

Сравнительное открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Берголак (каберголин) в лечении пациентов с пролактин-секретирующими опухолями

Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю.*

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препарата каберголина – Берголак (ПАО «Верофарм», РФ) в лечении пациентов с пролактин-секретирующими опухолями.

Материалы и методы. В исследование были включены 14 пациентов (14 женщин, средний возраст 46 ± 12 лет) с диагнозом «пролактинома». В течение 1 месяца пациенты получали терапию оригинальным каберголином, после чего назначался Берголак. Доза каберголина варьировала от 0,125 мг до 3,25 мг, в среднем $0,875 \pm 1,193$ мг в неделю. Оценка уровня пролактина, компенсации симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма и выраженности побочных эффектов регистрировались в момент включения в исследование, через 1 месяц терапии оригинальным каберголином, через 1 и 2 месяца применения Берголака.

Результаты. Достоверных отличий в уровне пролактина ($p > 0,05$), а также частоте побочных эффектов ($p > 0,43$) на фоне терапии Берголаком в сравнении с оригинальным препаратом не отмечено.

Выводы. Дженерический препарат каберголина Берголак является эффективным лекарственным средством для лечения пациентов с пролактин-секретирующими опухолями. Частота побочных эффектов при терапии Берголаком не превышает таковую при применении оригинального каберголина.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, пролактинома, агонисты дофамина, каберголин.

Comparative efficacy and safety of generic (Bergolak) vs. brand cabergoline in the treatment of patients with prolactin-secreting tumors

Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Vorotnikova S.Yu.*

Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulianova st., 11; Moscow, Russia, 117036

Aim. Evaluate the efficacy and safety of cabergoline - Bergolak ("Veropharm", Russia) in the treatment of patients with prolactin-secreting tumors.

Materials and methods. The study included 14 patients (14 women, mean age 46 ± 12) with diagnosis prolactinoma. The patients at inclusion were normoprolactinemic on the stable dose of brand cabergoline for more than 6 months (from 0,125 mg to 3,25 mg per week) and after 1 month were switched to generic cabergoline (Bergolak) in equivalent dose. Prolactin level, symptoms of hyperprolactinemic hypogonadism, side-effects were evaluated at the baseline, after 1 month of original cabergoline treatment and 1 and 2 months of Bergolak therapy.

Results. Statistical differences in the level of prolactin ($p > 0,05$), and the incidence of side-effects ($p > 0,43$) during Bergolak therapy in comparison with the original drug were not registered.

Conclusions. Generic cabergoline (Bergolak) showed to be equally effective drug for treatment of patients with prolactin-secreting tumors. The incidence of side-effects during Bergolak therapy is equal to the original cabergoline treatment.

Keywords: hyperprolactinemia, prolactinoma, dopamine agonists, cabergoline.

*Автор для переписки/Correspondence author – vorotnikova.s.y@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET2015140-44

Роль пролактина в организме человека достаточно многогранна. Под влиянием данного гормона осуществляется стимуляция пролиферации эпителия молочных желез, поддержание лактации, а его повышенное содержание в крови вызывает не только развитие патологических изменений в репродуктив-

ной сфере, но и ряд нарушений углеводного, жирового и костного метаболизма [1]. Секретция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез и др.

Синдром гиперпролактинемии – это симптомо-комплекс, развивающийся на фоне стойкого повышения уровня пролактина, наиболее характерным проявлением которого являются нарушения функции репродуктивной системы. Патологическая гиперпролактинемия имеет распространенность 10 случаев на 100 000 населения у мужчин и 30–50 на 100 000 населения у женщин [2]. Избыточная секреция пролактина, в том числе, вызывается лактотрофными опухолями – пролактиномами, на долю которых приходится около 40% всех аденом гипофиза [3].

