



ДОСТИНЕКС®

оригінальний каберголін



- ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ*
- ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ, ВКЛЮЧАЮЧИ АМЕНОРЕЮ, ОЛІГОМЕНОРЕЮ, АНОВУЛЯЦІЮ, ГАЛАКТОРЕЮ
- ОРИГІНАЛЬНИЙ КАБЕРГОЛІН З БІЛЬШ НІЖ 11-РІЧНИМ ДОСВІДОМ УСПІШНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В УКРАЇНІ**

ДОСТИНЕКС (каберголін) таблетки по 0,5 мг; 2 або 8 таблеток у скляному флаконі.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування: Інгібування фізіологічної післяпологової лактації одразу після пологів або для пригнічення лактації, що встановилася, у таких випадках: після пологів, якщо мати вирішила не годувати дитину груддю або коли годування груддю протипоказано матері чи дитині з медичних причин; після народження мертвого плода або абортів. Лікування гіперпролактинемічних станів – порушень, пов'язаних з гіперпролактинемією, у т. ч. аменореї, олігоменореї, ановуляції та галактореї. Лікування пацієнтів з пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза (мікро- та макропролактиноми), ідіопатичною гіперпролактинемією або із синдромом «порожнього» турецького сідла з супутньою гіперпролактинемією – основними патологічними станами, що зумовлюють вищезгадані клінічні прояви. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до каберголіну, до будь-яких допоміжних речовин препарату або будь-яких алкалоїдів ріжків. Неконтрольована гіпертензія. Наявність в анамнезі фіброзних захворювань легенів, перикарда та заочеревинного простору. **Для довготривалого лікування:** ознаки ураження клапанів серця, що визначаються за допомогою ехокардіографії до початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»). **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована стартова доза – 0,5 мг 1 раз/тиждень або 1/2 таблетки по 0,5 мг 2 рази/тиждень (наприклад, у понеділок та четвер). Підвищувати тижневу дозу слід поступово, бажано – на 0,5 мг/тиждень щомісяця до досягнення оптимальної терапевтичної ефективності. Зазвичай терапевтична доза – 1 мг/тиждень і може коливатися в діапазоні 0,25 мг – 2 мг/тиждень. Для лікування пацієнтів з гіперпролактинемією Достинекс застосовували в дозах до 4,5 мг/тиждень. Максимальна доза препарату не має перевищувати 3 мг/добу. Якщо призначена доза >1 мг/тиждень, рекомендується ділити тижневу дозу на декілька прийомів. **Побічні ефекти:** Загалом, дозозалежні. Найчастіші: безсимптомне зниження артеріального тиску, постуральна

артеріальна гіпертензія, запаморочення/вертиго, нудота, головний біль, сонливість, біль у животі/диспепсія/гастрити, відчуття серцебиття, ураження клапанів серця та споріднені розлади, астения/стомлюваність, запори, блювання, припливи, біль у молочних залозах, депресія, порушення сну. **Особливості застосування:** Достинекс треба застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Рейно, з тяжкою печінковою недостатністю (Child-Pugh клас C), пептичною виразкою або шлунково-кишковими кровотечами, або з серйозними, особливо психічними, захворюваннями в анамнезі. При тривалому прийомі препарату необхідне регулярне спостереження у гінеколога, а також моніторинг розвитку захворювань клапанів серця або фіброзу. Перед початком лікування Достинексом гіперпролактинемії слід провести діагностику стану гіпофіза. До початку застосування Достинексу слід виключити наявність вагітності, а після закінчення – запобігати її виникненню протягом щонайменше 1 місяця, лактацію під час застосування препарату слід припинити. Необхідно утримуватися від керування автомобілем або роботи, що потребує підвищеної уваги. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Тривала супутня терапія з іншими алкалоїдами ріжків, супутня терапія з антагоністами дофамінових рецепторів, макролідними антибіотиками не рекомендується. **Фармакологічні властивості:** Каберголін – дофамінергічне похідне ріжків із сильним і тривалим пролактинзнижувальним ефектом. **Категорія відпуску:** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/5194/01/01 від 23.01.2014, Наказ МОЗ України № 1267 від 22.11.2016. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні, 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizon Park» Тел. (044) 391-60-50.



Література:

*- С. Ю. Калиниченко. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии.

Практическая медицина. Москва 2010. - 90с.

