. Реалізація цих механізмів призводить до усунення передменструального болю в грудних залозах [8, 10]. Препарати, що містять екстракт *Agnus castus* (Авраамове дерево, Вітекс священний; *Vitex Agnus castus*), рекомендовані німецькою експертною комісією Е (орган, що контролює допуск на фармацевтичний ринок фітозасобів) для лікування ПМС; передменструальної мастодинії; порушень менструального циклу [10].

Мета дослідження: оцінка ефективності застосування препарату Мастодинон для корекції ПМС з переважанням мастодинії у жінок з функціональною гіперпролактинемією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 50 пацієнток репродуктивного віку (від 22 до 36 років, в середньому $25,8 \pm 4,7$ року), у яких основною скаргою під час первинного звернення була циклічна мастодинія. Спостереження протягом двох менструальних циклів для оцінювання вираженості передменструальної симптоматики, протягом яких пацієнтки занотовували у щоденник зміни настрою і фізичного стану (заповнювали шкалу самооцінки симптомів передменструального напруження), показали, що біль у грудних залозах виникає в середньому за $4,6 \pm 1,3$ дня до менструації і супроводжується низкою інших симптомів, характерних для ПМС, що знижують якість життя і працездатність. Оцінювали коливання настрою, наявність депресії, напруження, дратівливості, агресивності, серед соматичних проявів – мастодинія, зміни смаку, диспепсичні розлади тощо. Протягом усього періоду дослідження (6 міс) пацієнтки заповнювали стандартизовані ПМС-щоденники, в яких самостійно оцінювали 18 симптомів ПМС. До початку лікування періоди ремісії в середньому склали $13,8 \pm 1,6$ днів. Середня сума балів передменструальної симптоматики відповідала критеріям середньої вираженості ПМС. Оцінювання вираженості мастодинії пацієнтки проводили за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), при цьому середня оцінка болю у грудних залозах становила до початку лікування $7,9 \pm 0,8$ бала.

Усім пацієнткам проводили визначення рівня гіпофізарних тропних гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактину, ТТГ) і стероїдних гормонів яєчників (естрадіолу, прогестерону) у сироватці крові в динаміці менструального циклу імуноферментним методом, при цьому рівень пролактину визначали тричі з інтервалом 3–5 днів. Для виключення мікроаденоми гіпофізу всім пацієнткам проводили МРТ голови з контрастуванням, консультацію окуліста. У другу фазу менструального циклу проводили УЗД органів малого таза. Стан грудних залоз оцінювали клінічно в динаміці менструального циклу та шляхом ультрасонографічного обстеження. У жодному випадку пухлинні процеси у гіпофізі та порушення функції щитоподібної залози не виявлені, у 7 (14,0%) жінок діагностовано дифузну форму мастопатії. Середній рівень пролактину у сироватці крові до початку лікування склав $32,7 \pm 4,3$ нг/мл (коливання від

24,5 до 37,2 нг/мл). Статистично вірогідні зміни у рівнях ФСГ, ЛГ у обстежених пацієнток виявлені не були, однак відзначена тенденція до зниження рівня прогестерону у сироватці крові у другу фазу менструального циклу та виявлені УЗ-ознаки лютеїнової недостатності у 37 (74,0%) пацієнток, що клінічно проявлялось затримками менструації на 10–16 днів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі пацієнтки отримували Мастодинон в офіційному дозуванні протягом 3 міс. Результати однозначно підтвердили як редукцію основної передменструальної симптоматики, так і значне зниження вираженості мастодинії в ході терапії. У жодному випадку не спостерігали небажаних реакцій, пов'язаних з лікуванням. Через 4 тиж після початку терапії інтенсивність психосоматичних проявів ПМС у 29 (58,0%) пацієнток знизилась більш ніж на третину, при цьому суб'єктивна оцінка мастодинії за ВАШ склала $4,5 \pm 0,4$ бала ($p < 0,05$ порівняно з вихідним станом), а через 3 міс вживання Мастодинону 33 (66,0%) пацієнтки відзначили повну відсутність болю у грудних залозах перед менструацією, а 11 (22,0%) оцінили вираженість мастодинії у $2,5 \pm 0,2$ бала при зменшенні кількості днів дискомфорту на половину. Тільки у 6 (12,0%) випадках (пацієнтки з дифузною формою мастопатії) вираженість болювого синдрому утримувалась у межах 6–7 балів, у зв'язку із чим терапію Мастодиномом продовжили з паралельним включенням до комплексу лікування препарату Прожестожель. Бажаючи продовжити вживання Мастодинону ще на три місяці, незважаючи на покращення клінічної симптоматики, виявили 38 (76,0%) пацієнток.

