

Клинический обзор: как разобраться в тактических подходах к лечению заболеваний молочных желез

Актуальность проблемы заболеваний молочных желез, особенно с позиции рассмотрения молочной железы как части репродуктивно системы женщины, ежедневно ставит нас перед вопросом выбора тактики лечения. Основным принципам подбора рациональной консервативной терапии нераковых заболеваний молочных желез (НЗМЖ) для практических акушер-гинекологов посвящена заключительная глава книги «Молочные железы и гинекологические болезни» (2010 г.) под редакцией профессора, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля наук РФ, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов В.Е.Радзинского.

Как известно, методы лечения НЗМЖ, продолжительность терапии и кратность курсов должны иметь патогенетическое основание и предпочтение следует отдавать препаратам с доказанной эффективностью и высоким уровнем безопасности. Но поскольку НЗМЖ имеют мультифакториальную природу, высокий риск малигнизации однозначно в каждом отдельном случае должен быть индивидуальным подход: «лечить пациентку, а не болезнь». Отдельного внимания заслуживает режим питания женщин с НЗМЖ. В соответствии с рекомендациями Комитета по диете, питанию и борьбе с раком Национальной академии наук США пациентам с доброкачественными изменениями в молочных железах следует снизить употребление насыщенных и ненасыщенных жиров, по возможности отказаться от консервации, соленых и острых продуктов. В рационе обязательно должны присутствовать фрукты, овощи, особенно богатые каротином (капуста, морковь), продукты из злаков. Так как существует тесная взаимосвязь между утилизацией эстрогенов и снижением перистальтики кишечника или нарушением биоценоза рекомендуется ввести в диету богатые клетчаткой продукты и достаточное количество жидкости (1,5–2 л в день). Особенно этого правила должны придерживаться женщины с хроническими запорами, синдромом раздраженного кишечника. Сокращение доли жиров в рационе женщин с НЗМЖ, по данным мета-анализа, выполненного в рамках Кохрановского сотрудничества (Cochrane collaboration), названо «безусловно эффективным мероприятием».

Медикаментозная терапия НЗМЖ включает гормональные препараты (гестагены, андрогены, комбинированные контрацептивы для приема внутрь), средства, влияющие на усиление или угнетение выработки гормонов (антиэстрогены, ингибиторы синтеза пролактина, агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов – ГнРГ), фитопрепараты («фитоантиэстрогены», фитодиуретики), средства, контролирующие обмен веществ (микроэлементы, препараты йода, витамины, диуретики, продукты пчеловодства, энзимы), а также некоторые другие лекарственные вещества, в том числе нестероидные противовоспалительные средства, седативные и психотропные средства, иммуномодуляторы. К препаратам с классом доказательности А («определенно эффективные») относятся агонисты дофамина (бромкриптин), производные тестостерона (даназол), антиэстрогены (тамоксифен, торемифен), а также препараты, содержащие масло примулы вечерней или другие фитоантиэстрогены. Другие препараты с точки зрения доказательной медицины отнесены к классам доказательности В («вероятно эффективные») и С («вероятно неэффективные»).

Антиэстрогены

Действие антиэстрогенов (тамоксифен, торемифен) основано на конкурентном связывании с эстрогеновыми рецепторами в тканях молочных желез. В комплексном лечении рака молочной железы (РМЖ) препараты этой группы используют с 70-х годов XX века. Относительно применения при НЗМЖ, показательными являются результаты лечения пациенток с доказанной атипичной пролиферацией, макроцистами или сведениями о РМЖ в семейном анамнезе. Однако в настоящее время доказано, что назначение тамоксифена для лечения мастопатий нельзя считать методом выбора (Бурдина Л.М., Бурдина И.И., 1994; Pedikaris A.G., 1995), так как существуют данные о многочисленных и тяжелых осложнениях, возникающих как на фоне приема тамоксифена, так и после отмены препарата. Кроме того, после отмены антиэстрогенов возможен rebound-эффект гиперпластических процессов в молочной железе (Мезин В.Я., 1997). В медицинской литературе также все чаще поднимается вопрос о возможных канцерогенных свойствах тамоксифена, эстрогензависимом раке эндометрия. Возможность и режимы применения торемифена для лечения НЗМЖ у женщин с сохраненной функцией яичников подробно изучали в Украине (Бондаренко Л.И., Иващенко Е.В., 2004). Под влиянием торемифена была отмечена положительная динамика проявлений диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. Наиболее предпочтительным был назван режим постоянного приема (30 мг в сутки с 5-го дня цикла и далее в течение 6 мес в сочетании с гестагеном линэстронолом). При таком применении препарата не регистрировались случаи возникновения функциональных кист яичников, нормализовалась функция эндометрия при его изначальной гиперплазии. Вопрос о назначении антиэстрогенов большей частью лежит в компетенции маммолога, поскольку для их назначения необходимо тщательное обследование, гистологическое заключение об эстроген-позитивном статусе (ER+) образования в молочной железе.

