

8. Ardito G., Pintus C., Revelli L. et al. // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2001. — Vol. 11. — P. 154—157.
9. Chang S. H., Joo M., Kim H. // J. Korean Med. Sci. — 2006. — Vol. 21. — P. 469—473.
10. Corrias A., Einaudi S., Chiorboli E. // J. Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 86, N 10. — P. 4644—4648.
11. Degnan B. M., McClellan D. R., Francis G. L. // J. Pediatr. Surg. — 1996. — Vol. 31. — P. 903—907.
12. Hamburger J. I., Husain M., Nishiyama R. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1989. — Vol. 113. — P. 1035—1041.
13. Hung W. // Horm. Res. — 1999. — Vol. 52. — P. 15—18.
14. Jaksic J., Dumic M., Filipovic B. // Arch. Dis. Child. — 1994. — Vol. 70, N 2. — P. 103—106.
15. Khurana K. K., Labrador E., Izquierdo R. // Thyroid. — 1999. — Vol. 19, N 4. — P. 383—386.
16. Lafferty A., Batch J. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 10. — P. 479—486.
17. Lugo-Vicente H., Ortiz V. N., Irizarry H. // J. Pediatr. Surg. — 1998. — Vol. 33, N 8. — P. 1302—1305.
18. Millman B., Pellitteri P. K. // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1997. — Vol. 116. — P. 604—609.
19. Niedziela M., Korman E., Breborowicz D. et al. // Pediatr. Blood Cancer. — 2004. — Vol. 42. — P. 84—93.
20. Niedziela M. // Endocrine-Relat. Cancer. — 2006. — Vol. 13. — P. 427—453.
21. Pacini F., Shlumberger M., Dralle H. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 787—803.
22. Raab S. S., Silvermann J. F., Elsheikh T. M. et al. // Pediatrics. — 1995. — Vol. 95. — P. 46—49.
23. Wang C., Crapo M. L. L. // Endocrinol. Metab. Clin. Am. — 1997. — Vol. 26. — P. 189—218.

Поступила 03.09.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.357.452.03:616.154:577.175.328]-008.61

Е. И. Марова, Л. К. Дзеранова, А. В. Воронцов, Н. П. Гончаров, Е. А. Каменская,  
А. В. Беляева, И. И. Бармина

## ПЕРЕКРЕСТНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ АБЕРГИН И БРОМОКРИПТИН У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

*Гиперпролактинемия — наиболее распространенное нейроэндокринное заболевание. Для подавляющего большинства пациентов методом выбора в лечении гиперпролактинемии различной этиологии является терапия агонистами дофамина. Поэтому сравнение эффективности наиболее известных и распространенных препаратов из группы агонистов дофамина весьма актуально.*

*Целью нашего исследования явилось сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости абергина и бромокриптина.*

*В исследование было включено 37 женщин с гиперпролактинемией. Все больные получали лечение по открытой схеме. Методом случайных чисел пациенток с синдромом гиперпролактинемии разделили на 2 группы. 1-я группа (18 больных) в начале лечения в течение 6 мес получала абергин, а затем препарат заменили на бромокриптин, который пациентки также принимали 6 мес. 2-я группа (19 пациенток) начала лечение с бромокриптина, и через 6 мес была проведена смена препарата на абергин. Всем пациенткам проводили количественную оценку общего пролактина (ПРЛ), а также МРТ головного мозга. Анализ полученных данных показал, что эффективность абергина и бромокриптина сопоставима по статистическим показателям (наблюдалось снижение уровня ПРЛ больше чем на 50% более чем у 75% пациентов). У больных с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза на фоне терапии как абергином, так и бромокриптином отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров аденомы по данным МРТ головного мозга (55% больных).*

*По результатам исследования российский препарат из группы агонистов дофамина абергин не уступает в эффективности, переносимости и безопасности его аналогу бромокриптину. Учитывая экономическую доступность, данный препарат в ряде клинических случаев может быть предпочтительным.*

**Ключевые слова:** пролактин, гиперпролактинемия.

*Hyperprolactinemia is a most common neuroendocrine disease. For the vast majority of patients, therapy with dopamine agonists is the method of choice in treating hyperprolactinemia of varying etiology. Therefore, comparison of the efficacy of the most known and common drugs from a group of dopamine agonists is highly urgent.*

