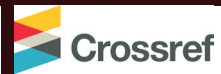


Scopus®



ISSN 2309-4117



9 772309 411702

№1(57), 2021

*Reproductive Endocrinology
Scientific and Practical Medical Journal*



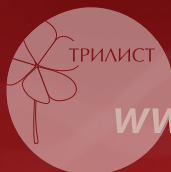
ЕР епродуктивна ендокринологія

Науково-практичний медичний журнал

Scopus, Crossref, DOAJ, Index Copernicus International, About Open Academic Journals Index (Google Scholar, WorldCat, DRIVER, BASE), China National Knowledge Infrastructure (CNKI.net), CiteFactor, Research Bible, JournalTOCs, Universal Impact Factor, Advanced Science Index, General Impact Factor, Eurasian Scientific Journal Index, IndianScience.in, Scientific Indexing Services, International Scientific Indexing (ISI), Open Journal Systems (OJS), eLIBRARY.ru (PIHC)

ДИFUЗНА НЕПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ:
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ.
ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ МАСТАЛГІЇ

О.С. ЗОТОВ



www.reproduct-endo.com

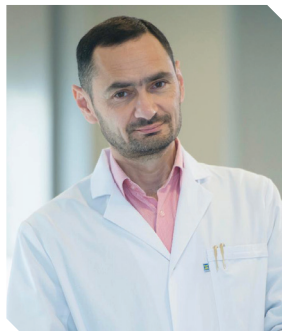
www.reproduct-endo.com.ua

Передплатний індекс - 60110



ДИFUЗНА НЕПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ. ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ МАСТАЛГІЇ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.48-53>



29 січня 2021 р. в Києві відбулася чергова науково-практична конференція з онлайн-трансляцією в межах проекту UkraineOncoGlobal. В рамках заходу **О.С. Зотов, к. мед. н., доцент кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця**, представив доповідь, присвячену діагностиці та лікуванню масталгії.

У 50–60-х роках минулого століття сформувалося вчення про фіброзно-кістозну мастопатію (ФКМ). У 1984 р. ВООЗ дала наступне визначення: мастопатія – це фіброзно-кістозна хвороба, що характеризується порушенням співвідношень епітеліального і сполучнотканинного компонентів, широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин молочної залози (МЗ). Цьому визначенню відповідала теорія патогенезу, згідно з якою відбувається розширення протоків МЗ, утворення мікрокіст, головним чином внаслідок продукції рідини апокринним метаплазованим епітелієм, причому деякі суміжні протоки з'єднуються разом і формують великі кісти. Таким чином, у ХХ столітті сформувалося ціле вчення про мастопатії.

Однак з плином часу накопичувалися дані, які ставили під сумнів існування мастопатії як окремої нозологічної форми, про що свідчили наступні факти:

1. Невизначена термінологія. Один і той самий стан описується багатьма термінами (ФКМ, синдром передменструального напруження, циклічна і нециклічна мастодія, дифузний фіброаденоматоз, масталгія, доброякісна дисплазія МЗ, дисгормональна дисплазія МЗ тощо).

2. Відсутність загально визнаної теорії патогенезу. Достовірні причини виникнення фіброзно-кістозних змін у МЗ на сьогодні не встановлені. В літературі згадується ряд чинників, які послужили «субстратом» для використання терміну «диспластичні дисгормональні захворювання МЗ» – зокрема, роль прогестерону й естрогену, пролактину, тиреоїдних гормонів. Зауважу, що наразі дисгормональна природа походження доброякісної непухлинної патології МЗ переконливо не доведена.

3. Відсутність ефективних методів лікування, перевірених в рамках доказової медицини. Проблема ФКМ полягає в тому, що це захворювання, яке не має смертності, не впливає на виникнення інвалідності, з невеликим ризиком виникнення раку, воно не має високої соціальної значимості. ФКМ знаходиться в тіні такого грізного і соціально небезпечного захворювання, як рак МЗ. Спроби «прив'язати» патогенез захворювання до дисгормональних змін виявилися невдалими. Це остудило дослідників, оскільки нічого концептуально нового ніхто не міг запропонувати, а старі підходи себе вичерпали.

4. Проблема нозологічної спроможності. Широка розповсюдженість фіброзно-кістозних змін МЗ серед жіночої популяції неминуче призвела до питання: чи хвороба це взагалі? У деяких пацієнток із різко вираженими фіброзними змінами в МЗ (підтверджених клінічними дослідженнями, променевими методами і навіть гістологічно) ніяких скарг немає. І навпаки – деякі пацієнтки з «нормальними», за даними досліджень, МЗ можуть втрачати працездатність через виражені прояви.

Таким чином, кореляція між морфологічними, клінічними і інструментальними методами діагностики і перебігом захворювання в безлічі випадків не спостерігається. Це підтверджується і даними досліджень: посмертне систематичне вивчення морфологічної картини «нормальних» МЗ у жінок, які померли від інших захворювань, свідчить про наявність фіброзно-кістозних змін у 50–100% випадків. А при дослідженні зразків тканини «нормальних» МЗ, виділених під час редуційної мамопластики, фіброзно-кістозні зміни виявлені в 73%.