**- реєстраційне посвідчення на лікарський засіб Достинекс, таблетки 0,5 мг №3708 від 27.08.2004

WUKDOS0215026



Гиперпролактинемия: патогенетически обоснованный подход к медикаментозной терапии

Продолжая обзор самых интересных докладов, представленных на Пленуме Ассоциации акушеров-гинекологов Украины и научно-практической конференции с международным участием «Акушерство, гинекология и репродуктология: образование, клиника, наука» (г. Одесса, 21-22 сентября 2017 г.), рассмотрим ключевые аспекты в прогнозировании эффективности лечения гиперпролактинемического гипогонадизма.

Этой теме было посвящено выступление доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета Татьяны Алексеевны Ермоленко.



— В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, первым исследованием, проводимым у женщины с нарушением репродуктивной функции (после исключения мужского фактора бесплодия), должно быть определение концентрации пролактина.

Пролактин (ПРЛ) — это полипептидный гормон, секретируемый преимущественно лактотрофными клетками передней доли гипофиза, располагающимися в его заднелатеральной области; имеет молекулярную массу 23 кДа, содержит 199 аминокислотных остатков. ПРЛ участвует более чем в 80 биологических процессов в организме, что значительно больше, чем все гипофизарные гормоны вместе взятые. ПЛР идентифицирован как отдельный гормон человека только в 1970 г. (Г.А. Мельниченко и соавт., 2007; С.Ю. Калинин, 2010).

Секреция ПРЛ происходит в лактотрофных клетках аденогипофиза, составляющих 20-25% гипофизарных клеток, а также в плаценте, эндометрии (в лютеиновой фазе) и миометрии, шишковидной железе, Т-лимфоцитах, эпителиальных клетках тонкого кишечника и раковых клетках в случае онкологической патологии легких или почек.

Как правило, уровень ПРЛ в сыворотке крови не имеет устойчивых показателей и характеризуется постоянными колебаниями на протяжении суток. Так, наименьшее его содержание в сыворотке крови отмечается утром, между 8 и 12 часами, на протяжении дня уровень ПРЛ возрастает и максимальных значений достигает ночью, во время сна.

Отдельно следует отметить роль ПРЛ в углеводном и жировом обмене. Так, этот гормон участвует в регуляции активности ферментов и транспортных факторов в жировой ткани, является модулятором строения и массы тела. Зачастую на первый взгляд беспричинное, быстрое увеличение массы тела и развитие ожирения ассоциированы именно с высоким уровнем ПРЛ. Кроме того, ПРЛ повышает активность β-клеток поджелудочной железы, приводя к снижению толерантности к глюкозе и развитию инсулинорезистентности.

Повышение уровня ПРЛ — гиперпролактинемия (ГПРЛ) — это приспособительная реакция на стресс, причиной которого могут быть различные патологические процессы в репродуктивной и эндокринной системах, приводящие к метаболическим и гормональным нарушениям (S.S. Yen, R.V. Jaffe, 1999). При этом в роли основных причин развития ГПРЛ выступают не только патологические факторы, но также и фармакологические (прием определенных препаратов) и/или физиологические. К примеру, высокий уровень ПРЛ может наблюдаться не только во время сна, как говорилось ранее, но и во время полового акта (у женщин), приема пищи (богатой белками), в результате физической нагрузки, на фоне стресса или состояния гипогликемии, а также в поздней фолликулярной и лютеиновой фазах менструального цикла, в период беременности (в 7-10 раз) и в первые 3-4 недели после родов. Кроме того, известно, что уровень ПРЛ повышается и в период кормления грудью.

Наряду с физиологически обусловленным повышением уровня ПРЛ у женщин также следует учитывать возможность наличия патологической ГПРЛ, которая встречается в 10-35% случаев и характеризуется стабильным повышением концентрации ПРЛ в сыворотке крови при отсутствии беременности или послеродовой лактации. При этом у каждой 4-й пациентки с патологической ГПРЛ диагностируется аденома гипофиза — пролактинома.

Метаболические эффекты, ассоциированные с наличием ГПРЛ, нельзя сбрасывать со счетов, поскольку их влияние распространяется практически на все органы и системы женского организма:

- снижается плотность костей, непосредственно и опосредованно подавляется стероидогенез в яичниках;
- повышается активность β-клеток поджелудочной железы, приводя к снижению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности;
- снижается синтез половых стероидсвязывающих глобулинов посредством влияния на рецепторы ПРЛ в печени;
- происходит задержка воды из-за воздействия на ПРЛ-зависимые рецепторы в почках, потенцируется эффект антидиуретического гормона, альдостерона;

- повышается синтез андрогенов в надпочечных железах;
- угнетается функция щитовидной железы, стимулируется секреция кальцитонина;
- подавляется влияние гонадотропинов на стероидогенез и уменьшается чувствительность к ним яичников вследствие конкурентного связывания ПРЛ с рецепторами этих гормонов.