При синдроме гиперпролактинемии наиболее целесообразной с точки зрения патогенеза заболевания является терапия агонистами дофамина. При их использовании снижается синтез и секреция пролактина, уменьшаются размеры лактотрофов, а также подавляется пролиферация клеток [4]. Приоритет медикаментозного лечения пролактином перед хирургическими методами и лучевой терапией в настоящее время общепризнан [2, 5]. Основная цель при лечении макропролактином состоит в контроле масс-эффектов опухоли и вторично – восстановлении фертильности. В случае микропролактином задача врача сводится к устранению проявлений гиперпролактинемического гипогонадизма, галактореи, борьбе с бесплодием и профилактике остеопороза [2, 5, 6].

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие лекарственные средства из группы агонистов дофамина (табл. 1) [7].

Согласно международным клиническим рекомендациям по ведению и лечению пациентов с пролактиномами, среди агонистов дофамина каберголин является препаратом выбора ввиду наибольшей эффективности в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли [2, 5]. Длительное время на российском фармакологическом рынке был представлен единственный оригинальный препарат каберголина – Достинекс. Безусловно, учитывая реалии современной экономической ситуации в РФ, поиск аналогов дорогостоящих оригинальных препаратов становится приоритетным направлением фармакоэкономики. Для решения данной проблемы ВОЗ и другие международные организации, занимающиеся рациональным использованием лекарственных средств, рекомендуют проведение в медицине политики дженерических замен. Ее эффективность напрямую зависит от качества дженериков и их терапевтической эквивалентности оригинальному препарату. На сегодняшний день данные об эффективности и безопасности дженериков в РФ в большей мере могут быть получены только путем проведения локальных клинических исследований [8].

В настоящее время в России появился дженерический препарат каберголина – Берголак (производитель ПАО

«Верофарм», Россия), опыт лечения которым пациентов с пролактин-секретирующими опухолями гипофиза достаточно ограничен. Стоимость Берголака позволяет существенно удешевить затраты на лечение, в связи с чем и медицинские лечебные учреждения, и пациенты с пролактиномами, численность которых в нашей стране может составлять более 40 000 человек, заинтересованы в подтверждении его аналогичности оригинальному препарату. Учитывая вышесказанное, в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ ЭНЦ) было проведено клиническое исследование эффективности, безопасности и переносимости терапии Берголаком у пациентов с пролактиномами.

Цель исследования

Цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности применения препарата Берголак у пациентов с пролактин-секретирующими опухолями гипофиза.

Материалы и методы

Данное исследование представляло собой открытое проспективное постмаркетинговое исследование, проводимое с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Берголак в лечении больных с пролактин-секретирующими опухолями гипофиза. Протокол исследования, образец индивидуальной карты пациента, информация для пациента и форма информированного согласия пациента получили одобрение Этического комитета ФГБУ ЭНЦ. Набор пациентов проводился на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ (зав. отд. Л.Я. Рожинская). В исследование включались пациенты старше 14 лет с установленным диагнозом пролактиномы, подтвержденным лабораторными и инструментальными методами; получающие в течение различного периода терапии оригинальным каберголином. Критериями исключения являлись: наличие абсолютных показаний к оперативному лечению; планирование беременности, беременность, лактация; наличие первичного или вторичного гипотиреоза, гипокортицизма в стадии декомпенсации; наличие заболеваний или клинических состояний, способных повлиять на возможность участия пациента в исследовании; участие в другом клиническом исследовании или прием любого исследуемого препарата в течение 1 месяца до включения в настоящее исследование; гиперчувствительность к каберголину или любым другим компонентам изучаемого препарата; острое инфекционное заболевание или обострение хронического заболевания; злоупотребление алкоголем, наркотическими или лекарственными препаратами в течение 6 месяцев до включения в исследование.