Ингибиторы синтеза пролактина

В рандомизированных исследованиях препаратов для лечения НЗМЖ был изучен только бромкриптин, его применение является весьма эффективным и патогенетически обоснованным у больных с пролактиномами гипофиза, а также при функциональной гиперпролактинемии, сопровождающейся аменореей и бесплодием. Применение ингибиторов секреции пролактина оказалось успешным и для лечения НЗМЖ у пациенток с галактореей, лабораторно доказанной гиперпролактинемией и повышенным содержанием тиротропин-рилизинг гормона (Хамитова Г.В., 1997; Peters F. et al., 1994). Противопоказаниями к применению бромкриптина могут быть сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и психические заболевания (Прилепская В.Н., 2000).

Эффективность применения ингибиторов синтеза пролактина составляет 75–80%, но их назначение должно быть строго по показаниям при условии установленной гиперпролактинемии. Наилучших результатов лечения удастся достичь в возрастной группе 28–47 лет; у пациенток в период климактерия эффективность снижается практически в 2 раза. После отмены препарата у 20% женщин нарастает болевой синдром, а также возможны рецидивы узловых уплотнений в молочных железах (Летягин В.П. и соавт., 1997), у половины женщин на фоне лечения могут возникать алопеция, головокружение, отечность, головная боль (Каневцов В.В., 2001).

Фитотерапия

Применение препаратов фитотерапии занимает особое место в лечении НЗМЖ, так как они способны позитивно воздействовать не только на молочную железу, но и на весь организм в целом, при этом обладают хорошей переносимостью и могут рассматриваться как стартовая терапия или альтернатива при наличии противопоказаний к гормонотерапии. Различные фитопрепараты обладают разным действием на организм и молочную железу. Фитопрепараты на основе цитрусовых, плодов шиповника, черной смородины, черноплодной рябины, вишни, малины, злаковых содержат витамины Р, С, А, Е, улучшают кровообращение, интенсифицируют венозный отток, обладают прогестероноподобным действием. Артишок имеет гепатопротекторные свойства; противовоспалительное действие оказывают хризантема, гедиотис, гичовник влагалитский, олибанум, мирра, ликвидамбар формозский, эвкалипт, зверобой и шалфей; как адаптогены воздействуют кошачий коготь, лимонник и женьшень. С целью седации применяют пустырник, боярышник, валериану; диуретиками являются толокнянка, брусничный лист, петрушка. Отдельного внимания заслуживает прутняк (*Vitex agnus castus*), подавляющий секрецию пролактина за счет дофаминергического действия. Его эффективность была подтверждена у пациенток с мастодинией как минимум в двух рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (Wuttke W. et al., 1997; Halaska M. et al., 1999).

Растительные антиэстрогены

Новым толчком к более активному применению фитопрепаратов в лечении НЗМЖ и поиску новых возможностей стало относительно недавнее обнаружение селективного воздействия растительных препаратов (фитоэстрогенов) на эстрогеновые рецепторы – «растительные антиэстрогены». Фитоантиэстрогены могут оказывать как эстрогеноподобное действие, так и проявлять антиэстрогенные свойства, выраженные несколько мягче, чем у тамоксифена и торемифена. Они дополняют и расширяют список веществ, с успехом и доказанной эффективностью применяемых у пациенток с начальными формами НЗМЖ, особенно на фоне выраженной масталгии.