Отже, термін «фіброзно-кістозна хвороба», при якому масталгія є найчастішим симптомом, є неспроможним через невідповідність цілісного поняття про хворобу. Світова медична спільнота зіткнулася з цією проблемою ще в 70–80 роки минулого століття. У США термін «фіброзно-кістозна хвороба» був виключений з ужитку в 1985 р. після консенсусної зустрічі, проведеної за ініціативи Онкологічного комітету Колегії американських патологів. Зустріч була ініційована страховими компаніями, вимушеними виплачувати високі страхові премії пацієнткам із ФКМ. Учасники погодилися, що в разі вживання терміну «ФКМ» асоційована з нею доброякісна епітеліальна проліферація повинна бути використана для оцінки індивідуального ризику розвитку раку. Таким чином, цей термін втратив специфічність і тому від нього слід відмовитися.

У 1998 р. P.L. Fitzgibbons et al. опублікували оновлену версію консенсусу, що включав категорії ризику на підставі патогістологічних проявів (наявна у відкритому доступі). У цій публікації автори пропонують використовувати термін «фіброзно-кістозні зміни» лише для станів, при яких має місце кістоутворення, частина з них – з апокринізацією епітелію, із супутнім фіброзом або без нього.

ПОНЯТТЯ ANDI

На заміну терміну ФКМ був запропонований термін ANDI (Aberrations in the Normal Development and Involution of the breast – відхилення нормального розвитку та інволюція МЗ), який коректно відповідає патогенезу без використання специфічних термінів, які вводять в оману, або особливостей

Контакти: Зотов Олександр Сергійович
НМУ ім. О.О. Богомольця, кафедра онкології
01601, Київ, бул. Шевченка, 13
Тел.: +38 (044) 450 82 32; email: zotov.phd@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0730-9575; Scopus Author ID: 7006610130

гістологічної картини біоптатів окремих індивідуумів. Провідні керівництва з менеджменту доброякісних захворювань МЗ тепер використовують саме цей термін. Проте в нашій країні, на жаль, навчальна і методична література продовжує використовувати застарілу термінологію.

Існує кілька класифікацій відхилення нормального розвитку та інволюції МЗ. Найбільш обґрунтована з них – патогенетична класифікація, згідно з якою МЗ – фізіологічно динамічна структура, в якій циклічні зміни накладаються на зміни, що виникають під час розвитку та інволюції залози протягом життя жінки. Клінічні і патологічні прояви варіюють від майже норми до вираженої патології. Такі стани можуть бути діагностовані приблизно у 30% жінок. У цій класифікації постулюється, що тільки зміни, які мають клініко-морфологічні паралелі, наприклад, макрокісти, можуть розглядатися як захворювання, а такі терміни як «фіброаденоматоз», «фіброзно-кістозна хвороба» тільки вводять в оману, оскільки під ними мається на увазі, що ці гістологічні явища є патологічними і корелюють із клінічними проявами.

Принципи та основи класифікації ANDI

• Більшість доброякісних змін пов'язані з нормальними процесами в періоді життя жінки. В усьому спектрі змін вони варіюють від норми до відхилень, і лише іноді це патологічний стан.

• Критерієм відмінності норми від патології повинна бути прагматичність: чи турбує даний стан пацієнтку, чи порушує якість її життя, чи може бути діагностований неінвазивними методами, чи є ефективне лікування? Якщо відповіді на ці питання заперечні, то такий пацієнтці невірно ставити діагноз захворювання МЗ.

Класифікація ANDI охоплює всі аспекти: симптоматику, гістологічні прояви, фізіологію (табл. 1).

МАСТАЛГІЯ

Яким же чином діяти лікарю, коли до нього звернулася жінка з факторами ризику або патологією МЗ? Допомогою в прийнятті формалізованих рішень може бути використання алгоритмічних блоксхем. Останні, крім загального алгоритму маршрутизації, містять типові клінічні

ситуації: «Утворення МЗ, що пальпується», «Утворення МЗ, що не пальпується», «Синдром патологічної секреції із сосків», «Біль у МЗ», «Кісти МЗ» тощо. На схемах 1 і 2 представлені приклади алгоритмів дій для лікаря «першого контакту» з такими пацієнтками.

Існують наступні типи масталгії, які вимагають медичного втручання (табл. 2):

- циклічна (коли дискомфорт і біль у МЗ чітко корелює з менструальним циклом);
- нециклічна (відсутній зв'язок із менструальним циклом, зазвичай біль асоціюється з анатомічними змінами, наслідками травм і операцій);
- екстрамаммарна (обумовлена болем в серці, невралгією, проблемами з грудною кліткою тощо).

Крім того, масталгію можуть викликати лікарські засоби – серцеві глікозиди,

метилдопа, спіронолактон та інші діуретики, оральні контрацептиви, препарати замісної гормонотерапії, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, деякі антипсихотичні засоби, кетоконазол і метронідазол, а також інші препарати. Тому при спілкуванні з пацієнткою слід з'ясувати лікарський анамнез.