У женщин одним из наиболее серьезных осложнений, возникающих на фоне ГПРЛ, является гипофункция яичников — уникальный «женский» фактор риска развития патологии костной и сердечно-сосудистой систем. У женщин репродуктивного возраста с ГПРЛ повышенная секреция ПРЛ и гипогонадизм выступают в роли ключевых факторов риска развития остеопенического синдрома.

Синдром ГПРЛ всегда ассоциирован не только с повышенным уровнем ПРЛ: в 95% случаев также выявляют аменорею и другие нарушения цикла, в 85% — гипоплазию половых органов, в 25% — аденому гипофиза, а в 99% — бесплодие.

Основными признаками ГПРЛ являются аменорея с галактореей. При этом аменорея отмечается на фоне выраженной эстрогенной недостаточности в сочетании с гиперплазией молочных желез, а также регистрируется незначительное расширение турецкого седла. Возможно внезапное прекращение менструаций у женщин молодого возраста, ранее имевших нормальный цикл. В случае непродолжительной аменореи при ГПРЛ может отмечаться резко выраженная гипоплазия матки, эстрогенная недостаточность и слабая пигментация ареолы при достаточном развитии молочных желез. Менструальный цикл у женщин с достаточным развитием молочных желез может быть удлинен с наличием признаков гипоплазии матки.

Алгоритм диагностики ГПРЛ предусматривает поэтапность действий. В первую очередь следует определить уровень ПРЛ в сыворотке крови (J.A. King et al., 2006). После выявления повышенного уровня нужно исключить медикаментозные и анамнестические факторы и, если причина не была установлена, необходимо повторить анализ уровня ПРЛ и провести тест на концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ). Повышенный уровень ТТГ при этом указывает на нормальную функцию щитовидной железы, в то время как высокий ПРЛ и нормальные показатели ТТГ обуславливают необходимость дополнительного проведения магнитно-резонансной или компьютерной томографии. В случае если магнитно-резонансная или компьютерная томография (КТ) не позволили выявить органическую патологию, следующим этапом должно быть определение уровня лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Лечение при ГПРЛ должно быть направлено на нормализацию уровня ПРЛ и менструального цикла, восстановление фертильности, замедление роста аденомы, устранение психо-вегетативных, эндокринно-обменных и эмоционально-личностных нарушений.

Наиболее целесообразным подходом при ГПРЛ является медикаментозная терапия с назначением ПРЛ-ингибирующих лекарственных средств, в частности препаратов группы антагонистов дофамина. ПРЛ-снижающая активность лекарственных средств данной группы не одинакова, в частности в отношении длительности эффекта. Как показано в исследовании Г.А. Мельниченко (2007), в котором сравнивались три разных представителя группы антагонистов дофамина, каберголин характеризуется продолжительностью терапевтического эффекта более 7 дней, в то время как бромкриптин и хинаголид — только 9 и 24 ч соответственно.

Эффективность применения каберголина была оценена в нашем исследовании, выполненном на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета. Целями этого исследования являлись оптимизация ранней диагностики и обоснование системы лечебно-профилактических мероприятий для коррекции структурно-функциональных изменений, выявленных методом КТ, которые обусловлены ГПРЛ, с учетом патогенетических особенностей заболевания.

Под нашим наблюдением находились 98 женщин репродуктивного возраста, из них 78 — пациентки с диагнозом функциональной ГПРЛ (основная группа), 20 — здоровые женщины (контрольная группа).

Всем участницам основной группы для лечения ГПРЛ был назначен каберголин. После нормализации уровня ПРЛ

пациентки прошли курс комплексной антирезорбтивной и заместительной гормональной терапии по схеме: 17β-эстрадиол в дозе 2 мг, дидрогестерон — 10 мг, а также препараты кальция — 1000 мг и витамина D — 400 МЕ ежедневно.

По результатам обследования пациенток с ГПРЛ в начале исследования нами было определено 4 типа секреции гонадотропных гормонов (ГГ) по уровням ЛГ, ФСГ: 1-й — уровни ЛГ и ФСГ снижены; 2-й — уровень ЛГ повышен, а ФСГ ниже базального; 3-й — уровень ЛГ снижен, а ФСГ — повышен; 4-й — уровни ЛГ и ФСГ высокие.

