

# Возможности терапии мастодинии с применением микронизированного прогестерона

**В.Н. Прилепская, Т.Н. Бебенева**

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»

Минздравсоцразвития России, г. Москва

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 58–62

Молочная железа (МЖ) является органом половой системы женщины, развитие и функционирование которого находится в тесной взаимосвязи с состоянием ее репродуктивного здоровья в различные возрастные периоды. Множеством исследований, посвященных изучению проблемы заболеваемости МЖ, доказано, что она является органом-мишенью для многих гормонов и в первую очередь половых [5].

Боль в МЖ является одной из наиболее частых жалоб, с которой женщины обращаются к врачу, в подавляющем большинстве случаев – к гинекологу. Под мастодинией или масталгией подразумевают наличие боли в МЖ, которая может быть обусловлена множеством причин: воспалительным процессом, гормональным дисбалансом, приемом различных групп препаратов, в том числе гормональных контрацептивов (ГК), опухолью, межреберной невралгией и др.

Мастодирию подразделяют на циклическую и нециклическую.

*Нециклическая мастодиния*, не связанная с менструальным циклом (МЦ), может быть симптомом ряда заболеваний:

- склерозирующего аденоза – усиления пролиферации эпителия в терминальных протоках и дольках МЖ, что приводит к сдавлению нервных окончаний и воспринимается как боль;
- аденомы и фиброаденомы МЖ;
- реактивного склероза соединительной ткани МЖ;
- липосклероза;
- рака МЖ;
- синдрома Титце (воспаление реберно-хрящевых сочленений), остеохондроза, плече-лопаточного периартрита, межреберной невралгии.

*Циклическая мастодиния* связана с функционированием яичников и воздействием половых гормонов на МЖ. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, мастодиния может классифицироваться как самостоятельный диагноз при отсутствии объективных изменений в МЖ (шифр N64.4).

*Циклическая мастодиния* может проявляться:

- на фоне применения ГК;
- как симптом предменструального синдрома (ПМС);
- как самостоятельный симптом при отсутствии других проявлений ПМС (предменструальные нагрубание и боль);
- как симптом доброкачественной дисплазии МЖ (мастопатии).

## Циклическая мастодиния на фоне применения ГК

ГК являются самым распространенным средством предупреждения беременности. На сегодняшний день эти препараты назначают не только с контрацептивной, но также с профилактической и лечебной целью. Результаты исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о дополнительных эффектах ГК. Их применение снижает риск развития рака яичников и эндометрия, миомы матки, эндометриоза, воспалительных заболеваний органов малого таза, хронической тазовой боли, нарушения МЦ, железодефицитной анемии и ревматоидного артрита [19].

Несмотря на эффективность, доступность и удобство использования ГК, часть женщин, нуждающихся в их применении для контрацепции или терапии, прекращают прием этих препаратов из-за возникновения побочных действий.

Так, по данным одного из проспективных европейских исследований, значительное число женщин отказались от приема ГК уже через шесть месяцев применения [15, 16]. При этом среди причин отказа они называли изменение настроения, тошноту, прибавку массы тела, напряжение в МЖ, задержку жидкости. Возникновение побочных эффектов (увеличение массы тела и развитие отеков) при приеме ГК зачастую связано с задержкой натрия и воды в организме женщины.

Развитие болезненного циклического нагрубания МЖ, которое морфологически обусловлено межклеточным отеком, набуханием клеток, обструкцией протоков вследствие преобладания процессов секреции над процессами абсорбции, сдавлением нервных окончаний, наблюдается с частотой от 10% до 40% (в зависимости от состава препарата), чаще в первые месяцы – так называемый период адаптации [1, 2, 7].

Обратимые морфологические изменения в МЖ и связанная с ними «адаптационная» боль в первые несколько месяцев от начала приема ГК возникают из-за гормонального дисбаланса. Как известно, в период адаптации происходит изменение гормонального равновесия, которое вызывает гормональную перестройку МЖ. Последняя обусловлена влиянием компонентов, входящих в состав ГК. Современные гормональные препараты состоят из двух компонентов: эстрогенного и гестагенного. Эстрогенная составляющая современных ГК – этинилэстрадиол. В качестве гестагенного компонента чаще всего используют различные синтетические прогестины. В связи с этим считается, что клинические различия в переносимости, влиянии на метаболизм, частоте побочных явлений определяются гестагенным компонентом. В целом все синтетические гестагены более активны и менее селективны по сравнению с прогестероном. При этом рецепторный профиль синтетических гестагенов различен.

