

Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома

Л.К. ДЗЕРАНОВА,
И.И. БАРМИНА,
Эндокринологический
научный центр, Москва

Первые описания характерной для гиперпролактинемии картины заболевания встречаются еще в трудах древних авторов. А в 1953 году Argonz и del Castillo высказали предположение о том, что у пациентов с галактореей и аменореей вырабатывается избыток особого гормона. Сам же гормон пролактин (ПРЛ) был выделен у человека в 1972 году. И хотя исследования по вопросу гиперпролактинемии и ее лечения относятся преимущественно ко второй половине XX века, значительный клинический опыт накоплен уже сейчас.

При этом проблема гиперпролактинемического синдрома сохраняет свою актуальность и в настоящее время, что связано, прежде всего, с ролью повышенного уровня ПРЛ в генезе бесплодия. До 30% женского и 15-20% мужского бесплодия ассоциировано с повышенным уровнем ПРЛ. Целый ряд вопросов в отношении установления причин заболевания, а также подходов к терапии остаются нерешенными. Именно на этих вопросах, наиболее часто возникающих в практике врачей – эндокринологов, гинекологов и других специалистов, и хотелось бы остановиться.

Распространенность гиперпролактинемии в популяции составляет 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин; у женщин более чем в 7 раз чаще, чем у мужчин (25). Наибольшая частота данной патологии отмечается у женщин 25-40 лет. Пролактин-

секретирующие аденомы преобладают среди всех опухолей гипоталамо-гипофизарной области. По данным аутопсий, в 40-50% случаев образования гипофиза представлены именно пролактиномами.

ПРОЛАКТИН – ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Пролактин является белковым гормоном, продуцируемым аденоцитами (лактотрофами) гипофиза. Основная форма ПРЛ, циркулирующего в крови, представляет собой полипептидную цепочку, состоящую из 199 аминокислотных остатков, связанных 3 дисульфидными мостиками, с молекулярной массой 23 кДа. ПРЛ синтезируется в лактотрофах в форме прегормона с молекулярной массой 26 кДа и затем подвергается протеолитическому расщеплению с образованием зрелого гормона.

В настоящее время выявлен целый ряд тканей и органов, где определяются экспрессия гена ПРЛ. К ним относятся головной мозг, слезные железы, тимус, лимфоузлы, потовые и молочные железы, селезенка, кожа, миоэпителий, децидуальная оболочка, костный мозг. В связи с возможностью продукции ПРЛ не только клетками аденогипофиза он может обнаруживаться как в сыворотке крови, так и в слезах, ликворе, молоке, фолликулярной и амниотической жидкостях, моче. Рецепторы к пролактину найдены во многих органах и тканях: молочной железе, яичниках, матке, плаценте, яичках, придатках яичка, семенных пузырьках, предстатель-

ной железе, печени, глазах, тимусе, лимфоцитах, центральной нервной системе, надпочечниках, почках, кишечнике, островках поджелудочной железы (15).

Секреция ПРЛ контролируется целым рядом эндогенных биологически-активных субстанций, среди которых есть как стимуляторы (эстрогены, серотонин, тиролиберин, эндогенные опиоиды, гонадотропин-релизинг гормон и др.), так и ингибиторы секреции (дофамин, гастрин, соматостатин, ионы кальция и др.). Наиболее важным ингибирующим фактором является дофамин, вырабатываемый преимущественно в гипоталамусе и воздействующий на выработку ПРЛ путем активации D2-рецепторов лактотрофов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

Наиболее освещено влияние ПРЛ на репродуктивную функцию. Это объясняется тем, что именно репродуктивные нарушения составляют основу клинических проявлений при синдроме гиперпролактинемического гипогонадизма. У женщин отмечаются нарушения менструального цикла (первичная или вторичная аменорея, олигоопсоменорея, ановуляторные циклы и укорочение их лютеиновой фазы), бесплодие, снижение либидо, галакторея. Около 70% случаев сочетания аменореи и галактореи ассоциировано именно с гиперпролактинемией. Однако, при умеренном повышении уровня ПРЛ, ярких клинических проявлений мо-

жет и не быть. Гиперпролактинемия может быть впервые выявлена при обращении по поводу бесплодия в отсутствие других жалоб.

У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции, внешние проявления гипогонадизма в виде недостаточного развития вторичных половых признаков, бесплодие, гинекомастия, галакторея. С одной стороны, данные жалобы не являются специфичными именно для гиперпролактинемии, а с другой – ввиду психологического барьера пациенты могут откладывать обращение к врачу, что приводит к более позднему установлению диагноза у мужчин.

У пациентов с макроаденомами гипофиза могут преобладать неврологические жалобы – нарушения зрения, головные боли, головокружения, признаки поражения черепно-мозговых нервов.

