

# Исследование эффективности препарата ДОСТИНЕКС (каберголин) у женщин с парлоделрезистентной формой гиперпролактинемии

Л. И. Бондаренко

## Резюме

В статье представлены результаты лечения парлоделрезистентных форм гиперпролактинемии препаратом ДОСТИНЕКС (каберголин) компании «Pharmacia & Upjohn». Десять пациенток на протяжении 3–10 месяцев получали 3–7 таблеток парлодела в сутки. На фоне лечения отмечались значительные побочные эффекты (головокружение, тошнота, рвота, боли в желудке) и слабая эффективность (сохранялись галакторея, нарушения менструального цикла). В течение 12 недель мы назначали ДОСТИНЕКС в дозах 3–6 таблеток в неделю с контролем пролактина, динамики клинических проявлений заболевания (галакторея, нарушение менструального цикла), переносимости препарата 1 раз в три недели. Констатирована высокая эффективность ДОСТИНЕКСА на фоне минимальных побочных реакций: у всех больных прекратилась лактация, восстановились регулярные менструальные циклы, у одной больной наступила желанная беременность.

**Актуальность исследования.** Патологическое повышение уровня пролактина в крови — гиперпролактинемия — является одним из основных маркеров дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы женщины и связано с ослабляющим влиянием дофамина на пролактинсекретирующие структуры (лактотрофы) гипофиза. Это приводит к их персистирующей гиперплазии с последующим формированием микро- и макроаденом гипофиза, продуцирующих все большее количество пролактина.

Патологическая гиперпролактинемия составляет, по различным данным, 0,5–4% всей гинекологической патологии; у трети больных в анамнезе наблюдалось 1 и более родов. Заболевание может быть следствием умственного или физического стресса, гипотиреоза, синдрома поликистоза яичников, тяжелой недостаточности функции печени и почек, фармакотерапии такими препаратами, как церукал, верапамил, нейролептики, большие дозы эстрогенов, миакальцик, ранитидин и др.

Клинически патологическая гиперпролактинемия у 80% больных проявляется нарушением менструального цикла (чаще отмечается аменорея, реже — задержки менструаций на фоне ановуляции), у 90% — галактореей, гипоплазией матки и атрофией слизистой влагалища. У длительно не леченных женщин наблюдается снижение плотности костной ткани с последующим развитием остеопороза. У 20–35% женщин с патологической гиперпролактинемией обнаруживаются пролактиномы.

Традиционными препаратами для лечения гиперпролактинемии в течение последних 20 лет являются агонисты дофаминовых рецепторов. Заслуженно признанными, эффективными в отношении нормализации уровня пролактина, уменьшения величины опухоли и восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы являются алкалоиды спорыньи (парлодел, бромкриптин). Дозы препаратов зависят от выраженности гиперпролактинемии, постепенно снижаются под контролем уровня пролактина в крови, с последующим длительным (иногда годами) приемом минимальной поддерживающей дозы. На фоне

лечения у больных восстанавливаются овуляторные циклы, прекращается галакторея, улучшается общее самочувствие, претерпевают обратное развитие пролактиномы.

У большинства пациенток на фоне приема больших доз (3–7 таблеток в день) наблюдаются такие побочные эффекты, как слабость, головокружение, головные боли, боли в эпигастрии, диспептические расстройства, ортостатическая гипотензия. Учитывая необходимость длительного приема препарата (недели, месяцы, годы) и сопутствующие побочные эффекты, значительно снижается качество жизни женщины, что во многих случаях вынуждает снижать дозу, уменьшая при этом эффективность лечения. Кроме того, существует так называемая парлоделрезистентная форма гиперпролактинемии, когда при назначении даже больших доз традиционных препаратов отмечается снижение пролактина в плазме крови, однако нормализации его уровня не происходит. В таких случаях пациентки вынуждены получать 3–7 таблеток Парлодела или бромкриптина в день на протяжении длительного времени без клинического эффекта, причем выраженность таких побочных реакций, как боль в желудке, тошнота и головокружение на фоне гипотонии, с увеличением длительности приема препаратов не уменьшается.