Лікування масталгії

Однозначно говорити про дисгормональну природу циклічної масталгії не можна, тому що вона не доведена – результати досліджень з цього питання кардинально протилежні. Тому немає і єдиного підходу до лікування даного стану.

Серед нехірургічних способів лікування циклічної масталгії однорідні докази отримані на користь антиго-

Таблиця 1. Класифікація ANDI

Віковий період	Норма	Розлад	Хвороба
Ранній репродуктивний період (15–25 років)	Розвиток часточок	Фіброаденома	Гігантська фіброаденома
	Розвиток стромы	Підліткова гіпертрофія	Макромастія
Пізній репродуктивний період (25–35 років)	Анатомічно правильний сосок	Інверсія (втягнення) соска	Субареолярний абсцес Фістула протока
	Циклічні зміни	Циклічна масталгія Ущільнення тканини	Масталгія, що зумовлює непрацездатність
	Епітеліальна гіпертрофія при вагітності	Кров'янисті виділення із соска	
Інволюція (35–55 років)	Часточкова інволюція	Макрокісти Склерозивні зміни	
	Протокова інволюція		
	Дилатація протоків	Ектазія протоків	Перидуктальний мастит
	Склероз	Ретракція соска	
	Епітеліальна метаплазія	Епітеліальна гіперплазія	Епітеліальна гіперплазія з атипією

Таблиця 2. Диференціальна діагностика циклічної й нециклічної масталгії

Критерії	Циклічна масталгія	Нециклічна масталгія
Середній вік	35 років	45 років
Характеристики	• то посилюється, то слабшає • не завжди двостороння	Хронічна одностороння
Чітке розташування в залозі	Відсутня	Є тригерні зони
Локалізація	Верхній, зовнішній квадранти	• внутрішні квадранти • перiareолярна зона
Тип болю	Тяжкість	Пекучий, смикаючий
Можливі етіологічні фактори	• дисгормональні • психоневротичні • дієтичні	• невстановлені • ектазія проток • новоутворення • післяопераційні • з ірадіацією

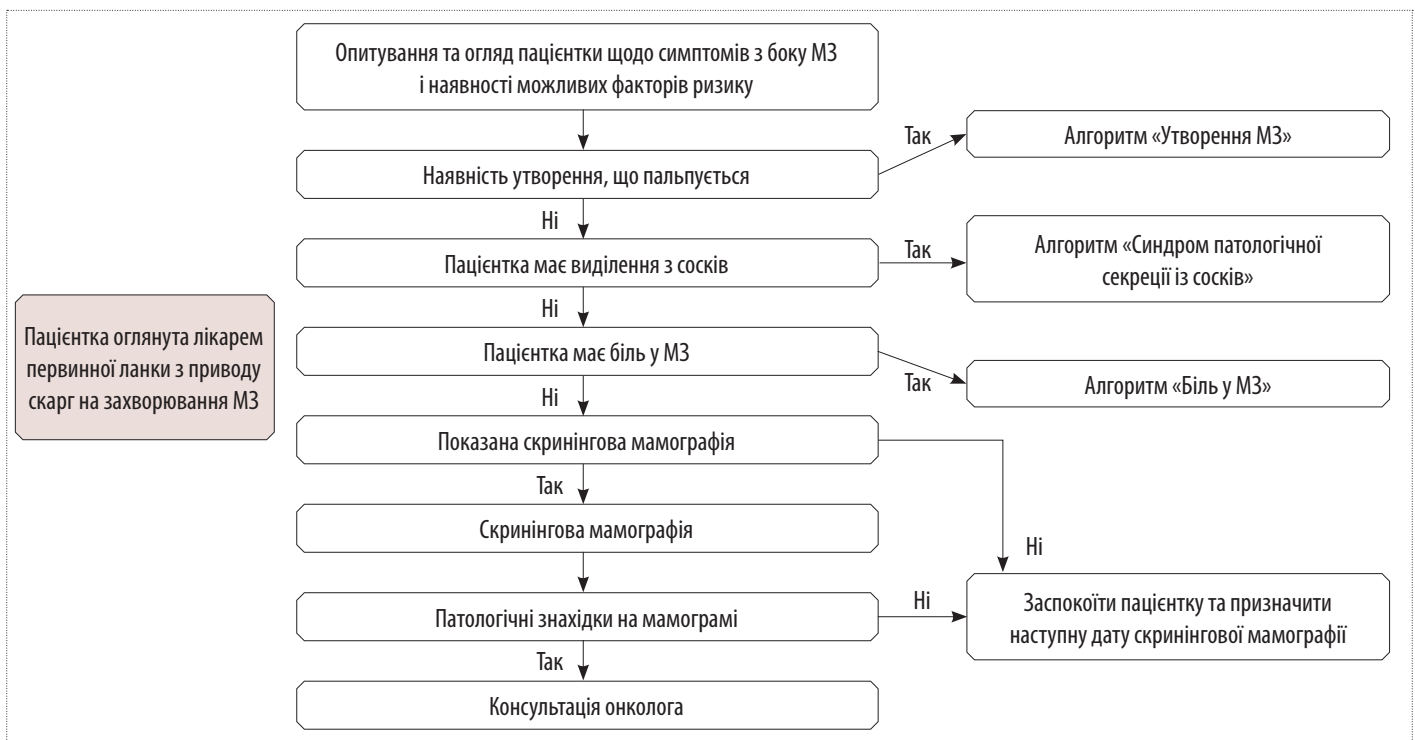


Схема 1. Алгоритм маршрутизації пацієнток із симптомами або підозрою на захворювання МЗ

надотропінів, агоністів допаміну, селективних модуляторів естрогенових рецепторів, агоністів гонадотропних рилізінг-гормонів.