Выявлено влияние ПРЛ на жировой, углеводный, водно-электролитный обмен, поведенческие реакции (2). В ряде исследований отмечается увеличение массы тела среди пациенток с гиперпролактинемией, а также более высокая доля инсулинорезистентности. При этом данные проявления частично нивелируются на фоне терапии гиперпролактинемии (20, 27, 32). Также у женщин и мужчин при длительно нелеченной гиперпролактинемии может уменьшаться минеральная плотность кости с развитием остеопении и остеопороза, что в первую очередь вызвано недостаточностью половых стероидов (15).

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА НА ПРЛ

Выработка ПРЛ подчиняется циркадным (суточным) ритмам. Максимальная выработка ПРЛ отмечается во время сна, минимальная – в утреннее время. В связи с этим забор крови следует проводить в утренние часы. У женщин выработка пролактина несколько варьирует в зависимости от фазы менструального цикла: повышение ПРЛ фиксируется в перивуляторный

Таблица 1. Фармакологические средства, приводящие к гиперпролактинемии (1).	
Фармакологическая группа	Препараты
Ингибиторы рецепторов ДА	Нейролептики из групп фенотиазина (Трифлуоперазин, Хлорпромазин), бутирофенона (Галоперидол, Дроперидол), тioxантена (Хлорпротиксен), бензамидов (Сульпирид). Противорвотные средства (Домперидон, Метоклопрамид)
Исчерпывающие запасы ДА	Резерпин
Ингибиторы синтеза ДА	Метилдопа, Карбидопа, Леводопа, Бенсеразид
Тормозящие метаболизм ДА и его секрецию в срединном возвышении	Опиаты, морфин, героин, кокаин
Антагонисты гистаминовых H ₂ -рецепторов	Циметидин, Ранитидин, Фамотидин
Трициклические антидепрессанты, ингибиторы захвата моноаминоксидазы	Амитриптилин, Кломипрамин, Доксепин, Импрамин, Меклобемид
Эстрогены	Гормональные контрацептивы
Стимуляторы серотонинергической системы	Амфетамины, галлюциногены
Антагонисты кальция	Верапамил

период, а также в лютеиновую фазу цикла. Поэтому с целью исключения возможной ошибки более целесообразно проведение анализа на ПРЛ в первую фазу менструального цикла (5-7 день).

Существует целый ряд внешних стимулов, вызывающих временное повышение ПРЛ. Повышение ПРЛ в десятки раз является физиологическим во время беременности и грудного вскармливания. К умеренной гиперпролактинемии могут приводить физическая нагрузка, стресс, половой акт, пальпация молочных желез, венопункция. Поэтому диагноз истинной патологической гиперпролактинемии может быть установлен только после повторного подтверждения повышения ПРЛ. Также перед проведением других исследований и назначением терапии у пациенток репродуктивного возраста следует исключить наступление беременности.

В зависимости от лаборатории, уровень ПРЛ может измеряться в мМЕ/мл (соответствует международным данным) и в нг/мл. Чтобы сравнить результаты, можно воспользоваться следующей формулой: нг/мл x 21 = мМЕ/мл. При оценке уровня ПРЛ следует ориентироваться строго на референсные значения той лаборатории, в которой проводится исследование. Так, в гормональной лаборатории ГУ ЭНЦ нормы ПРЛ для женщин со-

ответствуют 90-540 мМЕ/мл, а для мужчин – 60-510 мМЕ/мл.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ГЕНЕЗА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

Генез гиперпролактинемии положен в основу наиболее распространенной классификации данного заболевания (3):

1. Гиперпролактинемический гипогонадизм.

1.1. Пролактиномы (макро- и микроаденомы).

1.2. Идиопатическая гиперпролактинемия.

2. Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями (аденомы гипофиза – гормонально активные и неактивные, опухоли гипоталамо-гипофизарной области, синдром пустого турецкого седла, системные заболевания, сосудистая патология, травмы, операции, лучевая терапия, лимфоцитарный гипофизит, синдром изолированного гипофиза).

3. Симптоматическая гиперпролактинемия (поражение периферических эндокринных желез, медикаментозная, нервно-рефлекторная, почечная, печеночная недостаточность, наследственные заболевания, алкогольная, у спортсменов, психогенная).

4. Внегипофизарная продукция

пролактина.

5. Бессимптомная гиперпролактинемия.

6. Сочетанные формы заболевания.

Исходя из данной классификации, определяются основные направления диагностического поиска при установлении причин гиперпролактинемии. Тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания может позволить выявить ятрогенные (таблица 1) и симптоматические формы заболевания. После общеклинического обследования, сбора жалоб, анамнеза и подтверждения стойкого повышения уровня ПРЛ пациенту рекомендовано проведение нейровизуализации. Методом выбора является магнитно-резонансная томография головного мозга, при необходимости – с контрастным усилением.

ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Ошибки в диагностике гиперпролактинемии как правило связаны с лабораторными исследованиями, а также с методами визуализации. С развитием современных способов обследования приходится сталкиваться с проблемой гипердиагностики. Так, частота встречаемости инсиденталом гипофиза в популяции достигает 10%, а по данным аутопсий – до 25%. И случайное выявление у человека, не предъявляющего характерных для гиперпролактинемии жалоб, микроаденомы гипофиза влечет целый ряд последующих клинически необоснованных обследований.

В лабораторной практике диагностические ошибки могут быть связаны с двумя феноменами: макро-

пролактинемией и Hook-эффектом. В настоящее время доказано циркулирование в крови целого ряда изоформ ПРЛ. Наиболее распространена мономерная форма ПРЛ с молекулярной массой 23 кДа. Встречаются гликозилированный, фосфорилированный, little-ПРЛ, big-ПРЛ, а так же big-big или макропролактин с молекулярной массой около 150 кДа, представляющий собой комплекс мономерного ПРЛ и IgG. У 15-30% пациентов макропролактин присутствует в значительном количестве. При содержании макропролактина более 60% говорят о наличии феномена макропролактинемии. Клиническое значение данного феномена связано с низкой биоактивностью big-big ПРЛ. С феноменом макропролактинемии связывают около 25% всех случаев гиперпролактинемий. Обращает на себя внимание нетипичная клиническая картина или бессимптомное течение гиперпролактинемии, ассоциированной с высоким уровнем макропролактина. Данная особенность прослеживается у пациентов с преимущественно мягким или умеренным повышением пролактина (14, 29).

В настоящее время получило распространение исследование так называемого гормонального профиля, когда в рамках общего обследования при отсутствии специфических жалоб определяется целый ряд гормонов, в том числе ПРЛ. В случае выявления повышенного уровня гормона проводится целый ряд дополнительных обследований и, зачастую, назначается терапия. При этом следует помнить о правилах сдачи анализа на ПРЛ, о чем было указано выше. Также показано определение уровня макро-

пролактина.

В результате Hook-эффекта возникает противоположная ситуация, приводящая к гиподиагностике гиперпролактинемии. При чрезмерно высоких концентрациях пролактина может определяться ложно низкий его уровень, что связано с изменением оптической плотности раствора, на основании которой проводится определение концентрации фотометрическим методом. Каждая тест-система (иммуноанализатор) имеет не только нижний, но и верхний предел чувствительности. В случае несоответствия клинической картины, размера аденомы и ответа на терапию уровню имеющегося ПРЛ показано повторное исследование с разведением исследуемой сыворотки. Следует исключать Hook-эффект у первичных пациентов с большой опухолью гипофиза и нормальным или низким уровнем пролактина.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

В сравнении с другими нейроэндокринными заболеваниями лечение гиперпролактинемии, как правило, не представляет значительных трудностей. Используется консервативное лечение, хирургические вмешательства, а также лучевая терапия. В подавляющем большинстве случаев даже пациентам с аденомами гипофиза достаточно консервативной терапии. Терапия агонистами дофамина является наиболее целесообразной и с точки зрения патогенеза заболевания.

При всем видимом благополучии в отношении прогноза ведения пациентов с гиперпролактинемией нельзя не отметить ряд нерешенных вопросов: непереносимость терапии из-за развития побочных эффектов; резистентность к терапии; проблема длительности лекарственной терапии; тактика наблюдения за пациентами с аденомами гипофиза и ряд других.

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

В подавляющем большинстве случаев при проведении операций по



Распространенность гиперпролактинемии в популяции составляет 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин; у женщин более чем в 7 раз чаще, чем у мужчин. Наибольшая частота данной патологии отмечается у женщин 25-40 лет. Пролактин-секретирующие аденомы преобладают среди всех опухолей гипоталамо-гипофизарной области. По данным аутопсий, в 40-50% случаев образования гипофиза представлены именно пролактиномами.

Достинекс® —

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ



Достинекс® — препарат выбора для предотвращения и подавления лактации

Достинекс® — доказанная эффективность в лечении синдрома гиперпролактинемии

Достинекс® — пациентам удобно следовать Вашим рекомендациям

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ДОСТИНЕКС

Достинекс® (каберголин) таблетки.

Состав: каберголин 0,5 мг. Фармакологические свойства: каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием.

Показания к применению: предотвращение физиологической лактации после родов, подавление уже установившейся послеродовой лактации, лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею, пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы), идиопатическая гиперпролактинемия; синдром "пустого" турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией.

Способ применения и дозы: Внутрь, во время еды.

Предотвращение лактации: 1 мг однократно (2 таблетки по 0,5 мг), в первый день после родов.