Среди растительных антиэстрогенов отдельным пунктом следует выделить индол-3-карбинол (биологически активный компонент, выделенный из молодых побегов брокколи). Индол-3-карбинол обладает выраженными антиэстрогенными и антиканцерогенными свойствами (Chang Y.C. et al., 1999; Киселев В.И., Ляшенко А.А., 2005). Препараты, содержащие индол-3-карбинол способствуют нормализации обмена эстрогенов путем индукции активности цитохрома CYP1A1, ответственного за преимущественное образование 2-гидроксиэстрогена, тормозят патологическую клеточную пролиферацию, блокируя внутриклеточные пути передачи сигналов, поступающих от факторов роста (эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста) и цитокинов (ФНО- α , интерлейкин-1), а также путем нейтрализации ядерного фактора транскрипции NF- κ B. Индол-3-карбинол также активирует апоптоз в опухолевых и опухолеподобных клетках через систему Вах-Bcl.

Эффективность индол-3-карбинола при НЗМЖ изучалась группой российских ученых (Рожкова И.И., Меских Е.В., 2007), и показано, что применение индол-3-карбинола в дозе по 200 мг 2 раза в день на протяжении 6 мес оказывало положительный маммопротекторный эффект: у пациенток с мастопатией отмечалось значительное уменьшение, а затем и купирование болевого синдрома (у 90,5%), исчезновение отечности и нагрубания тканей молочной железы, уменьшение дольчатости очагов уплотнений, отсутствие рецидивов узловых образований. Сходные данные были получены и в других исследованиях (Высоцкая И.В., 2009).

В настоящее время активно изучаются профилактические противоопухолевые свойства индол-3-карбинола как самостоятельного компонента, так и в сочетании с другими природными противоопухолевыми агентами, такими как эпигаллокатехин-3-галлат, ресвератрол, куркумин (Ahmad A et al., 2012).

Препараты ламинарии

Так как у пациенток, страдающих мастопатией, часто отмечаются скрытые нарушения тиреоидного гомеостаза по типу гипотиреоза, поэтому следует уделить внимание и употреблению продуктов, с которыми в организм поступает повышенное количество органически связанного йода и ω -3-полиненасыщенных жирных кислот. Поступающий с пищей йод накапливается и молочными железами, в тканях которых обнаружены рецепторы к трийодтирону (Горюшина О.Г., 2000). По данным некоторых авторов, уменьшение концентрации йода в тканях молочной железы и в организме в целом может иметь значение для развития НЗМЖ. В ряде клинических исследований было установлено лечебное действие йода у больных с мастопатией (Ghent W.R. et al., 1993; Cann S.A. et al., 2000). Возможно применение препаратов морских водорослей ламинарий, содержащих органический связанный йод.

Препараты прогестерона

Недостаток прогестерона и избыток эстрогена являются одними из причин пролиферации тканей молочной железы; многие авторы относят дефицит прогестерона к основным патогенетическим звеньям НЗМЖ (Макаренко Н.П., 1996; Тен С.Б., 1996). В одном из аналитических обзоров применения прогестагенов при доброкачественных заболеваниях молочных желез указано на то, что такое лечение не только устраняет боль и напряженность молочных желез, но и влияет на размер узловых образований, способствуя их уменьшению или полному исчезновению. В частности, широкое применение получили дидрогестерон и натуральный прогестерон для местного применения. В рандомизированном двойном, слепом сравнительном исследовании с участием женщин с мастодинией и мастопатией оценивали действие дидрогестерона, при применении которого в течение 6 мес более чем у 75% женщин было отмечено значительное клиническое улучшение, в том числе по данным УЗИ, у 75% пациенток исчезли болевые ощущения (Winkler U.H. et al., 2001).

Эффективность геля с микронизированным натуральным прогестероном доказана многочисленными исследованиями, в общей сложности, включавшими более 6000 женщин. Например, по данным одного из них, у 75% пациенток молочные железы становились более мягкими, улучшались термографические показатели (Lafaye C. и Aubert B., 1978); в исследовании Р.А. Манушаровой и Э.И. Черкезова (2004) положительный эффект препарата наблюдали у 82–97% пациенток.