На підставі Кокранівського огляду всіх робіт, присвячених масталгії, методи її лікування були розділені на:

- безперечно ефективні (позитивні результати двох і більше рандомізованих контрольованих досліджень (РКД));
- імовірно ефективні (одне РКД з позитивними результатами, інші можуть бути негативними);
- безперечно неефективні (РКД з негативними результатами);
- недостатньо вивчені (одне РКД з будь-яким результатом).

Всі перераховані вище засоби викликають менше клінічних позитивних ефектів при нециклічній мастопатії в порівнянні з циклічною. При цьому в дуже невеликій кількості досліджень був суворий відбір пацієнток.

Низка досліджень достовірно свідчить про ефективність застосування даназолу, тамоксифену і бромокриптину, але не існує РКД, які порівнюють ефективність цих засобів. Аналоги (агоністи) гонадотропних рилізінг-гормонів використовуються для зниження рівнів лютеїнізуючого і фолікулоstimулюючого гормонів, а, отже, естрадіолу, і викликають фармакологічну менопаузу. Тому цю терапію слід проводити тільки пацієнткам із вираженим больовим синдромом, який не усувається іншими засобами.

Також у згаданому Кокранівському огляді встановлено наступне:

- Можливо ефективними є препарати йоду і вагінальні свічки з прогестероном.
- Немає доказів, що свідчать на користь обмеження вживання кофеїну з метою поліпшення фізичного стану, мамографічних або гістологічних показників.
- Вітамін Е виявився абсолютно неефективним.

- Незначні дослідження вітамінів B_1 і B_6 не показали їхніх переваг у порівнянні з плацебо, що не дозволяє застосовувати їх у рутинній практиці.

- Лінолева кислота у формі масла вечірньої примули показала ефективність у двох рандомізованих дослідженнях, але не в третьому, найбільшому. Роль такого лікування на сьогодні залишається нез'ясованою.

- Медроксипрогестерону капронат і препарати прогестерону вивчені недостатньо.

- Нестероїдні протизапальні засоби (в т. ч. парацетамол) використовуються жінками для полегшення симптомів масталгії, однак проспективних РКД щодо користі їх застосування немає.

- Інші терапевтичні впливи в РКД не вивчалися, але видаються корисними, виходячи з фізіологічних принципів (наприклад, ретельний підбір бюстгальтера при птозованих МЗ в обсерваційних дослідженнях показав свою ефективність).

У зв'язку з появою на ринку значної кількості лікарських засобів і переважно біологічно активних харчових добавок, дійовою речовиною яких є компоненти прутняку звичайного (*Vitex agnus castus*, VAC), ми поставили собі за мету з'ясувати доказову базу доцільності їх застосування. Зауважимо, що гомеопатичні або ж «антигомтоксичні» препарати тощо до уваги ми не брали.

Ефективність рослинних лікарських засобів, в т. ч. і на основі прутняку, безпосередньо залежить від якості вихідної рослинної сировини, способу екстракції і технології виробництва.

Щоб отримати препарат з максимальною фармакологічною ефективністю, був виведений Agnuzell® – унікальний спеціально культивованій різновид прутняку звичайного з максимальним вмістом флавоноїду кастичину, що використовується у виробництві препарату Ze 440 (комерційна