*The aim of our investigation was to study the efficacy and safety of abergin versus bromocriptine. The investigation covered 37 women with hyperprolactinemia. All the patients were treated by an open-labeled regimen. The random number test was used to divide the patients into 2 groups: 1) 18 patients first received abergin for 6 months, then bromocriptine alone for 6 months, as well; 2) 19 patients first took bromocriptine for 6 months, then the drug was substituted for abergin. Measurement of total prolactin and brain magnetic resonance imaging (MRI) were carried out in all the patients. Analysis of the findings has shown that the efficacy of abergin and bromocriptine is comparable by statistical indices (there was a more than 50% reduction in prolactin levels in above 75% of patients).*

*The patients with prolactin-secreting pituitary adenomas treated with both abergin and bromocriptine displayed positive changes as decreased adenoma sizes as evidenced by brain MRI (55%) of patients.*

*The findings suggest that abergin, a dopamine agonist made in Russia, is as effective, tolerable, and safe as its analogue bromocriptine. By taking into account its economic availability, abergin may be preferred in a number of clinical cases.*

**Key words:** prolactin, hyperprolactinemia.

Гиперпролактинемия — наиболее распространенное нейроэндокринное заболевание, занимает одно из важнейших мест среди различных причин бесплодия. Наиболее частой причиной гиперпролактинемии является наличие пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. Для подавляющего

большинства пациенток методом выбора в лечении гиперпролактинемии является терапия агонистами дофамина. Наиболее изученным и доступным среди препаратов данной группы продолжает оставаться бромокриптин (парлодел), представляющий собой производное алкалоидов спорыньи —

2-бром- $\alpha$ -эргокриптин [11]. Он выпускается в дозировке 2,5 мг, его средняя терапевтическая доза варьирует от 2,5 до 15 мг/сут, в редких случаях — до 30 мг/сут. Бромокриптин является неселективным короткодействующим агонистом дофаминовых рецепторов. В связи со стимулирующим действием на дофаминовые рецепторы гипоталамуса (тип D<sub>2</sub>) бромокриптин оказывает характерное тормозящее влияние на секрецию гормонов передней доли гипофиза, особенно пролактина и соматотропина [1, 7]. Прием бромокриптина позволяет восстановить нормальный уровень пролактина (ПРЛ) у больных как с идиопатической гиперпролактинемией, так и с микропролактиномами, в 80—85% случаев [4]. При макропролактиномах уровень ПРЛ нормализуется более чем в 60% случаев, а функция гонад восстанавливается более чем у 50% больных. Бромокриптин также подавляет транскрипцию ДНК в лактотрофах и вызывает дистрофические изменения и некроз опухолевых клеток [14]. При этом уменьшение размера макропролактином достигается примерно в 70% случаев [4, 13].

Бромокриптин обладает широким спектром фармакологической активности, что обусловлено сродством препарата к рецепторам различного типа, находящимся в центральной нервной системе и периферических тканях. Помимо D<sub>2</sub>-рецепторов, препарат взаимодействует с D<sub>1</sub>-рецепторами,  $\alpha$ -адренорецепторами и серотониновыми рецепторами [9]. Этим обусловлено частое развитие побочных эффектов на фоне терапии. У 1/4 больных возникают ортостатическая артериальная гипотония и обмороки [3, 5]. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта проявляются тошнотой, сухостью во рту, рвотой, запорами, рефлюкс-эзофагитом. Отмечается также возникновение головных болей, бессонницы. В течение первых недель терапии побочные эффекты в среднем наблюдаются у 23% больных, а около 6% больных вынуждены прервать прием препарата из-за выраженных побочных эффектов [6]. Возможно, их возникновение связано с быстрым всасыванием бромокриптина из желудочно-кишечного тракта, что обуславливает резкие колебания концентрации препарата в крови [10]. Причиной отказа больных от терапии данным препаратом является также то, что бромокриптин для достижения терапевтического эффекта необходимо принимать 2—3 раза в сутки (при однократном пероральном приеме уровень ПРЛ у больных с гиперпролактинемией снижается в среднем на 9 ч).