В исследование были включены 14 пациентов с пролактин-секретирующими опухолями гипофиза (14 женщин), средний возраст которых составил 46 ± 12 лет (от 22 до 74 лет). Все пациенты находились на лечении оригинальным каберголином в средней дозе $0,875 \pm 1,193$ мг в неделю (от 0,125 мг до 3,25 мг) в течение $116,07 \pm 127,81$ месяцев (от 1 до 456 месяцев). Одна из пациенток выбыла из исследования после пер-

Таблица 1

Международное непатентованное название	Торговое название
Каберголин	Достинекс, Агалатес, Берголак
Бромокриптин	Бромокриптин, Бромокриптин-Рихтер, Бромокриптин-КВ, Бромэргон, Парлодел, Абергин
Хинаголид	Норпролак

Таблица 2

Дизайн исследования				
Номер визита	1	2	3	4
День	-30	0	30	60
Лечение	Достинекс	Назначение препарата Берголак	Берголак	Берголак

вого визита, отзывав свое согласие по семейным обстоятельствам.

В течение первого месяца исследования пациенты получали терапию оригинальным препаратом каберголина – Достинексом. Со второго месяца исследования Достинекс заменялся в эквивалентной дозе на Берголак, который пациентки принимали в течение двух месяцев. Препарат принимался внутрь на ночь один или два раза в неделю в зависимости от недельной дозы препарата (табл. 2).

Эффективность исследуемого препарата оценивалась по динамике клинических и лабораторных проявлений гиперпролактинемии на основании данных опроса (состояние менструальной функции), осмотра (динамика выделений из молочных желез), исследования уровня пролактина сыворотки крови (автоматизированная система Vitros 3600, Johnson & Johnson). Оценка компенсации симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма и контроль уровня пролактина осуществлялись в день включения в исследование, через 1 месяц применения оригинального каберголина и через 1 и 2 месяца от начала терапии Берголаком.

Мониторинг безопасности исследуемой терапии проводился ежемесячно на основании данных опросников с балльной шкалой для оценки выраженности и частоты возникновения тех или иных побочных явлений при применении оригинального препарата и дженерика: 0 баллов – побочный эффект не наблюдался, 1 балл – легкая степень выраженности, 2 балла – умеренная степень выраженности, 3 балла – сильная степень выраженности. Осуществлялась регистрация нежелательных явлений. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, version 6.0, USA). Количественные данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$), также указаны минимальное и максимальное значения показателя. Для оценки значимых различий между параметрами применялся тест для проверки равенства медиан нескольких выборок Краскела-Уоллиса, попарное сравнение групп посредством U-теста Манна-Уитни. Анализ данных опросников, а именно сравнение частоты побочных эффектов на фоне различной терапии, проводился на основании двустороннего критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных данных установлено, что эффективность препарата Берголак в контроле уровня пролактина у пациентов с пролактин-секретирующими опухолями гипофиза сопоставима с таковой при применении оригинального каберголина. На фоне терапии Берголаком не отмечалось статистически зна-

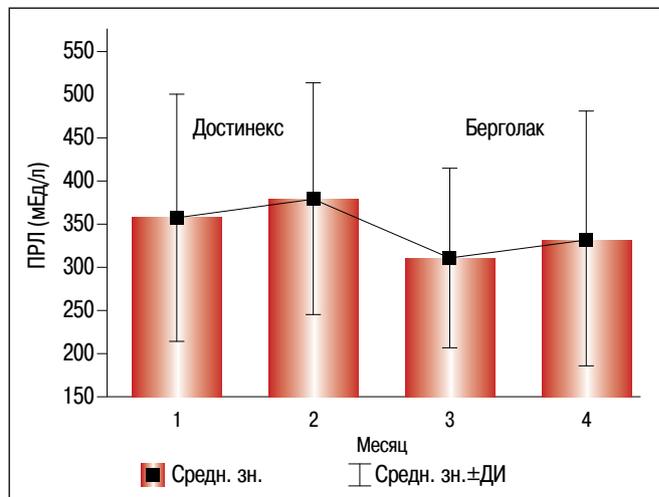


Рис. 1. Динамика уровня пролактина в ходе проведения исследования.