Цікаві дані були отримані під час оцінювання динаміки змін сироваткового рівня пролактину, визначення якого проводили через 3 і 6 міс лікування у пацієнток з ПМС, мастодинією і функціональною гіперпролактинемією. Так, у 11 (22,0%) жінок нормалізація сироваткового рівня пролактину до $21,7 \pm 1,2$ нг/мл відзначена через 3 міс, ще у 9 (18,0%) – через 6 міс (середній рівень пролактину склав $19,8 \pm 1,7$ нг/мл).

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.ru

Вереснюк Наталья Сергеевна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Малачинская Мария Иосифовна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Шурпяк Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балан В.Е. Коррекция различных состояний, обусловленных гиперпролактинемией, растительными препаратами // *Consilium medicum*. – 2007. – № 6. – С. 80–84.
2. Ледина А.В. Масталгия / А.В. Ледина, В.Н. Прилепская // *Лечение Vitex agnus castus* // *Доктор.ру*. – 2012. – № 1. – С. 13–19.
3. Ледина А.В. Масталгия: клиника, диагностика, лечение / А.В. Ледина, В.Н. Прилепская // *Гинекология*. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 66–69.
4. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение / Прилепская В.Н. и соавт. // *Гинекология*. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 20–24.
5. Пирогова В.І. Сучасні підходи до диференціальної діагностики гіперпролактинемічних станів у жінок репродуктивного віку / В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, М.І. Малачинська // *Практична медицина*. – 2010. – № 3 (том XVI). – С. 3–13.
6. Сметник В.П. Опыт применения фитопрепарата агнукастон у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией / В.П. Сметник, Л.Б. Бугарева // *Пробл. репрод.* – 2005. – В. 11, № 5. – С. 50–54.
7. Atmaca M. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder / M. Atmaca, S. Kumru, E. Tezcan // *Hum Psychopharmacol*. – 2003. – V. 18, № 3. – P. 191–195.
8. Mastalgia: a review of management / A. Olawaye et al. // *J. Reprod. Med.* – 2005. – V. 50, № 12. – P. 933–939.
9. Prilepskaya V.N. Vitex agnus castus: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome // *Maturitas*. – 2006. – V. 55S. – P. 55–63.
10. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events / C. Daniele, J. Coon Thompson, M.H. Pittler et al // *Drug Saf.* – 2005. – V. 28. – P. 319–332.

Статья поступила в редакцию 15.07.2013

ВИСНОВКИ

Таким чином, ефективність застосування препарату Мастодинон у подоланні мастодинії при тривалості лікування 3 міс склала 88%. Клінічна редукція симптоматики (прояви ПМС і мастодинії) відбувається швидше, ніж нормалізація секреції пролактину, що вимагає продовження терапії і корекції схем лікування за необхідності.

Применение препарата Мастодинон для коррекции предменструального синдрома с преобладанием мастодинии у женщин фертильного возраста с функциональной гиперпролактинемией В.И. Пирогова, Н.С. Вереснюк, М.И. Малачинская, С.А. Шурпяк

Проанализирована эффективность применения препарата Мастодинон для коррекции предменструального синдрома (ПМС) у женщин с функциональной гиперпролактинемией. Установлено, что Мастодинон, содержащий экстракт *agnus castus*, благодаря имеющимся в составе допаминергическим соединениям, уже через 4 нед после начала терапии оказывает благоприятное влияние на психосоматические проявления ПМС (более чем у половины пациенток интенсивность симптомов ПМС снижается более чем на треть), в течение 3 мес лечения достигается снижение сывороточного уровня пролактина, редукция мастодинии у 88% женщин.
Ключевые слова: ПМС, мастодиния, Мастодинон.

Application for correction PMS with a predominance of mastodynia in women of childbearing age with functional hyperprolactinemia by Mastodionon V. Pyrohova, N. Veresnyuk, M. Malachynska, S. Shurpyak

The efficiency of application for correction PMS with mastodynia in women with functional hyperprolactinemia by Mastodionon. Found that Mastodionon containing extract of *agnus castus* thanks available as part of dopaminergic compounds within 4 weeks after initiation of therapy has a beneficial effect on the psychosomatic manifestations of PMS (more than half of the patients the intensity of the symptoms of PMS is reduced by more than a third), for 3 months of treatment achieves a reduction in serum prolactin levels, the reduction of mastodynia in 88% of women.
Key words: PMS, mastodynia, Mastodionon.