Другой проблемой в терапии гиперпролактинемии является резистентность к агонистам дофамина. По данным литературы, на фоне приема бромокриптина она наблюдается у 5—17% больных [2, 12]. Согласно результатам опытов *in vitro*, около 17% пролактином устойчивы к бромокриптину. Вероятно, это связано с невосприимчивостью лактотрофов гипофиза к данному препарату из-за уменьшения плотности D<sub>2</sub>-рецепторов опухоли. В таких случаях для подавления секреции ПРЛ требуется увеличение доз бромокриптина, что плохо переносится больными и в ряде случаев становится причиной его отмены [6, 8]. Отсутствие чувствительности к агонистам дофамина либо непереносимость

препаратов являются показаниями к оперативному лечению пролактином.

Более 10 лет назад на российском фармацевтическом рынке появился аналог бромокриптина — абергин, отечественный препарат, выпускаемый фирмой "ВИЛАР", в дозировке 4 мг. Его главная отличительная особенность — то, что он состоит из двух изомеров: 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина и 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина мезилата. В экспериментах на животных было показано, что для абергина характерно более медленное всасывание из кишечника, более длительное поддержание терапевтической концентрации препарата в органах и тканях с сохранением длительного ингибирующего эффекта на секрецию ПРЛ по сравнению с бромокриптинем. Данное свойство позволяет снизить дозировку препарата и, следовательно, уменьшить количество побочных реакций.

В ФГУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) было проведено сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости абергина и бромокриптина.

## Материалы и методы

Настоящее исследование представляло собой сравнительное испытание абергина 4 мг (2—8 мг в сутки) и бромокриптина 2,5 мг (1,25—7 мг в сутки) в течение 12 мес у женщин с синдромом гиперпролактинемии опухолевого и неопухолевого генеза. Набор пациенток проводился на базе отделения нейроэндокринологии ФГУ. В исследование было включено 37 женщин с гиперпролактинемией. Все больные получали лечение по открытой схеме. Методом случайных чисел пациенток с синдромом гиперпролактинемии разделили на 2 группы. 1-я группа (18 больных) в начале лечения в течение 6 мес получала абергин, а затем препарат был заменен на бромокриптин, который больные также принимали 6 мес. 2-я группа (19 пациенток) начала лечение с бромокриптина и через 6 мес была переведена на абергин. Для сравнения эффективности препаратов были проанализированы исходные показатели ПРЛ и абсолютные значения его изменения в ходе лечения (использовали критерий Вилкоксона), а также динамика регрессии симптомов (использовался точный критерий Фишера).

Критерии включения пациентов были следующими: женщины от 18 до 60 лет с синдромом гиперпролактинемии опухолевого (макро- и микроаденомы гипофиза) и неопухолевого (идиопатическая гиперпролактинемия) генеза. Критериями исключения являлись: прием ранее других препаратов из группы агонистов дофамина (хинаголид, каберголин); непереносимость (в том числе аллергические реакции) агонистов дофамина, выявленная ранее; гиперпролактинемия, ассоциированная с синдромом поликистозных яичников; тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек, органов эндокринной системы, а также положительные результаты теста на беременность.

В связи с непереносимостью или неэффективностью терапии из исследования выбрали 9 пациенток: 5 из группы бромокриптина, 4 из группы абергина. Пациентки, принимавшие бромокрип-

тин, прекратили прием препарата в связи с его непереносимостью. Из группы абергина одной больной с макроаденомой гипофиза и стойкой гиперпролактинемией на фоне приема 18 мг абергина была произведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия в связи с резистентностью к агонистам дофамина. На фоне нормализации уровня ПРЛ у 2 пациенток наступила беременность. У 2 больных на фоне приема агонистов дофамина возникли побочные реакции в виде резкого падения артериального давления, головокружения, обморочных состояний, головных болей, тошноты и постоянной слабости, в связи с чем прием препаратов был отменен.

Для мониторинга адекватности подобранной дозы препарата и эффективности лечения проводили опрос и осмотр пациентов, лабораторные и инструментальные исследования. Уровень ПРЛ в сыворотке крови определяли перед началом лечения, а также на 4, 12 и 24-й неделе приема каждого из препаратов. У больных с нарушением менструального цикла исследовали уровни ЛГ, ФСГ, ТТГ. Забор крови осуществляли на 5–7-й день сохраненного менструального цикла. Из инструментальных методов исследования проводили УЗИ органов малого таза на 5–7-й день менструального цикла. Всем пациенткам с целью оценки эффективности терапии до начала лечения и по окончании исследования была проведена МРТ головного мозга.