Комбинированные гормональные контрацептивы

Действие этих препаратов основано на подавлении гонадотропной функции гипофиза путем торможения выработки синтезируемых гипоталамусом рилизинг-гормонов, что препятствует овуляции; уровень эстрогенов при воздействии на функцию яичников снижается почти в 2 раза. Именно с этим механизмом связана высокая эффективность монофазных гормональных контрацептивов при НЗМЖ, которые применяют не только при диффузной мастопатии, но и для лечения ее локализованных форм (Leichter I., Fields S., Nirel R. et al., 2000). Монофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) также предупреждают развитие дисгормональных гиперплазий и РМЖ (Габуня М.С. и соавт., 2000; Прилепская В.Н., 1998; Kaunitz A.M., 1999; Rohan T.E., Miller A.B., 1999; Spicer D.V. et al., 1994).

По некоторым данным, эффективность комбинированных эстроген-гестагенных препаратов при лечении пролиферативно-диспластических форм фиброаденоматозов практически такая же, как у комбинации агонистов ГнРГ и тамоксифена – 74,1–84,1%. Отмечается высокая эффективность применения КОК у пациенток с кистозной формой мастопатии.

Однако некоторые авторы не исключают возможности прогрессирования мастопатии на фоне приема КОК, особенно трехфазных препаратов, вследствие более высокого содержания в них эстрогенов. Особенно критически такая возможность воспринималась на заре гормональной контрацепции. Теперь же в этом вопросе больше ясности. Очевидно, что один из важных аспектов – гестагенный компонент КОК, поскольку не все гестагены положительно воздействуют на молочную железу. Оптимальным является наличие в составе КОК гестагена с антиминералокортикоидной активностью (гестоден, прогестраген III поколения).

Сравнительная эффективность консервативных методов лечения НЗМЖ

В связи с высокой корреляционной зависимостью НЗМЖ с другой гинекологической патологией (заболевания молочной желез встречается у 76–80,8% гинекологических больных), наиболее остро всегда стоит вопрос лечения дисгормональных изменений молочных желез на фоне имеющихся гиперпластических процессов в матке и яичниках.

Эффективность некоторых консервативных методов лечения НЗМЖ была оценена в двух исследованиях, проведенных на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (Хасанова Л.Х., 2003; Канаев Д.М., 2006). Всего в исследованиях участвовали 428 пациенток репродуктивного возраста с разными формами доброкачественных диспластических процессов в молочных железах в сочетании с гиперпролиферативными процессами в матке (гиперплазия эндометрия, лейомиома матки, аденомиоз). Группы были сформированы по типу назначенного лечения. В работе 2003 года применяли прогестерон в лекарственных формах для кожного нанесения и приема внутрь, низкодозированные монофазные КОК, агонист ГнРГ эндоназально. В исследовании 2006 года использовали микродозированные монофазные КОК и агонисты дофамина, а также негормональный комплексный фитопрепарат. Оценка клинической эффективности назначенного лечения проводили по следующим критериям: субъективная оценка пациентки; осмотр и пальпация молочных желез с участием троих независимых экспертов; УЗИ, проведенное врачом, не имевшим информации о назначенном лечении; рентгеномаммографическое исследование, также проведенное специалистом, не имеющим информации о назначениях. Субъективные жалобы пациенток сравнивали до и после проведенного лечения.

По результатам обоих исследований, число пациенток с жалобами на масталгию через 3 мес от начала лечения уменьшилось в 2,5 раза, а через 6 мес – практически в 6 раз. При терапии прогестероном локального действия через 3 мес после начала лечения число пациенток, жаловавшихся на боль в молочной железе, уменьшилось в 32 раза; при терапии агонистом ГнРГ – в 22 раза, КОК и агонистом дофамина – в 4,09 раза, фитопрепаратами – в 3,4 раза, микродозированными КОК – в 1,8 раза, прогестероном для приема внутрь – в 1,5 раза, низкодозированными КОК – в 1,1 раза. Через 6 мес число пациенток, жаловавшихся на боль, уменьшилось на 100% при терапии прогестероном наочно, а также агонистом ГнРГ. При терапии КОК и агонистом дофамина число таких жалоб у пациенток уменьшилось в 45 раз, прогестероном для приема внутрь – в 4,8 раз, микродозированными КОК – в 4 раза, фитопрепаратами – в 2,4 раза, низкодозированными КОК – в 2,3 раза.