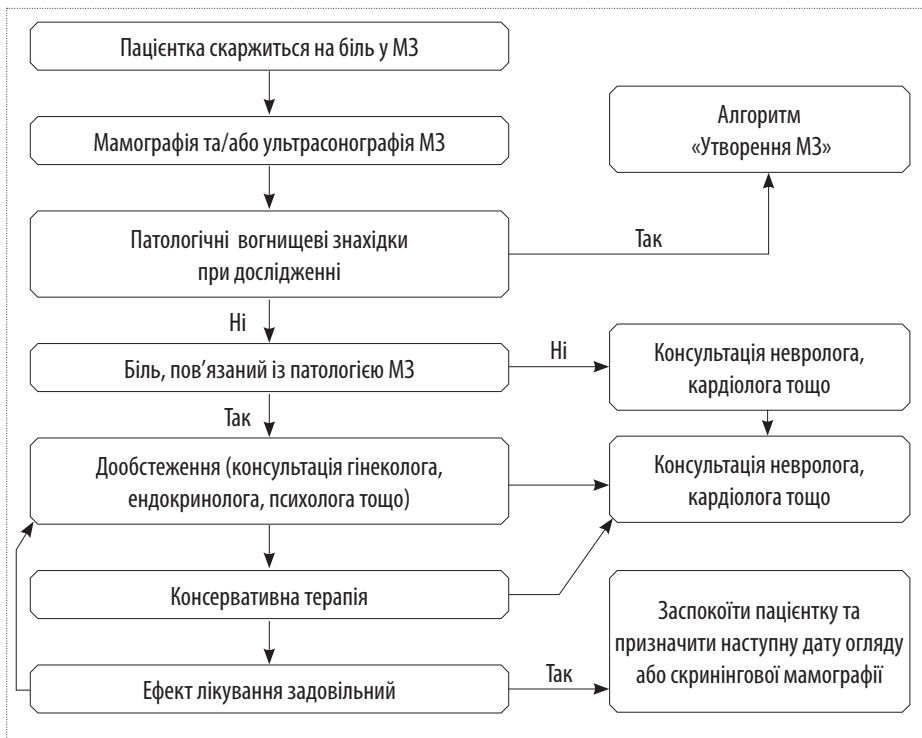


Схема 2. Алгоритм «Біль у МЗ»

назва – Префемін). Європейське медичне агентство (European Medicines Agency, EMA) визнало даний екстракт VAS, отриманий екстракцією етанолом 60%, єдиним екстрактом зі статусом

«широке медичне застосування» для лікування передменструального синдрому (ПМС).

Препарат Префемін виробництва британської компанії Атаха LTD –

один із небагатьох засобів, який пройшов доклінічні і клінічні випробування в рамках доказової медицини (табл. 3). Префемін добре досліджений, його ефективність і безпека, а також задовільна переносимість при тривалому прийомі доведені в європейських клінічних дослідженнях ступеня доказовості А (подвійні сліпі рандомізовані плацебо-контрольовані випробування).

Зокрема, 3-місячне подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження за участю 162 жінок 18–45 років із ПМС показало дозозалежну ефективність і безпеку Ze 440 у жінок із ПМС (R. Schellenberg et al., Phytomedicine, 2012). При цьому дозування 20 мг (Префемін) мало найкращу ефективність у зниженні загального індексу шести основних симптомів: дратівливість, перепади настрою, дисфорія, головний біль, здуття живота, дискомфорт і біль в МЗ. Дозування 20 і 30 мг Ze 440 показали достовірну перевагу над плацебо, при цьому дозування 30 мг не мало переваг перед дозуванням 20 мг, а дозування 8 мг було недостатньо ефективним.

Таблиця 3. Дослідження Ze 440 (Префемін)

Автор	Ціль дослідження	Метод	Результати	Публікація
Клінічні дослідження				
Schellenberg, R. та ін.	Дозозалежна ефективність і безпека прутняку звичайного (Ze 440) у жінок із ПМС	Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження	Ефективний в пом'якшенні симптомів ПМС при дозуванні 20 мг/доба	Phytomedicine 19 (2012): 1325–31
Schellenberg, R. та ін.	Ефективність і переносимість прутняку звичайного (Ze 440) у жінок із ПМС	Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження	Значна перевага активного лікування, хороша переносимість	British Medical Journal 322 (2001): 134–7
Berger, D. та ін.	Ефективність прутняку звичайного (Ze 440) у жінок із ПМС	Проспективне відкрите мультицентрове дослідження	Ефективний у пом'якшенні симптомів ПМС	Arch Gynecol Obstet 264 (2000): 150–3
Обсерваційні дослідження				
Falch, B.S. та ін.	Ефективність прутняку звичайного (Ze 440) у жінок із ПМС	Проспективне відкрите мультицентрове дослідження	Ефективний в пом'якшенні симптомів ПМС	Phytotherapie 3 (2003): 22–9
Eltbogen, R. та ін.	Ефективність екстракту прутняку звичайного (Ze 440) в зменшенні порушень менструального циклу	Неінтервенційне обсерваційне дослідження	Достовірно зменшує порушення менструального циклу і симптоми, пов'язані з кровотечею	Journal fur Gynakologische Endokrinologie 25.2 (2015): 10–15
Дослідження <i>in vitro</i>				
Meier, R. та ін.	Фармакологічна активність прутняку звичайного (Ze 440) <i>in vitro</i>	Радіолігандне пов'язане дослідження, метод суперфузії	Результати демонструють допамінергічний ефект і додаткову дію через опіюїдні рецептори	Phytomedicine 7.5 (2000): 373–81

ФІЗІОЛОГІЯ ТА ПАТОЛОГІЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Систематичний аналіз і мета-аналіз 14 РКД з лікування ПМС препаратами VAS (13 досліджень порівнювали лікування з плацебо, харчовими добавками, рослинними препаратами) показав, що загальний ефект VAS при ПМС досить значний (-1,21; 95% довірчий інтервал від -1.53 до -0.88) (S. Verkaik et al., 2016).