Дозы препаратов подбирали индивидуально, на основании жалоб, уровня ПРЛ, данных МРТ. Пациентки, получавшие абергин, начинали с 2 мг с последующим постепенным увеличением дозы на 2 мг каждые 3 дня до 8 мг. Через 4 нед на основании анализа крови на ПРЛ проводили коррекцию дозы препарата. У больных из группы бромокриптина начальная доза препарата составила 1,25 мг в вечерний прием с дальнейшим постепенным увеличением до 7,5 мг; титрование дозы препарата происходило аналогично группе женщин, принимавших абергин. Необходимо отметить, что дозу, состоящую более чем из 2 таблеток любого из исследуемых препаратов, делили на два приема, что связано с неудовлетворительной переносимостью агонистов дофамина короткого действия при приеме большой дозы единовременно.

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для представления количественных данных приведены медиана и интерквартильный размах, а также минимальное и максимальное значения. Для сравнения независимых групп использовали  $\chi^2$ -тест и точный критерий Фишера для качественных данных и критерий Манна–Уитни — для количественных. При оценке эффекта лечения использовали критерий Мак-Немара для качественных данных, критерий Вилкоксона — для количественных результатов. Различия между группами считали достоверными, если  $p < 0,05$ . При проведении многократных сравнений применяли поправки Бонфферрони.

## Результаты и их обсуждение

### Группа пациентов, начавших лечение с абергина, со сменой препарата на бромокриптин через 6 мес

Основываясь на результатах МРТ (размер аденомы, ее структура), пациенты, получавшие в начале лечения абергин, были разделены на подгруппы: 1 — больные с макроаденомами гипофиза; 2 — с микроаденомами гипофиза; 3 — без признаков объемного образования в полости турецкого седла. Подгруппу пациентов с макроаденомами составили 5 человек. Из них 2 выбыли из исследования в связи с плохой переносимостью препарата. У одной пациентки в связи с отсутствием чувствительности к терапии агонистами дофамина через 6 мес приема препарата возникла необходимость в оперативном лечении. После успешно проведенной трансфеноидальной аденомэктомии у пациентки наступила беременность. Наиболее часто предъявляемыми жалобами у больных данной подгруппы до начала терапии были головные боли, сонливость, аменорея, нарушение менструального цикла и галакторея. После 12 мес терапии агонистами дофамина в состоянии больных была отмечена положительная динамика в виде исчезновения галактореи, уменьшения интенсивности головных болей и головокружений, что значительно улучшило качество жизни пациенток. Согласно результатам гормонального исследования и повторной МРТ головного мозга, у одной больной не было отмечено изменений в отношении объема и активности аденомы, а у другой пациентки была выявлена отрицательная динамика размеров опухоли.

Подгруппа больных с микроаденомами включала 8 человек. Жалобы, за исключением галактореи, не выявленной ни у одной из пациенток, были аналогичными предыдущей подгруппе: нарушения менструального цикла, аменорея, головокружения, головные боли. По окончании лечения отмечалось восстановление менструальной функции, исчезли жалобы на нагрубание и болезненность молочных желез, головные боли. Согласно данным лабораторного исследования, у всех пациенток ПРЛ снизился до нормы. По результатам контрольной МРТ головного мозга после окончания курса лечения была получена положительная динамика размеров аденом; у 3 больных отмечено ее исчезновение.

Подгруппа пациенток с отсутствием патологических изменений на МРТ состояла из 5 человек. У 2 пациенток, одна из которых ранее наблюдалась по поводу бесплодия, на фоне терапии абергином наступила беременность. Динамика состояния здоровья больных данной подгруппы заключалась в восстановлении менструального цикла, уменьшении галактореи. У всех женщин, исключая беременных, на фоне лечения отмечалась нормализация уровня ПРЛ.

Динамика уровня ПРЛ сыворотки крови на фоне лечения абергином с последующей заменой на бромокриптин отражена на рис. 1. Начало терапии агонистами дофаминовых рецепторов сопровождалось значительным снижением уровня ПРЛ, в дальнейшем темпы снижения замедлялись.



Рис. 1. Динамика уровня ПРЛ у пациенток, начавших курс лечения с приема абергина, со сменой препарата через 6 мес на бромокриптин.

Из 18 больных данной группы 9 отметили лучшую переносимость абергина по сравнению с бромокриптином.

Приводим клинический пример.