Таблица 3

Статистические показатели динамики уровня пролактина в ходе исследования

	Пациенты	ПРЛ ср.	ПРЛ min	ПРЛ max	Станд.откл.
ПРЛ1	13	357,1	76,3	956,1	233,4
ПРЛ2	13	378,2	92,0	804,7	218,2
ПРЛ3	13	311,2	77,6	633,0	168,2
ПРЛ4	13	331,5	109,9	766,7	241,0

чимых различий динамики уровня пролактина (тест для проверки равенства медиан нескольких выборок Краскела-Уоллиса, $p=0,817$, попарное сравнение групп U-тестом Манна-Уитни, $p>0,05$) (рис. 1, табл. 3).

Ни у одной из пациенток с сохраненной менструальной функцией не наблюдалось нарушений менструального цикла. Эпизодов галактореи на фоне применения Берголака также не зарегистрировано.

В исследовании принимали участие четыре пациентки с макропролактиномами. У двух из них на протяжении всего периода наблюдения уровень пролактина поддерживался в достаточно узком диапазоне: 188,3–208,8 мЕд/л и 76,3–131,9 мЕд/л соответственно. У одной из пациенток наблюдалось повышение уровня пролактина до 720,3 мЕд/л через 2 месяца применения Берголака, не сопровождающееся появлением клинической симптоматики. У пациентки с частично резистентной макропролактиномой и отсутствием нормализации уровня пролактина на фоне приема оригинального каберголина в дозе 4 мг в неделю, после назначения Берголака была достигнута стойкая нормо-пролактинемия.

В исследовании принимала участие пациентка с рецидивом гиперпролактинемии после трансназальной аденомэктомии частично резистентной макропролактиномы, получающая оригинальный каберголин в дозе 3,25 мг в неделю. На фоне смены терапии на Берголак отмечено снижение среднего уровня пролактина с $401,6 \pm 10,3$ до $350,7 \pm 34,1$ мЕд/л.

В ходе исследования двум пациенткам проведено изменение дозы каберголина. В одном случае коррекция дозы потребовалась в связи со снижением уровня пролактина ниже референсного лабораторного интервала при анализе через месяц использования Берголака, было принято решение о снижении дозы препарата с 0,5 мг до 0,25 мг в неделю. Другая пациентка спустя

DOI: 10.14341/OMET2015140-44

Таблица 4

Сводные данные о частоте возникновения нежелательных явлений при применении различных препаратов каберголина

	Кол-во человек, указавших побочный эффект		Значение p
	Терапия Достинексом	Терапия Берголаком	
	Головная боль	9	
Головокружение	7	7	1,00
Сонливость	6	8	0,70
Утомляемость	8	9	1,00
Астения	4	2	0,64
Депрессия	3	3	1,00
Нарушение зрения	3	2	1,00
Парестезии	4	2	0,64
Ортостатическая гипотензия	4	4	1,00
Диспепсия	3	2	1,00
Тошнота	2	4	0,64
Рвота	0	1	1,00
Запор	5	4	1,00
Боли в животе	3	2	1,00
Приливы	6	4	0,69
Боли в молочных железах	3	4	1,00
Болезненные менструации	3	4	1,00

месяц от начала применения исследуемого препарата указала на появление болей в молочных железах, уровень пролактина при этом оказался умеренно повышенным. Пациентка тесно связывала масталгию с денормализацией уровня пролактина, указывая на аналогичную симптоматику в период до постановки диагноза гиперпролактинемии и назначения агонистов дофамина. После увеличения дозы Берголака с 0,5 мг до 0,75 мг в неделю выраженность болевого синдрома в молочных железах значительно снизилась, уровень пролактина нормализовался.

На основании анализа данных опросников, заполняемых пациентами на каждом визите, отслеживались нежелательные явления на фоне применения оригинального препарата каберголина и Берголака. С целью минимизации субъективной составляющей при ответе на опросники для статистического сравнения были взяты результаты, полученные через месяц приема оригинального препарата и 2 месяца применения Берголака. При проведении статистического анализа достоверных данных (двусторонний критерий