Подавление лактации: по 0,25 мг (1/2 таблетки) два раза в сутки через каждые 12 часов в течение двух дней (общая доза равна 1 мг).

Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией: 0,5 мг в неделю в один или в два приема (по 1/2 таблетки 0,5 мг, например, в понедельник и четверг). Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю.

Побочные действия: наиболее часто встречаются такие побочные эффекты, как снижение АД в течение первых 3-4 дней после родов, головокружение, головная боль, тошнота, рвота. Побочные явления носят транзиторный характер, а по тяжести являются нетяжелыми или среднетяжелыми.

Противопоказания: повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи; детский возраст (до 16 лет), т.к. безопасность и эффективность препарата у детей не установлена.

Особые указания: Достинекс® следует назначать с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией, развившейся на фоне беременности (преэклампсия или послеродовая артериальная гипертензия), с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, синдромом Рейно, с пептической язвой, с желудочно-кишечными кровотечениями, с тяжелой печеночной недостаточностью, тяжелыми психотическими или когнитивными нарушениями.

Беременность и лактация: наступления беременности следует избегать в течение, как минимум, одного месяца после прекращения приема Достинекса®. Однако применение препарата в дозе 0,5 – 2 мг в неделю по поводу нарушений, связанных с гиперпролактинемией, не сопровождается увеличением частоты выкидышей, преждевременных родов, многоплодной беременности и врожденных пороков развития плода.

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией!

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Достинекс® № П N013905/01.

Одобрена Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, приказ от 19.11.2007 №3879-Пр/07.

© Зарегистрированная торговая марка «Фармация» (США), компания группы «Пфайзер»

Представительство компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи» 109147 Москва, ул. Таганская, д.21, тел.: (495) 258-55-35, факс: (495) 258-55-38.



Достинекс®
(КАБЕРГОЛИН)

ПРЕИМУЩЕСТВА ОЧЕВИДНЫ

поводу пролактином используется трансфеноидальный доступ. Необходимость в хирургическом лечении может возникнуть в следующих ситуациях: макропролактинома, вызывающая неврологические нарушения, в том числе угрожающая зрению пациента, выраженные побочные эффекты при терапии агонистами дофамина и, наконец, резистентность к терапии. В качестве первичного и единственного метода лечения хирургическое вмешательство используется крайне редко.

Лучевая терапия, как и оперативное лечение, не является методом выбора в лечении гиперпролактинемии. Использование данного метода сопровождается вероятностью развития осложнений в результате повреждения тканей мозга, в том числе зрительных нервов, возможностью развития гипопитуитаризма. Также представляет сложность и отсроченное развитие эффекта от проведенной терапии.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

При всех формах гиперпролактинемии основным методом лечения является медикаментозный. Препараты в лечении гиперпролактинемии:

1) производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые):

- препараты 2-бромо- α -эргокриптина (Бромокриптин, Парлодел);

- препараты 2-бромо- β -эргокриптина мезилата (Абергин);

- препараты каберголина (Достинекс);

2) производные трициклических бензогуанолинов (неэрголиновые):

- препараты квинаголида (Норпролак).

Первым из применяющихся агонистов дофамина является бромокриптин, который используется в лечении гиперпролактинемического синдрома с 1972 года.

Каберголин (Достинекс) был разработан в 1982 году, а официально зарегистрирован в 1985. В России препарат зарегистрирован с 1997 года.

Несмотря на значительный опыт использования и доступность, бромокриптин имеет и ряд негативных аспектов использования. Ввиду короткого периода полувыведения препарата, частота его приема составляет 2-3 раза в сутки. Отмечается достаточная частота развития побочных эффектов, а также вероятность резистентности к терапии. Все это снижает приверженность пациентов терапии бромокриптином. Напротив, каберголин отличает возможность приема 1-2 раза в неделю ввиду длительного периода полувыведения – до 115 ч. Частота развития побочных эффектов на фоне приема каберголина также ниже, в сравнении с бромокриптином. Наиболее часто пациенты отмечают жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта

(тошнота, рвота), слабость, головокружение, головную боль (33). Так, в одном из первых крупных сравнительных исследований Webster и соавторов 1994 года, частота возникновения тошноты у пациентов, получавших бромокриптин, составила 50%, а каберголин – 31%, рвоты – 10% и 4% соответственно. Всего же ввиду развития выраженных побочных эффектов из исследования было исключено 3% пациенток в группе, получавших каберголин, и 12% – бромокриптин (34).