Больная С., 34 года, в 2006 г. обратилась в отделение нейроэндокринологии ФГУ ЭНЦ с жалобами на выделения из молочных желез белого цвета, нарушения менструального цикла в течение последних 6 мес по типу задержек до 10–15 дней. Перенесенные заболевания: в детстве страдала частыми простудами, пневмониями; в 10-летнем возрасте — черепно-мозговая травма. Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, хронический некалькулезный холецистит, бронхиальная астма. В 1997 г. произведена операция по эндопротезированию молочных желез. Гинекологический анамнез: менархе в 11 лет, менструальный цикл был регулярным до конца 2005 г., далее стала отмечать задержки до 10–15 дней. Беременностей не было. С 2004 г. отмечает умеренные выделения белого цвета из обеих молочных желез. Самостоятельно принимала парлодел по 1 таблетке в сутки в течение 3 дней. В связи с плохой переносимостью (тошнота, головокружение) препарат отменила. При обследовании уровень ПРЛ составлял 2442 мЕд/л, по данным МРТ головного мозга была выявлена микроаденома гипофиза размером 5 × 5,5 мм. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Рост 153 см, масса 48 кг, ИМТ 20,5 кг/м<sup>2</sup>. Фенотип женский. При осмотре: по системам и органам без особенностей. Молочные железы хорошо развиты, мягкие, безболезненные; при надавливании отмечаются выделения из сосков белого цвета (струйно). Результаты лабораторного исследования: ПРЛ 2165 (90–540) мЕд/л, ТТГ — 2,5 (0,25–3,5) мЕд/л. На основании проведенных обследований был поставлен клинический диагноз: пролактинсекретирующая микроаденома гипофиза; галакторея. Назначен абергин по 1/4 таблетки на ночь с постепенным увеличением дозы до 2 таблеток. Через 6 мес лечения уровень ПРЛ составил 1536 мЕд/л. Выделения из молочных желез уменьшились; единичные капли при надавливании. Наблюдалось восстановление регулярного менструального цикла. После смены препарата пациентка получала бромокриптин в дозе 5 мг, на фоне чего отметила появление головокружений, слабости, дискомфорта в эпигастральной области, в связи с чем доза препарата была уменьшена до 2,5 мг в сутки. После окончания 12-месячного курса лечения уровень ПРЛ составил 494 мЕд/л; по результатам МРТ головного мозга было отмечено уменьшение размера аденомы (4 × 5 × 4 мм).

#### Группа пациентов, начавших лечение с бромокриптина, со сменой препарата на абергин через 6 мес

Группа больных, начавших лечение с приема бромокриптина, состояла из 19 человек. По дан-

ным МРТ головного мозга макроаденомы гипофиза были выявлены у 3 пациенток, микроаденомы — у 6, МР-картина "неоднородности аденогипофиза" — у 3, отсутствие патологии зоны аденогипофиза — у 7. В результате развития выраженных побочных реакций 5 женщин были вынуждены отказаться от дальнейшей терапии бромокриптином. У 1 пациентки на фоне проводимого лечения наступила беременность.

В подгруппе пациенток с макроаденомами гипофиза (3 женщины) предъявляемые до начала терапии жалобы значительно не отличались от жалоб пациенток из соответствующей подгруппы абергина: аменорея, нарушение менструального цикла, галакторея, снижение остроты зрения, неврологические нарушения. После окончания курса лечения ни у одной пациентки не восстановилась менструальная функция.

Одна больная выбыла из исследования в связи с плохой переносимостью препарата. Уменьшение объема опухоли по данным МРТ и снижение секреции ПРЛ более чем в 2 раза отмечались у обеих оставшихся в исследовании пациенток.

Больные с микроаденомами гипофиза (6 женщин) в целом имели такие же показатели гормональной активности, как и пациентки, принимавшие в начале исследования абергин (от 791 до 2000 мЕд/л). Структура жалоб несколько отличалась от таковой в соответствующей подгруппе абергина. 3 женщины предъявляли жалобы астено-невротического характера (слабость, головокружение, снижение памяти) в отсутствие нарушения менструального цикла и галактореи. У остальных пациенток при осмотре была выявлена галакторея и отмечалось нарушение менструального цикла. У 2 больных эффект от проведенного лечения оценить не представилось возможным в связи с возникшими побочными эффектами, повлекшими отмену назначенной терапии. У 1 пациентки с аменореей не удалось достигнуть восстановления регулярного менструального цикла. Проанализировав динамику уровня ПРЛ, необходимо отметить