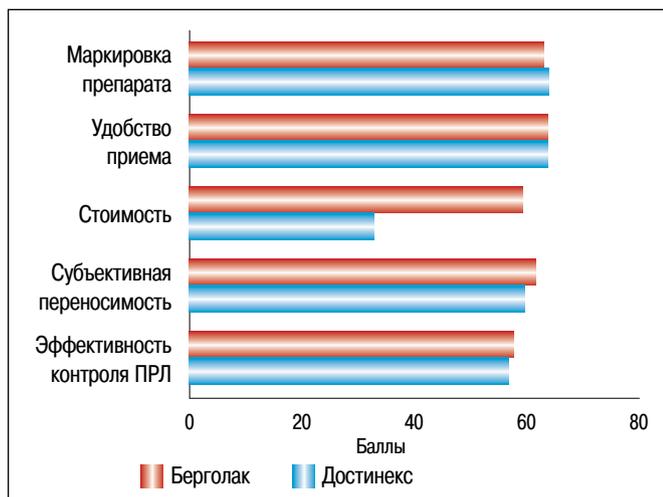


Рис. 1. Динамика уровня пролактина в ходе проведения исследования.

Фишера) о различиях в частоте побочных эффектов между препаратами не получено (табл. 4).

Кроме того, некоторые пациентки указали на дополнительные побочные эффекты. Так, пациентка, длительно страдающая бронхиальной астмой средней степени тяжести и ежедневно использующая адrenomиметики, через месяц от начала приема Берголака в опроснике отметила учащение приступов удушья, что, однако, может быть обусловлено психо-эмоциональным компонентом на фоне участия в клиническом исследовании. В течение последующего месяца данный побочный эффект не регистрировался, что подтверждает наше предположение.

Другая пациентка также в течение первого месяца применения Берголака отметила возникновение отеков на лице в утренние часы, что связывала с физическим напряжением и плотным графиком работы в указанный период. В ходе второго месяца приема препарата отеки не наблюдались.

Как уже упоминалось, в случае одной из пациенток с микропролактиномой появление болей в молочных железах потребовало коррекции дозы, на фоне чего масталгия приобрела менее выраженный характер.

В ходе исследования дополнительно проводились опросы пациентов, касающиеся потребительских свойств препаратов каберголина, субъективного предпочтения препаратов для дальнейшего лечения, индивидуальной переносимости и др.

Согласно мнению пациентов в отношении потребительских свойств Берголак не уступает оригинальному препарату в удобстве приема, маркировке, субъективной переносимости, контроле пролактина и значительно более привлекателен в финансовом плане (рис. 2).

Учитывая всю совокупность характеристик препаратов, начиная от субъективной эффективности, заканчивая стоимостью лечения, 63% пациентов указали на идентичность препаратов, 31% отдали предпочтение

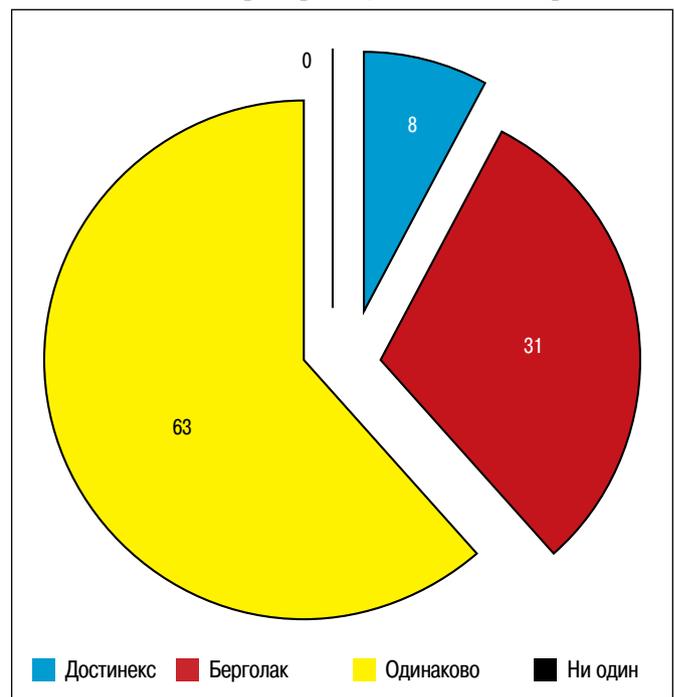


Рис. 3. Выбор пациентами оптимального препарата для лечения.