У всех участниц контрольной группы отмечен правильный ритм менструального цикла, содержание в крови ПРЛ, ФСГ, эстрогенов соответствовало репродуктивному периоду. Выявление 4 типов секреции ГГ при ГПРЛ свидетельствует о наличии патогенетических особенностей данной патологии.

Определена также прямая зависимость между степенью снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и длительностью аменореи. Следовательно, отсутствие своевременной патогенетически обоснованной терапии в ранние сроки возникновения эстрогендефицита при ГПРЛ приведет к более выраженному снижению МПКТ с последующим повышением риска переломов. Состояние МПКТ оценивали путем определения уровня С-терминального телопептида (СТх) — маркера резорбции костной ткани.

При 1-м типе секреции ГГ содержание СТх было повышено у 42% обследованных, что свидетельствовало об ускоренной потере МПКТ. При этом у 18% из этих женщин выявлена остеопения, у 24% МПКТ была в пределах нормы, но ниже, чем у пациенток контрольной группы ($p > 0,05$). Уже через 3 мес лечения уровень СТх снизился на 28% ($p > 0,05$), что указывало на выраженный антирезорбтивный эффект терапии. При 2-м типе секреции ГГ содержание СТх превышало верхнюю границу нормы у 35% женщин ($p < 0,05$), из них у 15% — с остеопенией и у 20% — с нормальной МПКТ. Уровень СТх исходно был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). На фоне 3-месячной терапии каберголином уровень СТх снизился на 32% ($p < 0,05$), что свидетельствовало о ее эффективности.

При 1 и 2-м типах секреции ГГ у женщин с остеопенией достоверных различий индекса костной прочности (Stiffness index, STI) не выявлено, он составил $80,3 \pm 1,5\%$; через 12 мес лечения этот показатель повысился на 3,4%, составив $83,0 \pm 1,8\%$. У женщин с нормальной МПКТ STI повысился на 3,2%.

После нормализации уровня ПРЛ, в результате чего произошло восстановление менструального цикла, пациентки были переведены со схемы лечения каберголином на препараты кальция с витамином D. Положительная динамика уровня СТх, прирост МПКТ свидетельствовали о замедлении и прекращении процесса потери костной массы под влиянием терапии.

При 3-м типе секреции ГГ повышенный уровень СТх зафиксирован у 47% пациенток ($p > 0,05$). При 4-м типе секреции ГГ ускоренная резорбция костной ткани выявлена у 64% женщин (из них у 43% — с остеопенией и у 21% — с нормальной МПКТ). У пациенток с ускоренным снижением МПКТ при 3 и 4-м типах секреции ГГ уровень СТх составил $0,78 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,05$), однако через 3 мес терапии ожидаемый эффект от достоверного снижения содержания СТх отмечен не был. STI исходно равнялся $79,5 \pm 1,3\%$, а после 12 мес лечения, несмотря на нормализацию уровня ПРЛ, снизился на 2,3%, через 24 мес — еще на 2,2%. Учитывая отсутствие положительной динамики уровня СТх у пациенток с 3 и 4-м типами секреции ГГ и гипофункцией яичников, для получения антирезорбтивного эффекта назначали заместительную гормональную терапию. При ГПРЛ каберголин применяли в сочетании с заместительной гормональной терапией, при нормопролактинемии проводили только заместительную гормональную терапию. Исходно уровень СТх был повышен, через 3 мес терапии он снизился на 27%. STI исходно равнялся $78,3 \pm 1,6\%$, через 12 мес лечения — $80,9 \pm 0,8\%$ (увеличился на $3,3 \pm 0,5\%$), через 24 мес — $83,7 \pm 0,6\%$ (увеличился на $3,4 \pm 0,3\%$).

Таким образом, эффективность лечения каберголином пациенток с гипофункцией яичников и структурно-функциональными изменениями при ГПРЛ, выявленными методом КТ, зависит от патогенетических особенностей заболевания и уровня ГГ. Характер взаимосвязи уровней ГГ при ГПРЛ определяет состояние МПКТ и интенсивность костного ремоделирования. Это позволяет применять дифференцированный подход к оценке состояния МПКТ, прогнозировать восстановление процессов ремоделирования костной ткани под воздействием патогенетически обоснованного лечения, а также своевременно назначать комплексную антирезорбтивную терапию.

Подготовил **Антон Вовчек**