Большим достижением в лечении гиперпролактинемии явился новый препарат компании «Фармация и Апджон» ДОСТИНЕКС (каберголин), характеризующийся высокой избирательностью, мощным и значительно более длительным дофаминергическим эффектом на фоне минимальных побочных реакций.

**Целью нашего исследования** явилось изучение эффективности и переносимости больших доз препарата ДОСТИНЕКС в лечении парлоделрезистентной формы гиперпролактинемии.

## Материалы и методы исследования

На протяжении 12 недель было обследовано 10 женщин в возрасте 17–34 лет с парлоделрезистентной формой гиперпролактинемии, которые на протяжении последних 4–9 месяцев получали парлодел в дозе 4–7 таблеток в день. Больные регулярно проходили гинекологическое исследование, обследование молочных желез, консультацию нейрохирурга, окулиста. В 6 случаях обнаружены пролактиномы гипофиза, нейрохирургом рекомендовано консервативное лечение.

Контроль уровня пролактина производился 1 раз в 3 недели в одной лаборатории. На протяжении 12 недель больные измеряли базальную температуру.

Перевод на ДОСТИНЕКС производился после парлодела без перерыва. Доза ДОСТИНЕКСА подбиралась по следующей схеме: количество таблеток Парлодела в день соответствовало количеству таблеток ДОСТИНЕКСА в неделю.

Учитывалось изменение клинической картины (наличие или отсутствие менструаций, галакторея, двухфазность цикла), динамика уровня пролактина на фоне лечения, наличие и выраженность побочных явлений (слабость, головокружение, головные боли, ортостатическая гипотензия, боли в эпигастрии).

## Результаты и их обсуждение

На фоне лечения Парлоделом у 6 пациенток отмечалась аменорея, у 3 — задержки менструаций до 2 недель и более, у 1 больной цикл составил 26 дней на фоне ановуляции, галакторея отмечалась у всех больных.

Слабость и головокружение отмечали все пациентки, тошнота встречалась у 9 больных, периодическая рвота — у 3 больных, коллапсы и боли в эпигастрии — у 2 больных.

Уровни пролактина перед началом лечения Парлоделом составили 60,0–200,2 нг/мл, на протяжении последних 6 месяцев перед приемом ДОСТИНЕКСА они колебались в пределах 28,3–103,7 нг/мл (при норме менее 25 нг/мл).

После перевода больных на ДОСТИНЕКС по соответствующей схеме (количество таблеток Парлодела/день = количество таблеток ДОСТИНЕКСА/1 неделю), в течение последующих 3-х недель у 4 из 6 больных с аменореей восстановились менструации, у 7 пациенток прекратилась лактация (рис. 1).

Через 6 недель после начала приема ДОСТИНЕКСА у всех пациенток прекратилась лактация и восстановились менструации. По данным базальной температуры двухфазный менструальный цикл отмечался у 5 из 10 обследованных.

К 9-й неделе терапии ДОСТИНЕКСОМ у всех пациенток отмечались регулярные менструальные выделения, отсутствовала лактация, у 8 регистрировался двухфазный менструальный цикл. У одной больной на 12 неделе лечения обнаружена беременность в сроке 4–5 недель.

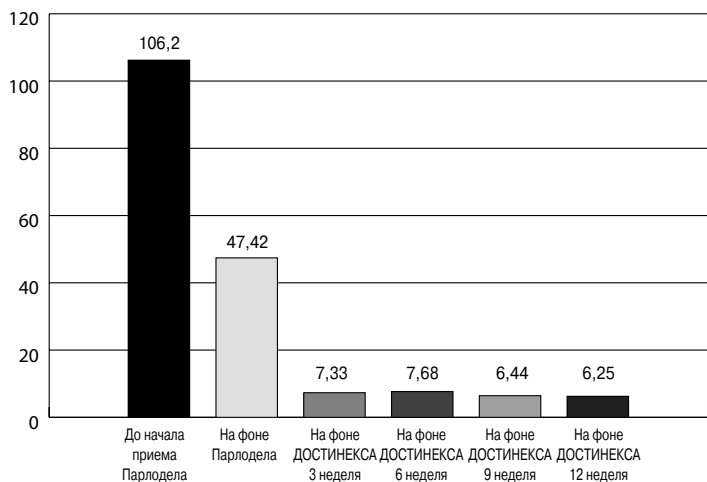


Рис. 1. Средние показатели уровней пролактина у женщин с резистентной гиперпролактинемией в зависимости от проводимой терапии