Например, гестоден и 3-кето-дезгестрел имеют более выраженное сродство к рецепторам прогестерона, андрогенов и глюкокортикоидов, но менее заметное – к рецепторам минералокортикоидов по сравнению с эндогенным прогестероном.

Таким образом, механизм возникновения симптомов мастодинии на фоне приема ГК многогранен, и в период адаптации она не является патологией. При этом субъективно боль в МЖ может быть достаточно выраженной, вызывать значительное беспокойство, физический и психологический дискомфорт, снижать качество жизни женщины и привести к отказу от приема гормональных препаратов, назначенных с целью лечения или контрацепции.

Одним из лекарственных средств, позволяющих снизить риск или предотвратить возникновение мастодинии на фоне приема ГК, является препарат Прожестожель, высокий клинический эффект применения которого отмечен в ряде научных публикаций. В частности, в клиническом исследовании на базе научно-поликлинического отделения ФГУ «Науч-

ный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» (Россия) наблюдали за пациентками, проходящими лечение Прожестожелем в течение 4 мес по поводу мастодинии, возникшей в результате приема ГК и ПМС. По окончании терапии пациентки отмечали исчезновение мастодинии. Уровень половых гормонов в крови у них оставался в пределах нормы, данные ультразвуковой и рентгенологической картины МЖ не изменились [13].

### Циклическая мастодиния как симптом ПМС

ПМС – сложный симптомокомплекс, характеризующийся разнообразными психопатологическими, вегетососудистыми и обменно-нейроэндокринными нарушениями, которые проявляются в лютеиновой фазе МЦ. Патогенез ПМС сложен и недостаточно изучен.

Частота ПМС колеблется от 25% до 75% в различных возрастных группах, однако, по данным некоторых авторов, те или иные предменструальные симптомы отмечают до 95% менструирующих женщин [6]. Среди пациенток с ПМС мастодиния наблюдается более чем в 60% случаев [1, 4].

Мастодиния как самостоятельный предменструальный симптом встречается приблизительно у 10% здоровых женщин и при незначительной степени выраженности не требует медикаментозной терапии. Этот симптом объясняют задержкой жидкости (отеком), сдавлением нервных окончаний, усиленной клеточной пролиферацией, действием вырабатываемых в увеличенных количествах биологически активных веществ (БАВ), в частности гистамина, серотонина, простагландинов и болевых аминов.

Непосредственно перед менструацией может отмечаться увеличение МЖ на 30-40% от исходных размеров, проявляющееся выраженными симптомами в виде ощущения распирания, увеличения объема желез, появления уплотнений, боли, иррадиирующей в плечо.

Если говорить о том, является ли циклическая мастодиния симптомом ПМС, то научные данные по этому вопросу разноречивы. Предполагается, что в основе патологического процесса лежат разного рода гормональные нарушения, характеризующиеся относительным повышением уровня эстрогенов при низком уровне прогестерона; изменения метаболизма эссенциальных жирных кислот, а также психоэмоциональный стресс. Тем не менее, роль недостаточности прогестерона в развитии мастодинии представляется наиболее достоверной. Циклические изменения в репродуктивной системе на протяжении МЦ отражаются на состоянии МЖ. В конце фолликулярной фазы эстрогены вместе с фолликулостимулирующим гормоном вызывают гиперплазию железистых долек, которая затем усиливается под действием прогестерона. Это проявляется предменструальным напряжением МЖ. **Прогестерон противодействует обусловленным эстрогенами разрастанию клеток эпителия МЖ и увеличению проницаемости капилляров, а также уменьшает интенсивность циклического отека соединительнотканной стромы МЖ.** Помимо этого, секреторные преобразования железистого компонента на фоне нарушенной секреции прогестерона сопровождаются задержкой жидкости и перерастяжением ткани МЖ, что приводит к формированию болевого синдрома.

Вероятно, таков же механизм формирования болевого синдрома и при приеме ГК, а также в пубертатный период, премепопаузе и во время беременности.