Систематичний огляд та мета-аналіз ефективності препаратів VAS у лікуванні циклічної масталгії (Soo Liang Ooi et al., 2020), який включив 25 досліджень (17 РКД і 8 нерандомізованих випробувань), показав, що VAS був ефективний у зменшенні інтенсивності болю і зниженні підвищеного рівня пролактину в сироватці у пацієнок репродуктивного віку (18–45 років) з циклічною масталгією з ПМС або без нього. Типова доза становила 20–40 мг/доба при тривалості лікування 3 міс. При цьому 7 випробувань продемонстрували, що VAS є альтернативою фармакотерапії циклічної масталгії, включаючи агоністи дофаміну, нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і гормональні контрацептиви. VAS був безпечним і асоціювався лише з легкими і оборотними побічними ефектами.

Систематичний огляд клінічних досліджень застосування екстрактів VAS при репродуктивних розладах у жінок (van Die, 2013) показав наступне: незважаючи на деякі методологічні обмеження, результати РКД свідчать про переваги екстрактів VAS при лікуванні ПМС, передменструального дисфоричного розладу і латентної гіперпролактинемії.

В Японії в 2019 р. було проведено дослідження з метою оцінки якості 11 засобів на основі екстракту прутняку звичайного, що продаються в цій країні (1 лікарський препарат і 10 біологічно активних добавок), з використанням методу ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія), кількісного визначення хімічних маркерних з'єднань і тесту на дезінтеграцію. В результаті ВЕРХ-профіль лікарського засобу (стандартизований екстракт VAS Ze 440, Префемін) був аналогічний еталонному стандарту сухого екстракту плодів *Vitex agnus castus*, отриманого з Європейського директорату з якості лікарських засобів (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM), в той час як профілі деяких харчових добавок показали велику мінливість, таку як різні пропорції піків або відсутність піків.

Систематичний огляд побічних ефектів VAS (C. Daniele et al., 2005) свідчить, що найчастішими побічними ефектами є нудота, головний біль, шлунково-кишкові розлади, порушення менструального циклу, вугрі, свербіж і еритематозний висип. Про лікарські взаємодії не повідомлялось; слід уникати використання VAS під час вагітності або годування груддю. Теоретично VAS може також впливати на ефект дофамінергічних антагоністів. Автори огляду роблять наступний висновок: наявні дані свідчать, що VAS є безпечним лікарським засобом рослинного походження, хоча для оцінки його безпеки необхідні подальші ретельні дослідження.

Чи увійшли результати зазначених вище досліджень VAS у світові клінічні керівництва? У Міждисциплінарному консен-

сусі Швейцарії щодо ведення пацієнок із передменструальними розладами (2017) зазначено, що в першій лінії терапії передменструальних розладів найбільш значущі докази ефективності виявлено для прутняку звичайного (у дозі 20 мг/доба) поряд із кальцієм і когнітивно-поведінковою терапією. Загальний показник відповіді на лікування VAS (Префемін) у пацієнок із передменструальними розладами становив 52–81%, а рекомендована тривалість лікування – не менше 3 місяців¹.

ВИСНОВКИ

1. Термін «мастопатія» віджив своє. Цю «хворобу» можна діагностувати в будь-якої жінки і більш-менш успішно її лікувати.

2. Доцільно приєднатися до думки зарубіжних колег і перейти до використання раціоналістичного терміну і класифікації ANDI – «відхилення розвитку та інволюції МЗ».

3. Лікувати, таким чином, буде необхідно дуже обмежений контингент пацієнок.

4. Велика частина «традиційних» засобів (БАДи, мазі, фітоестрогени, комбіновані оральні контрацептиви тощо) не перевірена в рамках доказової медицини, а їх призначення по суті – це призначення плацебо.

5. Мастопатія – паразитичний медичний мем; адекватне ставлення до цієї проблеми наближає нас до якісної медичної практики, позбавляючи лікарів зайвої малопродуктивної роботи, а пацієнок – зайвих тривог і матеріальних витрат.

6. Терапевтичного втручання вимагає саме циклічна масталгія, яка в більшості випадків визначається за класифікацією ANDI як «розлад».

7. Препарати прутняку звичайного здатні зменшувати біль і дискомфорт у пацієнок із циклічною масталгією, і їх ефекти можна порівняти з впливом бромкриптину і каберголіну.

8. З урахуванням безпеки та задовільної переносимості препарати прутняку можуть бути розглянуті як терапія першої лінії при циклічній масталгії.

9. Префемін як засіб з високим дозуванням екстракту прутняку (порівняно з іншими препаратами прутняку, доступними в Україні) і наявною доказовою базою можна розглядати як препарат вибору для пацієнок із циклічною масталгією, насамперед як компонента ПМС.

Терапевтичні показання до використання препарату Префемін:

1. ПМС, включаючи:

- емоційні симптоми (дратівливість, перепади настрою);
- фізичні симптоми (напруга в МЗ, головний біль, метеоризм);
- циклічну масталгію;
- важку форму ПМС (передменструальний дисфоричний синдром) з домінуванням психологічних симптомів.