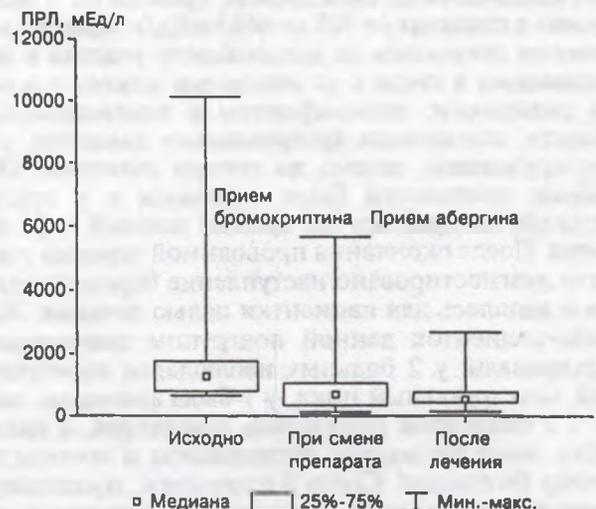


Рис. 2. Динамика уровня ПРЛ у пациенток, начавших курс лечения с приема бромокриптина, со сменой препарата через 6 мес на абергин.

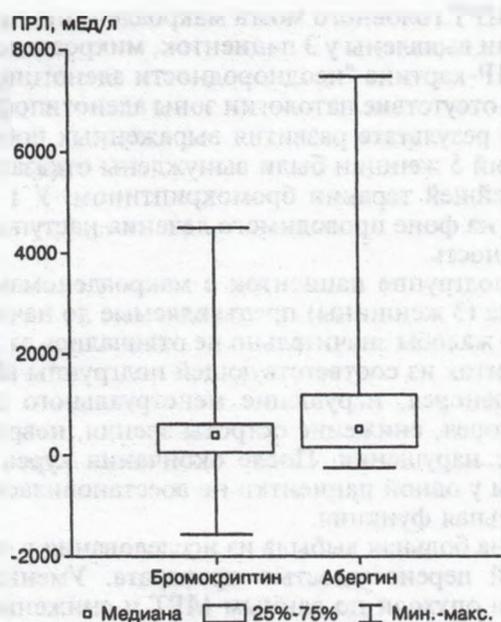


Рис. 3. Уровень ПРЛ на фоне лечения абергином и бромокриптином.

нормализацию ПРЛ уже через 6 мес у 3 больных и снижение концентрации гормона более чем в 2 раза у остальных. У всех 3 пациенток, завершивших курс лечения, наблюдалась нормализация уровня ПРЛ при неизменной МР-картине хиазмально-селлярной области.

Больные, у которых при проведении МРТ головного мозга диагноз аденомы гипофиза подтвержден не был, но выявлялся неоднородность структуры аденогипофиза, не предъявляли жалоб на нарушение менструального цикла, бесплодие. У 2 пациенток при осмотре была выявлена галакторея (при надавливании выделения из молочных желез капельно). На фоне минимальных доз препаратов у всех 3 женщин удалось достичь нормопролактинемии и купировать отмечавшуюся ранее у 2 пациенток галакторею.

Среди 7 больных, не имевших на МРТ структурных изменений аденогипофиза, уровень ПРЛ варьировал в пределах от 705 до 4663 мЕд/л. Одна из пациенток отказалась от дальнейшего участия в исследовании в связи с возникшими нежелательными реакциями: дискомфортом в эпигастральной области, снижением артериального давления, головокружением, вплоть до потери сознания. Подобные проявления были отмечены и у другой больной, которая все же прошла полный курс лечения. После окончания проводимой терапии у нее было диагностировано наступление беременности, что и являлось для пациентки целью лечения. Жалобы пациенток данной подгруппы значительно варьировали: у 2 больных наблюдался нерегулярный менструальный цикл, у 1 была аменорея, также у 2 пациенток выявлялась галакторея, 2 пациентки ранее проходили обследование и лечение по поводу бесплодия. Среди 6 пациенток, прошедших полный курс лечения, 5 на момент окончания исследования имели стойкую нормопролактинемию. У 1 больной не наблюдалось эффекта от проводимой терапии, сохранялась аменорея.

Динамика уровня ПРЛ в группе больных, начавших лечение с бромокриптина, представлена на рис. 2.