В ведении пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза, особенно с макропролактиномами, целью терапии является также уменьшение размеров объемного образования, что может быть достигнуто при использовании агонистов дофамина. На фоне монотерапии каберголином пациентов с опухолевой формой гиперпролактинемии на базе ГУ ЭНЦ была оценена динамика размеров опухолей. Среди женщин медиана объема опухоли до лечения составляла 101 мм³, после лечения – 64 мм³, а у мужчин до лечения – 675 мм³ и после лечения соответственно – 312 мм³.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Нет единого подхода к понятию резистентности к терапии агонистами дофамина. У пациентов с идиопатической гиперпролактинемией об эффективности проводимого лечения судят, как правило, по нормализации уровня ПРЛ. Для пациентов с аденомами гипофиза целью лечения является также контроль размеров объемного образования. В этой ситуации наиболее распространен подход к понятию резистентности к терапии как невозможности достичь уменьшения объема аденомы на 50% и более (24).

В отношении нормализации уровня ПРЛ терапия бромокриптином оказывается неэффективной до 1/3 случаев. При оценке эффективности каберголина резистентности к терапии отмечается у 10-15% пациентов (24). Более того, согласно ряду исследований, замена бромокрип-

В настоящее время выявлен целый ряд тканей и органов, где определяются экспрессия гена ПРЛ. К ним относятся головной мозг, слезные железы, тимус, лимфоузлы, потовые и молочные железы, селезенка, кожа, миометрий, децидуальная оболочка, костный мозг. В связи с возможностью продукции ПРЛ не только клетками аденогипофиза, он может обнаруживаться как в сыворотке крови, так и в слезах, ликворе, молоке, фолликулярной и амниотической жидкостях, моче. Рецепторы к пролактину найдены во многих органах и тканях: молочной железе, яичниках, матке, плаценте, яичках, придатках яичка, семенных пузырьках, предстательной железе, печени, глазах, тимусе, лимфоцитах, центральной нервной системе, надпочечниках, почках, кишечнике, островках поджелудочной железы.

криптина у резистентных к нему пациентов позволяла достичь эффекта (16). Так, в исследовании So-lao и соавторов 1997 года, у 15 из 19 пациентов с макроаденомами и у всех пациентов с микроаденомами, резистентных к терапии бромокриптином, после перевода на каберголин удалось нормализовать уровень ПРЛ (12).

В отличие от бромокриптина, хорошая переносимость каберголина позволяет использовать его большие дозы. В настоящее время накоплен опыт применения высоких доз каберголина, особенно в лечении пациентов с резистентностью к терапии, а также при значительных размерах пролактином. В исследовании Оно и соавт. (2008 г.) у 26 пациентов, ранее расцениваемых как резистентных к лечению другими агонистами дофамина, дозы каберголина под контролем уровня ПРЛ были постепенно увеличены до $5,2 \pm 0,6$ мг в неделю. На фоне данной терапии у 25 пациентов удалось достичь нормализации уровня ПРЛ (26). Существуют единичные данные о назначении до 15-20 мг каберголина в неделю (19). Большинство же специалистов сходятся во мнении, что при отсутствии видимого положительного эффекта от приема 3,0 мг каберголина в неделю, ожидать хороших результатов от дальнейшего увеличения дозы можно не всегда. Отсутствие эффекта от замены препарата и увеличения дозы у пациентов с пролактинсекретирующей опухолью гипофиза является показанием к хирургическому лечению. В настоящее время исследуется ряд препаратов, которые могут быть использованы в лечении резистентных к агонистам дофамина пациентов – антагонисты рецепторов пролактина, аналоги соматостатина, модуляторы рецепторов эстрогенов (24).

ПРОБЛЕМА КРАТНОСТИ ПРИЕМА КАБЕРГОЛИНА

Согласно данным фирмы-изготовителя, после приема каберголина снижение уровня ПРЛ крови у пациентов с гиперпролактинемией сохраняется в течение

7-28 дней, а период его полувыведения составляет 79-115 часов. Когда необходимая доза составляет менее 1 мг в неделю, возможен однократный прием препарата. При назначении дозы 1 мг каберголина и выше прием следует разделять на 2 раза в неделю и более. Необходимость приема каберголина чаще, чем 2 раза в неделю связана не с изменением эффективности препарата, его фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями, а с его переносимостью. На фоне одномоментного введения больших доз каберголина повышается риск развития побочных эффектов, прежде всего артериальной гипотензии. В случае хорошей переносимости лечения разделять прием более чем на 2 раза в неделю не целесообразно.

ВСЕМ ЛИ ПАЦИЕНТАМ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ ПОКАЗАНА ТЕРАПИЯ?

В случае выявления гиперпролактинемии у пациентов репродуктивного возраста, предъявляющих характерные клинические жалобы, вопрос о необходимости терапии, как правило, не возникает. Даже если больной не предъявляет выраженных жалоб, на фоне гиперпролактинемического гипогонадизма отмечается повышение риска остеопении/остеопороза, что связано, прежде всего, со снижением уровня эстрогенов. Также повышение уровня ПРЛ может сопровождаться нарушениями углеводного, водно-электролитного балансов, психической сферы.