2. Порушення менструального циклу:

- порушення тривалості циклу (полі-/олігоменорея);
- порушення типу циклу (гіпер-/гіпоменорея, мено-/метрорагія);
- дис-/аменорея. □

¹ Див. журнал «Репродуктивна ендокринологія», №4 (48), 2019, С. 26.

ДИФУЗНА НЕПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ. ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ МАСТАЛГІЇ

О.С. Зотов, к. мед. н., доцент кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

В XX столітті сформувалася ціла вчення про мастопатії. Однак з часом накопичувалися дані, які ставили під сумнів існування мастопатії як окремої нозологічної форми, оскільки термін «фіброзно-кістозна хвороба», при якому масталгія є найчастішим симптомом, не відповідає цілісному поняттю про хворобу. Цю «хворобу» можна діагностувати у будь-якої жінки і більш-менш успішно її лікувати. У США цей термін був виключений з ужитку ще в 1985 р. На заміну був запропонований термін ANDI (Aberrations in the Normal Development and Involution of the breast – відхилення нормального розвитку та інволюція МЗ), який коректно відповідає патогенезу даного стану. Провідні керівництва з менеджменту доброякісних захворювань молочної залози тепер використовують саме цей термін. Відтак лікування є необхідним лише для дуже обмеженого контингенту пацієнток. Терапевтичного втручання вимагає саме циклічна масталгія, яка у більшості випадків класифікується за класифікацією ANDI як «розлад». Існують наступні типи масталгії, які вимагають медичного втручання: циклічна, нециклічна, екстрамамарна. Серед нехірургічних способів лікування циклічної масталгії однорідні докази отримані на користь антигонадотропінів, агоністів допаміну, селективних модуляторів естрогенових рецепторів, агоністів гонадотропних релізинг-гормонів. Низкою численних досліджень доведено, що препарати прутняка звичайного здатні зменшувати біль і дискомфорт у пацієнток із циклічною масталгією, і їх ефекти можна порівняти зі впливом бромкриптину і каберголіну. Європейське медичне агентство визнало екстракт *Vitex agnus castus*, отриманий екстракцією етанолом 60% (препарат Префемін), єдиним екстрактом прутняка зі статусом «широке медичне застосування» для лікування передменструального синдрому. Препарат Префемін добре досліджений, його ефективність і безпека, а також задовільна переносимість при тривалому прийомі доведені в європейських клінічних дослідженнях ступеня доказовості А. Тому Префемін, засіб із високим дозуванням екстракту прутняка, можна розглядати як препарат вибору для пацієнток із циклічною масталгією, насамперед як компонента передменструального синдрому.

Ключові слова: мастопатія, фіброзно-кістозна хвороба, масталгія, циклічна масталгія, передменструальний синдром, ANDI, *Vitex agnus castus*, Префемін.

DIFFUSIVE NON-TUMORAL PATHOLOGY OF THE BREAST: CURRENT STATE OF THE PROBLEM. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MASTALGIA

O.S. Zotov, PhD, associate professor, Oncology Department, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

In the twentieth century, a whole teaching of mastopathy was formed. However, over time, accumulated data have questioned the existence of mastopathy as a separate nosological form, because the term “fibrocystic disease” while mastalgia is the most common symptom does not correspond to a holistic concept of the disease. This “disease” can be diagnosed in any woman and more or less successfully treated. In the United States, this term was obsolete in 1985. Instead, the term ANDI (Aberrations in the Normal Development and Involution of the breast) was proposed, which correctly corresponds to the pathogenesis. Leading guidelines on management of benign diseases of the breast now use this term. Therefore, treatment is necessary only for a very limited number of patients. Cyclic mastalgia is required therapeutic intervention, which in most cases is classified as a “disorder” according to the ANDI classification.

There are the following types of mastalgia that require medical intervention: cyclic, non-cyclic, extramammary. Homogeneous evidence has been obtained in favor of antigonadotropins, dopamine agonists, selective estrogen receptor modulators, gonadotropic releasing hormone agonists among non-surgical methods of treatment of cyclic mastalgia.

A number of numerous studies have shown that *Vitex agnus castus* can reduce pain and discomfort in patients with cyclic mastalgia and its effects can be compared with the effects of bromocriptine and cabergoline. The European Medicines Agency has recognized *Vitex agnus castus* extract, obtained by extraction with ethanol 60% (Prefemin), as the only extract with the status of “widespread medical use” for the treatment of premenstrual syndrome. Prefemin is well studied, its efficacy and safety, as well as satisfactory long-term tolerability have been proven in European clinical trials evidenced A. Therefore, Prefemin as a preparation with a high dosage of *Vitex agnus castus* extract can be considered as the drug of choice for premenstrual syndrome.

Keywords: mastopathy, fibrocystic disease, mastalgia, cyclic mastalgia, premenstrual syndrome, ANDI, *Vitex agnus castus*, Prefemin.