Рациональная врачебная тактика при сочетанных заболеваниях молочных желез и половых органов



* растительные антиэстрогены комплексного действия (Тазалоктм), препараты прутняка (Мастодинон®), индол-3-карбинол в сочетании с эпигаллокатехин-3-галлатом (Эпигалин), седативные средства, витамины

На выделения из сосков после 3 мес лечения жаловались в 2,4 раза меньше пациенток, через 6 мес – в 5,8 раза меньше. Эффективность консервативного лечения в отношении различных жалоб была идентичной. В частности, при терапии агонистом ГнРГ через 3 мес терапии количество жалоб на выделения из сосков снизилось на 100%, в 1,5 раза – при терапии прогестероном для кожного нанесения. Через 6 мес после начала лечения 100% эффективность показали агонист ГнРГ, КОК и агонист дофамина. Наиболее низкий показатель – снижение жалоб в 2 раза – показала терапия микродозированными КОК.

При сопоставлении воздействия различных видов консервативных методик терапии НЗМЖ наиболее эффективными оказались агонист ГнРГ, а также комплексная терапия КОК и агонистом дофамина. Фитотерапия в целом оказалась эффективной только как «терапия сопровождения», однако лучше купировала жалобы, чем КОК, поскольку хорошо снижала масталгию.

По результатам УЗИ молочных желез наиболее эффективными оказались варианты лечения агонистом ГнРГ и прогестероном для приема внутрь, несколько менее действенным оказался низкодозированный монофазный КОК. Рентгеномаммографическое обследование показало наибольшую эффективность комплексной схемы приема КОК и агониста дофамина.

При изучении частоты повторных оперативных вмешательств на молочной железе оказалось, что пунктирование

кист молочных желез из-з рецидива достоверно чаще проводили пациенткам из группы «исторического контроля», а также получавшим фитопрепарат. Однако при сравнении группы «исторического контроля» и фитотерапии в группе фитотерапии необходимость повторной секторальной резекции молочной железы была снижена в 7 раз.

Выбор тактики лечения

Выбор тактики лечения должен основываться на нескольких моментах: состоянии репродуктивной системы пациентки в целом, результатах гормональных исследований, объективных противопоказаниях к выбранному методу лечения, идиосинкразии к назначенному препарату или категорическом отказе пациентки от назначенного лечения (обычно это касается гормональных препаратов).

Данная публикация основана на материалах монографии: Молочные железы и гинекологические болезни/Под редакцией В.Е. Радзинского. – М., 2010. – 304 с.

ПРИРОДНЫЕ АНТИЭСТРОГЕНЫ

ТАЗАЛОК™ – «растительный антиэстроген» комплексного действия (регистрационное свидетельство № UA/8499/01/01, новый производитель – Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Германия).

Фитопрепарат Тазалок™ представляет собой настойку (1:10) смеси селективных фитомолекул™: корня лабазника шестилепесткового (0,28 г), свежего корня петрушки кучерявой (0,225 г), свежего корня сельдерея (0,17 г), травы подмаренника настоящего (0,135 г), травы ленка обыкновенного (0,11г) и цветков календулы (0,08 г). *Синергичное действие компонентов препарата обуславливают гормонкорректирующее, антипролиферативное, противовоспалительное, седативное и общеукрепляющее действие.*

Биологически активные молекулы (флавоноиды, терпеноиды и фитостеролы) в лабазнике, льянке, петрушке и сельдерее по своей структуре подобны эндогенному эстрогену, но не проявляют эстрогеноподобной активности, способны конкурентно связываться с рецепторами эстрогенов при избытке самих эстрогенов или рецепторов к ним в органах-мишенях и таким образом проявляют селективную антиэстрогенную активность. А, следовательно, Тазалок™ проявляет прогестеронмодулирующее действие, приводит к ритмической выработке и нормализации соотношения гонадотропных гормонов, способствует снижению уровня пролактина, устраняет дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном, нормализует вторую фазу менструального цикла. Растительные экстракты календулы, лабазника и подмаренника содержат салициловую кислоту, которая оказывает выраженное противовоспалительное действие, блокирует синтез простагландинов, уменьшает отек и болевой синдром в ткани молочной железы. Биологически активные молекулы календулы и подмаренника проявляют мягкое успокаивающее действие на ЦНС. Высокое содержание витаминов В₁, В₂, К, РР, С, ФК в петрушке и в корне сельдерея оказывают общеукрепляющее действие на организм женщины и повышают ее адаптационные возможности. Мочегонный эффект (лабазник, петрушка, сельдерей, подмаренник, льянка и календула) способствует уменьшению отека ткани молочной железы.