Одним из методов коррекции гормонального дисбаланса при ПМС, нарушениях МЦ и других патологических изменениях является применение гормональной терапии – эстрогенов и прогестинов. При этом использование как синтетических, так и натуральных аналогов женских половых гормонов, может привести к задержке жидкости в организме и также проявляться мастодинией.

### Циклическая мастодиния как симптом доброкачественной дисплазии МЖ (мастопатии)

Зачастую циклическая мастодиния является одним из первых и основных проявлений диффузной доброкачественной дисплазии МЖ и исчезает, когда заболевание принимает более выраженные формы (вплоть до перехода в узловую). Этиология и патогенез данного заболевания сложны и многообразны. В каждом случае требуется тщательное обследование пациентки и индивидуальная оценка патогенетической картины болезни, факторов риска, гормональных нарушений и возможностей терапии.

Обследование женщин с мастодинией включает:

- клиническое обследование (осмотр и пальпацию МЖ);
- маммографию у лиц старше 40 лет;
- УЗИ у пациенток до 40 лет и как дополнение к маммографии.

Обследование рекомендуется проводить в первой фазе МЦ после прекращения менструации, так как в норме для предменструального периода характерно некоторое нагрубание МЖ, затрудняющее обследование и интерпретацию данных.

### Профилактика возникновения и возможности терапии мастодинии

Лекарственный арсенал, которым пользуются врачи в терапии мастодинии, обширен. Кроме традиционных фармакологических препаратов, на сегодняшний день в него входят витамины, фитосборы, гомеопатические средства и гормональные препараты. Некоторые авторы рекомендуют начинать лечение с разработки и строгого соблюдения диеты. Считается, что кофеин, теобромин, теофиллин способствуют развитию фиброзной ткани и образованию жидкости в кистах МЖ. Поэтому рекомендуется ограничение или полный отказ от употребления таких продуктов, как кофе, чай, шоколад, какао, что может существенно уменьшить боль и чувство напряжения в МЖ. Так как утилизация эстрогенов происходит в печени, любые нарушения диеты, затрудняющие или ограничивающие нормальную функцию печени (богатая жиром пища, алкоголь, другие гепатотоксические вещества), со временем могут оказать влияние на клиренс эстрогенов в организме. В комплекс лечения мастодинии необходимо включать витамины, поскольку они усиливают терапевтическую активность действующих лекарственных средств, устраняют или ослабляют их побочные эффекты, стабилизируют деятельность периферической и центральной нервной системы, укрепляют иммунитет. При мастодинии наиболее часто применяются витамины группы А, В, Е.

Одним из перспективных гормональных средств является Прожестожель, применяемый во многих странах мира. Он выгодно отличается от большинства гормонсодержащих препаратов тем, что его лекарственное начало (прогестерон) доставляется в ткани-мишени путем аппликации. Благодаря этому в **тканях МЖ терапевтический уровень прогестерона достигается минимальным количеством лекарственного средства, не оказывающим влияния на профиль половых гормонов.** Отсутствие общего воздействия на организм является ценной особенностью этого препарата, исключающей развитие побочных эффектов, характерных для системной гормонотерапии.

Прожестожель содержит натуральный прогестерон в дозе 1 г на 100 г геля. В одной дозе аппликатора – 25 мг прогестерона. Преимуществом данного препарата является то, что его можно назначать как самостоятельно с целью лечения мастопатии, так и в сочетании с другими методами терапии, направленными на коррекцию различных гинеколо-

гических заболеваний. **Прожестожель – препарат для местного применения, который наносят на поверхность МЖ, за исключением ареолы и соска – является натуральным, эффективным и безопасным средством для лечения мастодинии.** Накожные аппликации позволяют повысить концентрацию натурального прогестерона в тканях МЖ, что приводит к коррекции дисбаланса между эстрогенами и прогестероном на уровне МЖ.