ДИФУЗНАЯ НЕОПУХОЛЕВАЯ ПАТОЛОГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МАСТАЛГИИ

А.С. Зотов, к. мед. н., доцент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

В XX веке сформировалось целое учение о мастопатии. Однако со временем накапливались данные, которые ставили под сомнение существование мастопатии как отдельной нозологической формы, поскольку термин «фиброзно-кистозная болезнь», при котором масталгия является наиболее частым симптомом, не соответствует целостному понятию о болезни. Эту «болезнь» можно диагностировать у любой женщины и более или менее успешно лечить. В США данный термин был исключен из употребления еще в 1985 г. На замену был предложен термин ANDI (Aberrations in the Normal Development and Involution of the breast – отклонение нормального развития и инволюция МЗ), который корректно отвечает патогенезу данного состояния. Ведущие руководства по менеджменту доброкачественных заболеваний молочных желез теперь используют именно этот термин. Поэтому лечение необходимо только для очень ограниченного контингента пациенток. Терапевтического вмешательства требует именно циклическая масталгия, которая в большинстве случаев классифицируется по классификации ANDI как «расстройство».

Существуют следующие типы масталгии, которые требуют медицинского вмешательства: циклическая, нециклическая, экстрамамарная. Среди нехирургических способов лечения циклической масталгии однородные доказательства получены в пользу антигонадотропинов, агонистов допаміна, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, агонистов гонадотропных релізинг-гормонов.

Рядом многочисленных исследований доказано, что препараты прутняка обыкновенного способны уменьшать боль и дискомфорт у пациенток с циклической масталгией, и их эффекты можно сравнить с влиянием бромкриптина и каберголина. Европейское медицинское агентство признало экстракт *Vitex agnus castus*, полученный экстракцией этанолом 60% (препарат Префемин), единственным экстрактом прутняка со статусом «широкое медицинское применение» для лечения предменструального синдрома. Препарат Префемин хорошо исследован, его эффективность и безопасность, а также удовлетворительная переносимость при длительном приеме доказаны в европейских клинических исследованиях степени доказательности А. Поэтому Префемин как средство с высокой дозировкой экстракта прутняка можно рассматривать в качестве препарата выбора для пациенток с циклической масталгией, прежде всего как компонента предменструального синдрома.

Ключевые слова: мастопатия, фиброзно-кистозная болезнь, масталгия, циклическая масталгия, предменструальный синдром, ANDI, *Vitex agnus castus*, Префемин.



Негормональна терапія

Сімідона



Негормональна терапія клімактеричного синдрому

- Безпечна альтернатива МГТ*^{2,4,5}
- Вазомоторні, психоемоційні та вегетативні порушення¹⁻³
- Індивідуальний підбір дози^{2,3}
- Сприяє збереженню метаболічних показників⁶

Склад: 6,5 мг/13 мг нативного екстракту кореневищ Циміцифу-ги (42,25/84,5 мг сухої речовини)

Спосіб застосування: 1 таб. один раз на день впродовж мінімум 6 тижнів. Рекомендоване довгострокове використання

cimidona-amaxa.com

¹ Інструкція по застосуванню Сімідона. ² Shellenberg R et al. (2013) Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evidence-based complementary and alternative medicine Epub 2012 Dec 23. ³ Lopatka et al. (2007) Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopausaler Beschwerden— Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimifemin® unguis. Medizin für die Frau. Journal for Menopause 02/2007. ⁴ Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism. 16(5):214–221. ⁵ Garita-Hernandez M (2007) The growth inhibitory activity of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent pathways. Planta medica. 72(4):317–323. ⁶ Monocentric retrospective cohort study (CIMBOLIC), Stute P., Ost L., Bütikofer L., Bern, 2009–2016. P.П. № UA / 14671/01/01 від 25.09.2015 р. P.П. № UA / 14581/01/01 та UA / 14582/01/01 від 20.08.2015 р. * Менопаузально гормональна терапія

Префемін



Негормональна терапія порушень менструальної функції

- Рекомендований в якості першої лінії терапії⁷
- Зниження продукування пролактину¹
- При порушеннях менструального циклу^{1,6}
- При мастодинії та масталгії^{1,2-5}
- При дисфункціональних кровотечах⁶
- При передменструальному синдромі²⁻⁵

Склад: 20 мг нативного екстракту Прутьняка звичайного (180 мг сухої речовини)

Спосіб застосування: 1 таб. один раз на день, мінімальний курс лікування 3 місяці

prefemin-amaxa.com

¹ Інструкція по застосуванню Префемін. ² Schellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 322(7279):134–137. ³ Shellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of Vitex agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 19(14):1325–31. ⁴ Falch B S et al. (2003) Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS). Eine Therapiebeobachtung mit dem Vitex agnus-castus-Extrakt Ze 440. Schweizerische Medizinische Zeitschrift für Phytotherapie 3(2). ⁵ Berger D (2000) Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 264:150–153. ⁶ Eltbogen R (2015) Vitex agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities. Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 25 (2): 10–15. ⁷ Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland // P. Stute, C. Bodmer, U. Ehler, R. Eltbogen, A. Ging, I. Streuli & M. von Wolff. Gynecological Endocrinology 33 (2017). P.П. № UA / 14671/01/01 від 25.09.2015 р.