ние Берголаку и 8% – оригинальному каберголину (рис. 3).

Среди пациентов при вопросе о дальнейшем лечении 7 человек оставили свой выбор за Берголаком, 3 – предпочли продолжить терапию оригинальным каберголином, 3 – в выборе оптимального препарата доверились решению лечащего врача.

Безусловно, небольшой объем исследуемой группы не позволяет выявить достоверную эффективность Берголака в лечении пациентов с пролактин-секретирующими опухолями гипофиза. Однако полученные данные относительно хорошего контроля уровня пролактина при минимальном количестве побочных эффектов как при лечении пациентов с микропролактиномами, так и с макропролактиномами, в том числе частично резистентными к лечению, в совокупности с плюсами более низкой стоимости препарата, позво-

ляют врачу-эндокринологу шире использовать Берголак в своей практике и рекомендовать его пациентам в качестве альтернативы оригинальному каберголину.

Выводы.

1. Дженерический препарат каберголина Берголак является эффективным лекарственным средством для лечения пациентов с пролактин-секретирующими опухолями.
2. Частота побочных эффектов при терапии Берголаком не превышает таковую при применении оригинального каберголина.
3. Приверженность пациентов к лечению гиперпролактинемии опухолевого генеза препаратом Берголак на 23% выше, чем оригинальным каберголином, что обусловлено его сравнительно низкой стоимостью.

Литература

1. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2008;12(2):96–104. PMID:18338266 doi: 10.1007/s11102-008-0097-3.
2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):273–88. PMID:21296991 doi: 10.1210/jc.2010-1692.
3. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина // *Ожирение и метаболизм*. – 2014. – №. 1. – С. 5–18. [Romantsova TI. Reproduction and energy balance: the integrative role of prolactin. *Obesity and metabolism*. 2014;(1):5–18.] doi: 10.14341/omet201415-18
4. Клиническая нейроэндокринология. Под ред. И.И. Дедова. М, 2011; 113–118. [Dedov II (editor). *Klinicheskaya neuroendokrinologiya*. Moscow, 2011.]
5. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рожинская Л.Я., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. // *Проблемы эндокринологии*. – 2013. – Т. 59. – №6. – С. 19–26. [Mel'nichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, Vorotnikova SYu, Rozhinskaya LYa, Dedov II. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po klinike, diagnostike, differentsial'noy diagnostike i metodam lecheniya giperprolaktinemii. *Problemy endokrinologii*. 2013; 59(6): 19–26.] doi: 10.14341/probl201359619-26.
6. Wang A., Mullan R., Lane M., Hazem A., Prasad C., Gathaiya N., Fernández-Balsells M., Bagatto A., Coto-Yglesias F., Carey J., Elraiyah T., Erwin P., Gandhi G., Montori V., Murad M. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev*. 2012; 24: 1–33.
7. Государственный регистр лекарственных средств Российской Федерации. Доступ по ссылке: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> [State Register of medicines of the Russian Federation. Access on: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>]
8. Ушкалова Е.А., Юргель Н.В., Хубиева М.Ю., Хубиева А.Ю., Малин А.А. Проблемы качества и терапевтической эквивалентности дженериков. // *Здравоохранение*. – 2010. – №11. – С. 15–27. [Ushkalova EA, Yurgel' NV, Khubieva MYu, Khubieva AYU, Malin AA. Problemy kachestva i terapevтической ekvivalentnosti dzhenerikov. *Zdravookhranenie*. 2010; (11): 15–27.]

Мельниченко Галина Афанасьевна

академик РАН, директор института клинической эндокринологии
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: melnich@endocrincentr.ru

Дзеранова Лариса Константиновна

д.м.н., гл. научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: dzeranovalk@ya.ru

Пигарова Екатерина Александровна

к.м.н., ст. научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: kpigarova@gmail.com

Воротникова Светлана Юрьевна

аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: vorotnikova.s.y@gmail.com