Данный препарат регулирует активность фермента 17-ОН-дегидрогеназы, которая инактивирует и метаболизирует эстрадиол. Воздействуя на эпителий и сосудистую сеть, Прожестожель **препятствует повышению проницаемости капилляров и снижает интенсивность циклического отека соединительнотканной стромы МЖ.** Кроме того, он не влияет на уровень прогестерона в плазме крови. Лечебный эффект достигается непосредственно в органе-мишени. При этом концентрация гормона в ткани в 10 раз выше, чем в системном кровотоке, что позволяет снизить дозу применяемого препарата по сравнению с пероральным путем введения. Прожестожель не взаимодействует с другими гормональными препаратами и может применяться в комбинации с другими видами медикаментозной терапии. Его назначают по 2,5 г геля на каждую МЖ 1 или 2 раза в день в непрерывном режиме или с 16-го по 25-й день МЦ в циклическом режиме в течение 3-6 мес. Исчезновение симптомов при применении препарата наблюдается уже через 1 мес, а положительная динамика при УЗИ – через 3-5 мес.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балтия Д., Серебный А. // Вестник. – 1999. – № 3. – С. 9–12.
2. Бурдина Л.М. // Тер. арх. – 1998. – № 10. – С. 37–41.
3. Ли Л.А., Мартынюк В.А., Соболев А.А. // Вопросы онкологии. – 1998. – № 4. – С. 7–10.
4. Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Ильин А.Б. и др. // Журнал акушерских и женских болезней. – 2000. – № 2. – С. 75–84.
5. Макаренко Н.П. // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 9. – С. 451–2.
6. Наумкина Н.Г. Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
7. Пинхосевич Е.Г., Бурдина Л.М., Горячева Л.А. // Маммология. – 1996. – С. 15-17.
8. Пономарева Н.А., Колосова Т.Л., Чумакова С.С. // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 3. – С. 49–50.
9. Прилепская В.Н., Тагиева В.В. // Акушерство и гинекология. – 1997. – С. 44–6.
10. Савельева И.С. // Гинекология. – 1999. – № 1. – С. 14–7.
11. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. 3-е издание. – 2008.
12. Сметник В.П. // Акушерство и гинекология. – 2000. – Т. 2, № 5. – С. 133–136.
13. Тихомиров А.Л., Кубник Д.М. // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 2. – С. 24–26.
14. Хасханова Л.Х., Пиддубный М.И., Гуриев Т.Д. // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 1. – С. 57–60.
15. Чумакова С.С., Наговицина О.В., Глухих А.П. // Маммология. – 1996. – № 3. – С. 41.
16. Швецова О. // Академия Безен. – 2010. – № 1. – С. 19–23.
17. Dixon M., Sainsbury R. Diseases of the breast, Churhcill Livingstone, London, 1998.
18. Dixon J.M. Br J Surg 83: 1996, 820–822.
19. Dupont W.D. N Engl J Med, 1994, 331: 10–15.
20. Cammutu P.M., Zentenne E., Poon T. // Arch. Surg. – 2000, Oct.: 13 (10): 1190–1193.
21. Coodwin P.J., Ennis M. et al. // J.Clin.Oncol. – 2002. – Jan J. 20 (1): 2–51.
22. Silva O.E., Zurrida S. Breast cancer: a practical guide. – Elsevier, 2000.
23. Schroede W. Lokaie Hormone-Terapie hilft moistens. Arzliche Praxis, 1984, 89: 2616–1619.
24. Gamkel R.D. Use of progesteron therapy // Am J Obstet Genecol. – 1986.

Противопоказания к применению Прожестожеля отсутствуют, за исключением индивидуальной непереносимости. Возможно, его применение у женщин с экстрагенитальной патологией.

Таким образом, **совершенно очевидно, что использование Прожестожеля, локально уменьшающего гормональный дисбаланс в тканях МЖ, значительно улучшает адаптацию к изменению гормонального фона и позволяет пациенткам следовать назначениям врача.**

Быстрота наступления обезболивающего эффекта была продемонстрирована в исследовании Р.Д. Гамкеля [24]. Так, при применении Прожестожеля у пациенток с мастодинией существенно снизилась интенсивность болевого синдрома уже на 2-3 день терапии.

Эффективность (в среднем выше 85% по сравнению с плацебо) и безопасность лечения мастодинии Прожестожелем подтверждены данными мета-анализа десяти исследований [23], т.е. более чем у 6 тыс. женщин, при отсутствии возникновения побочных действий.

Таким образом, **Прожестожель является эффективным средством для уменьшения и предотвращения симптомов нагрубания и болезненности МЖ при приеме ГК и ПМС. В первые 2-3 мес использования ГК рекомендовано одновременно наносить трансдермальный гель Прожестожель на область МЖ. Данная терапия показана пациенткам с целью снижения побочных действий на ткань МЖ и предотвращения отказа от приема ГК.**