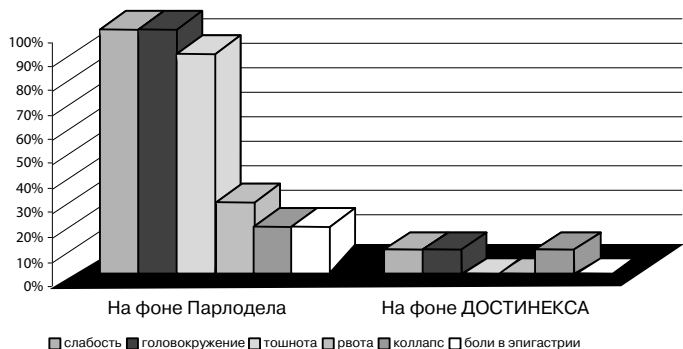


Рис. 2. Частота встречаемости побочных реакций на фоне Парлодела и Достинекса у женщин с резистентной гиперпролактинемией.

Уровень пролактина к концу 3-й недели исследования был ниже 7,2 нг/мл у 8 больных на фоне 3–4 таблеток/неделю и оставался таковым при снижении дозировки до 1–2 таблеток/неделю на протяжении последующих 6-ти недель лечения. Начиная с 10-й недели лечения, поддерживающая доза ДОСТИНЕКСА у 6 больных составила 0,5 таблетки/неделю.

У двух пациенток уровень пролактина на 3-й неделе лечения составил 15,0 нг/мл и 23,7 нг/мл на фоне 4 и 6 таблеток/неделю соответственно, к 6 неделе — 13,0 и 17,0 нг/мл на фоне 3 и 4 таблеток, к 9-й неделе — 12,8 и 9,0 нг/мл на фоне 2 таблеток/неделю, к 12-й неделе лечения — 13,0 и 7,8 нг/мл на фоне 1 таблетки ДОСТИНЕКСА в неделю.

На фоне лечения ДОСТИНЕКСОМ лишь у одной больной отмечались слабость и головокружение на протяжении трех недель (больная получала 6 таблеток/неделю), у этой же больной однократно развился коллапс. Остальные пациентки отметили хорошую и очень хорошую переносимость препарата.

Таким образом, ДОСТИНЕКС обладает высокой активностью при лечении парлоделрезистентной гиперпролактинемии и ее осложнений (аменорея, бесплодие, галакторея). Препарат снижает уровни пролактина у женщин, для которых не эффективны другие препараты — агонисты дофаминовых рецепторов, позволяет быстро перейти на поддерживающие дозы. ДОСТИНЕКС отлично переносится, практически не вызывает побочных эффектов даже в начале терапии, когда необходимо назначать дозы, превышающие обычно рекомендуемые дозировки в лечении нерезистентных форм гиперпролактинемий. Учитывая мощный дофаминергический эффект Достинекса, необходимость приема больших доз (6 таблеток в неделю), на фоне которых отмечаются все побочные эффекты, сокращается до 1–2 недель (в отличие от нескольких месяцев при приеме Парлодела). Доза 3 таблетки в неделю ДОСТИНЕКСА вызвала только у одной больной легкое головокружение, которое прошло уже ко второй неделе приема препарата.

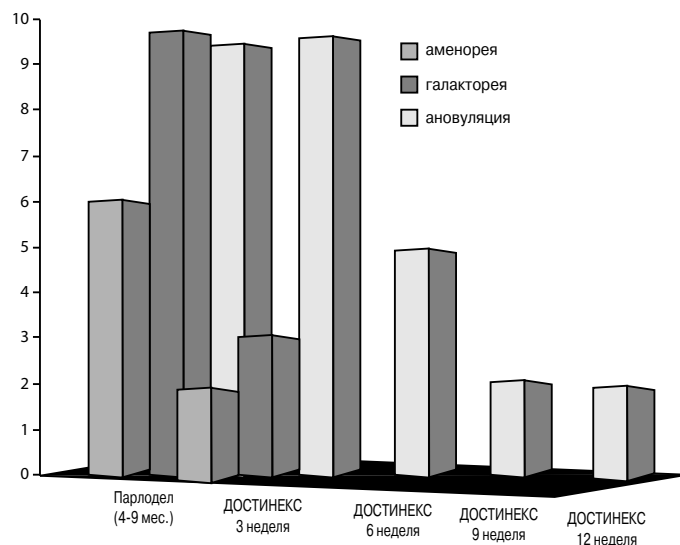


Рис. 3. Динамика основных клинических эффектов под влиянием Парлодела и ДОСТИНЕКСА у женщин с резистентной гиперпролактинемией.