Выраженный эффект — снижение ПРЛ более чем на 50% — при терапии как бромокриптином, так и абергином, отмечался в первые 6 мес терапии агонистами дофаминовых рецепторов (см. рис. 1, 2). У пациенток, принимавших препарат во вторую фазу исследования, имелись небольшое снижение или стабилизация уровня ПРЛ.

Изменение уровня ПРЛ на фоне лечения абергином и бромокриптином было исходным в обеих группах пациентов (рис. 3). Необходимо отметить, что больные были одинаково чувствительны к обоим препаратам. В обеих фазах исследования происходило достоверное снижение уровня ПРЛ при приеме как бромокриптина, так и абергина. Достоверных различий в эффективности препаратов в соответствии со степенью снижения уровня ПРЛ не выявлено (см. рис. 3).

Приводим клинический пример.

Больная Г., 42 года, обратилась в ФГУ ЭНЦ с жалобами на выделения из молочных желез, периодические боли в левой подмышечной области бесплодие в течение 1 года. Перенесенные заболевания: эпидемический паротит, корь. Гинекологический анамнез: менархе в 12 лет, менструальный цикл регулярный, через 24 дня по 5—7 дней. Беременностей 3: 1 роды, 1 медицинский аборт. В октябре 2005 г. имел место самопроизвольный аборт на сроке 9—10 нед, после которого при обследовании впервые выявлена гиперпролактинемия; терапии назначено не было. Причиной обращения в ФГУ ЭНЦ послужили бесплодие в течение 1 года, галакторея. Объективно: состояние удовлетворительное. Рост 150 см, масса 67 кг, ИМТ 29,8 кг/м<sup>2</sup>. Фенотип женский. При осмотре: общее состояние удовлетворительное, по системам и органам без патологии. Молочные железы развиты хорошо, мягкие, безболезненные, в обеих при пальпации определяются округлые образования, предположительно кисты. В левой подмышечной области пальпируется добавочная доля молочной железы. При надавливании — выделения из сосков белого цвета, капельно. По данным лабораторного и инструментального обследования на момент обращения: ПРЛ 1300 мЕд/л, при МРТ головного мозга патологии аденогипофиза не выявлено. Согласно результатам проведенной маммографии, было подтверждено наличие кист в обеих молочных железах и выявлена добавочная доля в левой подмышечной области. На основании вышеуказанных данных был поставлен клинический диагноз: идиопатическая гиперпролактинемия. Галакторея I степени. Бесплодие. Кисты обеих молочных желез. Добавочная доля левой молочной железы. В качестве терапии был назначен бромокриптин в дозе 2,5 мг на ночь с контролем уровня ПРЛ через 1 мес. На фоне проводимой терапии больная предъявляла жалобы на эпизоды резкого падения артериального давления, головокружения, вплоть до потери сознания, в результате чего доза бромокриптина была уменьшена до 1,25 мг/сут. Через 6 мес лечения уровень ПРЛ составил 1038 мЕд/л, выделений из молочных желез не определялось. После перехода на абергин 1 мг/сут (1/4 таблетки) больная отмечала незначительную слабость, периодические головокружения. После окончания лечения уровень ПРЛ составил 1221 мЕд/л, галактореи не наблюдалось. Через 1 мес после окончания исследования у больной была диагностирована беременность. В результате проводимой терапии удалось не только достичь снижения уровня ПРЛ и купировать галакторею, но и повлиять на причину бесплодия, что было наиболее актуально для пациентки.

Согласно проведенной статистической обработке данных, перед началом приема абергина и бромокриптина уровень ПРЛ значимо не различался в обеих группах (критерий Вилкоксона,  $p = 0,29$ ). Динамика уровня ПРЛ достоверно не различалась на фоне приема абергина и бромокриптина.

Большое разнообразие симптомов, сопровождающих гиперпролактинемия, сравнительно малый объем исследуемых групп, длительный период, требующийся для купирования клинических проявлений, не позволяют в данном исследовании достоверно выявить различия в эффективности бромокриптина и абергина. Исключение составляет влияние бромокриптина на галакторею. У 6 из 13 пациенток на фоне приема бромокриптина отмечалось исчезновение галактореи, что является достоверным улучшением. Среди 9 больных с галактореей, получавших абергин, улучшение было достигнуто у 4 женщин (статистически недостоверно). Однако из-за разного количества пациенток с галактореей в обеих группах нельзя сделать заключения о большей эффективности одного из препаратов.