В случае выявления умеренной гиперпролактинемии у женщины менопаузального и постменопаузального возраста, при отсутствии у нее жалоб, возможно динамическое наблюдение. До определения дальнейшей тактики ведения обязательно проведение нейровизуализации.

При выявлении нормальной картины аденогипофиза, признаков его неоднородности, синдрома пустого турецкого седла и даже микроаденомы возможно воздержаться от назначения агонистов дофамина. Согласно исследованиям, при гиперпролактинемии при отсутствии лечения до 95% случаев не наблюдается роста микроаденомы. Одна-

Существует целый ряд внешних стимулов, вызывающих временное повышение ПРЛ. Повышение ПРЛ в десятки раз является физиологическим во время беременности и грудного вскармливания. К умеренной гиперпролактинемии могут приводить физическая нагрузка, стресс, половой акт, пальпация молочных желез, венепункция. Поэтому диагноз истинной патологической гиперпролактинемии может быть установлен только после повторного подтверждения повышения ПРЛ. Также перед проведением других исследований и назначением терапии у пациенток репродуктивного возраста следует исключить наступление беременности.

ко обязательно проведение динамического контроля такой группе пациентов с оценкой уровня ПРЛ и проведением МРТ головного мозга. Согласно ряду специалистов, и у пациенток репродуктивного возраста при сохранении регулярного менструального цикла и умеренном повышении уровня ПРЛ также возможно динамическое ведение. При выявлении макроаденомы, сопровождающейся значительным повышением ПРЛ, назначение терапии показано с целью контроля размеров объемного образования (8).

ТЕРАПИЯ ЭСТРОГЕНСОДЕРЖАЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

Представляет интерес вопрос влияния эстрогенсодержащих препаратов, таких, как комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и препараты для заместительной гормональной терапии

(ЗГТ), на уровень ПРЛ, в том числе у пациентов с гиперпролактинемией. Данные литературы достаточно противоречивы. Ряд исследований показал умеренное увеличение ПРЛ на фоне приема КОК у 12-30% пациентов (22, 24). Есть сообщения о влиянии заместительной терапии эстрогенами и на рост пролактином (17). По другим данным, эффект вышеуказанной терапии на уровень пролактина и размер аденомы был минимальным либо отсутствовал (4, 13, 30, 31).

Согласно современным представлениям, присутствие гиперпролактинемии не является противопоказанием к назначению эстрогенгестагенсодержащих оральных контрацептивов пациенткам с гиперпролактинемией. При наличии соответствующих показаний у пациенток пери- и постменопаузального возраста решается вопрос о проведении заместительной гормональной терапии. В случае непереносимости или резистентности к агонистам дофамина, при неэффективности радикального лечения пациенткам репродуктивного возраста также может быть рекомендована ЗГТ. Основным фактором, определяющим возможность назначения эстрогенсодержащей терапии и тактику ведения, является размер и характер роста аденомы. В рамках динамического контроля пациенткам рекомендовано исследование уровня ПРЛ до и через 3 месяца после начала терапии, а также проведение МРТ головного мозга на фоне лечения. При этом следует продолжить ранее начатую терапию агонистами дофамина (10).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Достаточно часто приходится сталкиваться с вопросами планирования беременности у пациенток с гиперпролактинемией. Отсутствие беременности часто является поводом для обращения к врачу и последующего обследования, в рамках которого и устанавливается наличие гиперпро-

лактинемии.

Во время нормально протекающей беременности у женщины отмечается физиологическое повышение уровня ПРЛ. Увеличение ПРЛ можно выявить уже на 8 неделе беременности. В последующем наблюдается прогрессивное увеличение его уровня в десятки раз: если до беременности у здоровой женщины уровень ПРЛ составляет 10-25 нг/мл, то к концу может достигать 200-400 нг/мл. У некоторых пациенток этот уровень достигает 600 нг/мл. Таким образом, контроль уровня ПРЛ в течение беременности даже среди женщин с гиперпролактинемией в анамнезе не является целесообразным. Небольшое снижение ПРЛ может отмечаться на 38-40 неделях беременности (9). Резкое снижение базального уровня ПРЛ наступает в течение первой недели после родов. Если женщина не проводит грудного вскармливания, то уровень ПРЛ возвращается к нормальным значениям через 3-4 недели. У кормящих женщин уровень ПРЛ значительно возрастает через 20-30 минут от начала кормления.

По медицинским показаниям с целью прекращения лактации используются агонисты дофамина. Для предупреждения и подавления физиологической лактации бромокриптин назначают по 2,5 мг 2 раза в день в течение 14 дней.