Краткосрочность исследования (12 недель) не позволила нам оценить изменение объема пролактином. Однако, по данным некоторых авторов [9, 11], ДОСТИНЕКС выявил высокую эффективность в отношении пролактинсекретирующих аденом гипофиза. У таких больных (n = 63) ДОСТИНЕКС уменьшал размеры опухоли более чем в два раза от первоначальных в 75% случаев [12].

Достинекс может использоваться для лечения гиперпролактинемии у мужчин, предотвращения послеродовой лактации у женщин (две таблетки — 1 мг — однократно) или для подавления послеродовой лактации (по 1 таблетке 0,5 мг 2 раза в день два дня).

## Выводы

1. ДОСТИНЕКС — мощный агонист дофаминергических систем, который может за короткий срок (3–12 недель) подавить парлоделрезистентную гиперпролактинемия, восстановить овуляторный менструальный цикл, прекратить патологическую лактацию.
2. Высокая эффективность ДОСТИНЕКСА сочетается с минимальными побочными эффектами, которые наблюдаются в первую и вторую недели приема препарата на фоне приема супервысоких доз препарата (6 таблеток в неделю).
3. Учитывая выработанное нами соотношение доз: количество таблеток парлодела в день соответствует количеству таблеток ДОСТИНЕКСА в неделю, а также высокую эффективность препарата, которая обеспечивает укорочение сроков приема высоких доз ДОСТИНЕКСА и более активное снижение лечебных доз препарата, общая стоимость лечения ДОСТИНЕКСОМ оказывается ниже общей стоимости лечения парлоделом.

## Литература

1. Эффективность и переносимость длительной терапии каберголином гиперпролактинемических заболеваний: открытое неконтролируемое многоцентровое исследование. Webster J et al, *Clin Endocr* 1993; 39, 323-329.
2. Сравнение каберголина и бромкриптина при лечении гиперпролактинемической аменореи. Webster J et al., *New Engl J of Med* 1331: 904-909, 1994.
3. Исход беременности после лечения эрголиновым производным каберголином. Robert E et al. *Reprod Toxicol* 1996 Vol. 10 #4, 333-337.
4. Методические разработки «Гиперпролактинемия у женщин и мужчин»./ Под редакцией проф. Маровой Е.И.
5. Способность каберголина и бромкриптина подавлять лактацию после кесарева сечения. Giorgio G et al. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1991; 31: 93-96.
6. Strolin-Benedetti. *Eur J Pharmacol* 187(3): 399-408, 1990.
7. Pontiroli. *Br J Clin Pharmacol* 23(4): 433-438, 1987.
8. Ferrari. *J Clin Endocrinol Metab* 63(4): 941-945, 1986.
9. Scanlon et al. In press on NEJM.
10. Ciccarelletal. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 725-728, 1989.
11. European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition. *Br Med J* 302:1367-1371, 1991.

### Efficiency of Dostinex (cabergolin) for treatment of woman with parlodel-resistant form of hyperprolactinemia

Bondarenko L. I.

#### The Summary

The results of the treatment parlodel-resistant form of hyperprolactinemia by Dostinex (cabergolin) "Pharmacia & Upjohn" company are present. 10 patients are submitted during 3–10 months received 3–7 tablets of parlodel per day. On a background of treatment the significant by-effects and weak efficiency. During 12 weeks we nominated Dostinex in doses 3–6 tablets per one week with the control of prolactin, dynamics of clinical effects and side effects one time per three weeks. The high efficiency and the safety of Dostinex is ascertained: at all of the patients has stopped of lactation, were restored regular menstruation, at one the patient desired pregnancy has come.