Доза при назначении бромокриптина колебалась от 1,25 до 15 мг, а абергина — от 2 до 20 мг в сутки. При оценке безопасности препаратов следует отметить, что из группы принимавших бромокриптин выбыло больше пациентов, чем из группы абергина, что может косвенно свидетельствовать о лучшей переносимости абергина по сравнению с бромокриптином. Этот вывод также подтверждают и отзывы самих пациенток, участвовавших в исследовании.

Резистентность к лечению в ходе настоящего исследования наблюдалась только в одном случае, при приеме бромокриптина. Выявление резистентности к агонистам дофамина — показание к решению вопроса о целесообразности оперативного вмешательства.

## Выводы

1. Препараты бромокриптин и абергин из группы агонистов дофамина короткого действия являются эффективными лекарственными средствами для лечения гиперпролактинемии различной этиологии.

2. Эффективность абергина и бромокриптина сопоставима по статистическим показателям (наблюдалось снижение уровня ПРЛ более чем на 50% более чем у 75% пациентов).

3. У больных с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза на фоне терапии как абергином, так и бромокриптином отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров аденомы по данным МРТ головного мозга (55% пациенток).

Таким образом, по данным проведенного исследования можно сделать заключение, что российский препарат из группы агонистов дофамина — абергин — не уступает в эффективности, переносимости и безопасности его аналогу — бромокриптину. Учитывая экономическую доступность, данный препарат в ряде клинических случаев может быть предпочтительным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. // Врач. — 1999. — № 1. — С. 10—14.
2. Brue T., Pellegrini I., Gunz G. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 74. — P. 577.
3. Dalkin A. C., Marshall J. C. // Endocrinol. Metabol. Clin. N. Am. — 1989. — Vol. 13. — P. 259—276.
4. Ferrari C., Croignani P. G. // Hum. Reprod. — 1986. — Vol. 1. — P. 507—514.
5. Ho K. Y., Thorner M. O. // Drugs. — 1988. — Vol. 36. — P. 67—82.
6. Levy van der A. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 72. — P. 1336—1341.
7. Liuzzi A., Dallabonzana D., Oppizzi G. et al. // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 656—659.
8. Newman C. B. et al. // Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 31. — P. 391—400.
9. Nordmann R., Fluckiger E. W., Petcher T. J. et al. // Drugs of the Future. — 1988. — Vol. 13. — P. 951—959.
10. Vance M. L., Cranug J. R., Reimnitz C. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 68. — P. 336—339.
11. Varga L., Lutterbeck P. M., Pryor J. S. et al. // Br. Med. J. — 1972. — P. 743—744.
12. Webster J. // Drug Saf. — 1996. — Vol. 14. — P. 228—238.
13. Weil C. // Curr. Med. Res. Opin. — 1986. — Vol. 10. — P. 172—195.
14. Werder von K. // The Pituitary Gland / Ed. H. Imura. — New York, 1985. — P. 363—404.

Поступила 21.02.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008  
УДК 616.453-008.1-053.1-07:577.21

М. А. Меликян<sup>1</sup>, П. М. Рубцов<sup>2</sup>, А. Н. Тюльпак<sup>1</sup>

## ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ 3 $\beta$ -ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ДВУХ РАЗНОПОЛЫХ СИБСОВ

<sup>1</sup>ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий; <sup>2</sup>Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

Дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (3 $\beta$ -ГСД) — редкая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), составляющая в структуре ВДКН не более 1% и проявляющаяся глюко- и минералокортикоидной недостаточностью. При данном виде ВДКН нарушено превращение прегненолона в прогестерон, 17-гидроксипрегненолона в 17-гидроксипрогестерон и дегидроэпиандростерона в андростендион. В основе заболевания лежит дефект гена HSD3B2. Впервые в отечественной литературе представлены результаты обследования и лечения 2 пациентов с недостаточностью 3 $\beta$ -ГСД. Диагноз недостаточности 3 $\beta$ -ГСД был установлен у девочки в возрасте 13 лет, у мальчика в 8 мес. У обоих пациентов заболевание манифестировало симптомами тяжелой надпочечниковой недостаточности. У девочки с рождения отмечалась умеренная степень вирилизации наружных гениталий, тогда как у мальчика имели место проявления синдрома ложного мужского гермафродитизма. При молекулярно-генетическом исследовании в обоих случаях обнаружена ранее не-