Меньшее количество побочных эффектов, большее удобство в применении для пациентов и эффективность, по данным ряда авторов, наблюдаются при использовании каберголина. Для предотвращения послеродовой лактации каберголин назначают 1 мг однократно в первый день после родов. Для подавления установившейся лактации каберголин назначают по 250 мкг каждые 12 ч в течение 2 дней: при данном режиме дозирования побочные эффекты (особенно артериальная гипотензия) наблюдаются реже (6, 28).

Наибольшие разногласия возникают при планировании беременности у пациенток с аденомами гипофиза. Увеличение содержания эстрогенов во время бере-

менности само по себе приводит к гиперпролактинемии и гиперплазии лактотрофов. Однако у пациенток с гиперпролактинемией это не ведет, как правило, к последующему росту опухоли (7). Так, в исследовании Wang и соавторов 1979 года, риск клинически значимой прогрессии опухоли во время беременности у пациенток с микроаденомами составил 5,5%, а макроаденомами – 23% (18). В подобном исследовании Molitch и соавт. данные показатели составили 1,6% и 15,5% соответственно (23). Представляет интерес тот факт, что выраженность неврологических осложнений в результате роста пролактином значительно выше среди женщин, совсем не получавших либо получавших консервативную терапию менее года. Также частота репродуктивных потерь на ранних сроках значимо ниже среди женщин, получавших до беременности агонисты дофамина – 9% против 36% (21).

При ведении беременности у пациенток с микроаденомой гипофиза наряду с общеклиническим наблюдением показана оценка полей зрения 1 раз в триместр. Беременным с макроаденомами рекомендовано наблюдение нейроофтальмолога, исследование полей зрения 1 раз в месяц. При подозрении на рост объемного образования показано проведение МРТ головного мозга (начиная со второго триместра беременности и без контрастного усиления). В плановом порядке после родов всем пациенткам с пролактиномами также необходимо проведение МРТ.

Согласно современным рекомендациям, гиперпролактинемия не является противопоказанием к проведению грудного вскармливания. Его продолжительность, если нет данных за рост объемного образования, также не ограничивается (8).

При подтверждении наступления беременности у пациенток с гиперпролактинемией терапия агонистами дофамина отменяется. Возобновляют терапию только при наличии показаний в виде

признаков прогрессивного роста опухоли. В отношении применения бромокриптина в качестве индуктора беременности у пациенток с гиперпролактинемией накоплен значительный клинический опыт. Здоровье детей, рожденных от этих беременностей, не отличается от среднего в популяции. Ввиду того, что каберголин сравнительно недавно на рынке, до последнего времени не было получено достаточно данных о безопасности его для плода. Пациенткам, получавшим каберголин, за месяц до предполагаемого зачатия рекомендовалось прекратить прием, либо перейти на другие препараты. В настоящее

время получены первые данные о здоровье детей, рожденных от индуцированных каберголином беременностей. Так в исследовании Colao и соавторов 2008 года, был оценен исход 380 таких беременностей, согласно которому ни частота самопроизвольных прерываний, ни патологии новорожденных не превышали популяционные характеристики (11). Также получены данные об использовании каберголина в рамках вспомогательных репродуктивных технологий: на фоне его приема отмечалось уменьшение гемоконцентрации, а также асцита при синдроме гиперстимуляции яичников (5).

Гиперпролактинемический синдром остается одной из наиболее актуальных проблем нейроэндокринологии и эндокринной гинекологии. В арсенале врача присутствуют и современные методы лабораторного и инструментального обследования пациентов, и эффективные методы лечения. Среди всех агонистов дофамина в настоящее время каберголин является наиболее эффективным средством для лечения синдрома гиперпролактинемии у женщин и мужчин. Тем не менее целый ряд вопросов диагностики и ведения пациентов с гиперпролактинемическим синдромом требует дальнейшего изучения. 