Фармакологические эффекты, свойственные препарату Тазалок™, позволяют применять его при масталгии и мастодинии как в режиме монотерапии, так и включать его в комплексную схему лечения мастопатии, сопровождающуюся мастодинией, особенно у пациенток с сочетанной дисгормональной патологией, включая гиперпластические процессы эндометрия.*

*Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко. Гормональные и негормональные аспекты дисгормональных заболеваний молочных желез. *Здоровье женщины* №7 (73). – 2012. – С.34-36.

Чтобы максимально снизить для пациентки риск рецидива при НЗМЖ и, возможно, даже предотвратить рак, необходимо учитывать важные моменты. В частности, недопустимо противопоставлять хирургическое и консервативное лечение НЗМЖ. При выборе метода консервативного лечения следует руководствоваться результатами гинекологического обследования пациентки, так как нюансы такой терапии напрямую зависят от сопутствующих гинекологических заболеваний. Для успешного лечения НЗМЖ обязательным является хирургическое лечение в объеме, соответствующем тяжести гиперпластических процессов в половых органах. Послеоперационное наблюдение за пациентками с пролиферативными формами локализованной мастопатии не должно ограничиваться какими-либо сроками, диспансеризацию следует проводить по инициативе врача с обязательным применением негормональных профилактических мероприятий.

ЭПИГАЛИН – натуральный онкопротектор с антиэстрогенной и антипролиферативной активностью (регистрационное свидетельство № 05.03.0.-03/8662 от 19.02.2013 г., ВНИ- Biohealth into GmbH, Германия).

Эпигалин содержит фитохимические компоненты, такие, как индол-3-карбинол (200 мг) и эпигаллоктехин-3-галлат (45 мг), биологическая активность которых проявляется в торможении патологических гиперпластических процессов в гормонозависимых органах и тканях женской репродуктивной системы. Эпигалин подавляет патологический рост и митоз клеток в органах и тканях женской репродуктивной системы, вызванных гормональными и другими стимулами, уменьшает развитие папилломатоза в аногенитальной области и степень дисплазии цервикального эпителия, вызванных вирусом папилломы человека.

Комбинированное применение индол-3-карбинола (общий фитохимический компонент крестоцветных овощей) и эпигаллоктехин-3-галлата (высокоактивный катехин зеленого чая) обеспечивает мультитаргетное воздействие на все патогенетические факторы онкогенеза в молочных железах, яичниках и матке:

- индол-3-карбинол (I3C) и его димер, образующийся *in vivo*, 3,3'-дииндоллилметан (DIM) отвечают за нормализацию метаболизма эстрогенов и, в частности, приводят к снижению уровня «проканцерогенного» метаболита эстрогенов – 16 α -гидроксиэстрона;
- блокада сигнальных путей, индуцированных ростовыми факторами и цитокинами;
- стимуляция избирательного апоптоза (программированной клеточной гибели) трансформированных клеток молочной железы, яичников и матки;
- эпигаллоктехин-3-галлат (EGCG) блокирует патологический неоангиогенез (патологический рост сосудов опухоли), а также угнетает процессы инвазии и метастазирования клеток.

Многочисленные исследования российских ученых, в том числе и плацебо-контролируемые*, показали высокую клиническую эффективность индол-3-карбинола (93–98%) в лечении пациенток с различными формами доброкачественных нераковых заболеваний молочных желез.

Исследования последних лет выявили, что фитохимические компоненты, которые входят в состав парафармацевтического препарата Эпигалин участвуют в процессах восстановления ДНК-репарации, воздействуя как на генетические, так и на эпигенетические aberrации трансформированных клеток-мишеней. Поэтому Эпигалин может рассматриваться не только как препарат терапии при дисгормональных изменениях в молочных железах (по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3–6 месяцев), но и для профилактики наследственных и sporadических форм рака молочной железы при наличии общеизвестных факторов риска (по 1 капсуле 1 раз в день в течение 3 месяцев каждый год).

* Киселев В.И., Сметник В.П. и др. Индолкарбинол (Индинол Форто) – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии // *Акушерство и гинекология*. 2013. – №7. – 56-62; Кулагина Н.В. Терапия фиброно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки // *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2010. – № 1. – С. 40–43 и т.д.