Литература

1. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение // *Consilium-Medicum*. 2001. Т. 3, №11.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М., 2004.
3. Романцова Т.И., Мельниченко Г.А., Черноголов В.А. Проблемы диагностики гиперпролактинемических состояний // *Consilium-Medicum*. 1999. Т. I, № 2.
4. Abech D.D., Moratelli H.B., Leite S.C., Oliveira M.C. Effects of estrogen replacement therapy on pituitary size, prolactin and thyroid-stimulating hormone concentrations in menopausal women // *Gynecol Endocrinol*. 2005. Vol. 21, № 4, 223-236.
5. Álvarez C., Martí-Bonmati L., Novella-Maestre E., Sanz R., Gómez R., Fernández-Sánchez M., Simón C., Pellicer A. Dopamine Agonist Cabergoline Reduces Hemoconcentration and Ascites in Hyperstimulated Women Undergoing Assisted Reproduction // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007. Vol. 92, № 8, 2931-2937.
6. Bravo-Topete EG, Mendoza-Hernández F, Cejudo-Alvarez J, Briones-Garduño C. Cabergoline for inhibition of lactation // *Cir Cir*. 2004. Vol. 72 (1), 5-9.
7. Bronstein M.D. Prolactinomas and pregnancy // *Pituitary*. 2005. Vol. 8 (1), 31-8.
8. Casanueva F., Molitch M., Schlechte J., Abs R., Bonert V., Bronshtein M., Brue T., Cappabianca P., Colao A. Guidelines of the pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // *Clin Endocrinol*. 2006. № 65, 265-273.
9. Chen BL, Zhang ZH, Liu NB, Huang KS. Prolactin in normal pregnancy and severe pregnancy-induced hypertension // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2001. Vol. 26 (1), 67-9.
10. Christin-Maitre S., Delemerb B., Touraine P., Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy // *Annales d'Endocrinologie*. 2007. Vol. 68, 106-112.
11. Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008. Vol. 68 (1), 66-71.
12. Colao A., Di Sarno A., Samacchiaro F., Faccioli G., Merola B., Annunziato L., Lombardi G. Prolactinomas Resistant to Standard Dopamine Agonists Respond to Chronic Cabergoline Treatment // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997. Vol. 83, № 3, 876-883.
13. Corenblum B., Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. // *Fertil Steril*. 1993. Vol. 59 № 3, 671-673.
14. Fahie-Wilson Michael. In Hyperprolactinemia, Testing for Macroprolactin Is Essential. // *Clinical Chemistry*. 2003. № 49, 1434-1436.
15. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. // *Physiological Reviews*. 2000. Vol. 80 (4), 1523-1631.
16. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P., Di Salle F., Rossi F.W., Pivonello R., Di Somma C., Faggiano A., Lombardi G., Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001. Vol. 86, № 6, 5256-5261.
17. Garcia M.M., Kapcala L.P. Growth of a microprolactinoma to a macroprolactinoma during estrogen therapy. // *J Endocrinol Invest*. 1995. Vol. 18, № 6, 450-455.
18. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. // *Fertil Steril*. 1979. Vol. 31 (4), 363-72.
19. Gillam M.P., Middler S., Freed D.J., Molitch M.E. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002. Vol. 87, № 10, 4447-4451.
20. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998. Vol. 48, № 5, 547-553.
21. Kuppersmith M.J., Rosenberg K., Kleinberg D. Visual loss in pregnant woman with pituitary adenomas. // *Ann of Int Med*. 1994. Vol. 121 (7), 473-477.
22. Luciano A., Sherman B., Chapler F., Hauser K., Wallace R. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study // *Obstet Gynecol*. 1985. Vol. 65, № 4, 506-510.
23. Molitch M.E. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman // *N Engl J Med*. - 1985. - Vol. 312 (21). - P. 1364-1370.
24. Molitch M.E. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients // *Pituitary*. 2005. Vol. 8, № 1, 43-52.
25. Myai K., Ichinara K., Kondo K., Mori S. Asymptomatic hyperprolactinemia and prolactinoma in general population-mass screening by paired assays of serum prolactin // *Clin Endocrinol*. 1986. № 25, 549-554.
26. Ono M., Miki N., Kawamata T., Makino R., Amano K., Seki T., Kubo O., Hori T., Takano K. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients // *J Clin Endocrin Metab*. 2008, № 9.
27. Pelkonen R, Nikkilä EA, Grahne B. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982. Vol. 16, № 4, 383-390.
28. Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation // *Drugs*. 1995. Vol. 49 (2), 255-79.
29. Suliman A.M., Smith T.P., Gibney J., McKenna T.J. Frequent Misdiagnosis and Mismanagement of Hyperprolactinemic Patients before the Introduction of Macroprolactin Screening: Application of a New Strict Laboratory Definition of Macroprolactinemia // *Clinical Chemistry*. 2003. № 49, 1504-1509.
30. Testa G., Vegetti W., Motta T., Alagna F., Bianchedi D., Carlucci C., Bianchi M., Parazzini F., Crosignani P.G. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients // *Contraception*. 1998. Vol. 58, № 2, 69-73.
31. Touraine P., Deneux C., Plu-Bureau G., Mauvais-Jarvis P., Kuttent F. Hormonal replacement therapy in menopausal women with a history of hyperprolactinemia // *J Endocrinol Invest*. 1998. Vol. 21, № 11, 732-736.
32. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia // *J Endocrinol Invest*. 2003. Vol. 26 (4), 341-346.
33. Verhelst J., Abs R., Maiter D. Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999. Vol. 84, № 7, 2518-2522.
34. Webster J., Piscitelli G., A. Polli, Ferrari C. I., I. Ismail, Scanlon M. F. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea // *NEJM*. 1994. Vol. 331 (14), 904-909.