

АНТИПРОЛІФЕРАТИВНИЙ ЕФЕКТ ВИСОКИХ ДОЗ КАБЕРГОЛІНУ У ХВОРИХ З ОРГАНІЧНОЮ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ



**Хижняк
Оксана Олегівна**

*д. мед. н., проф.,
зав. відділу клінічної ендокринології
61002, м. Харків, вул. Артема, 10
тел./факс: (057) 315-11-88
e-mail: zenrost@mail.ru*

О.О. Хижняк, Т.Г. Гогітідзе, М.Р. Микитюк

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
НАМН України», м. Харків*

З урахуванням сучасних поглядів на біологічні ефекти пролактину (ПРЛ) та механізми регуляції його секреції виділяють функціональну (під час вагітності, лактації, у новонароджених) і патологічну гіперпролактинемію [1, 2]. Патологічна гіперпролактинемія зустрічається у 15–20% жінок, що страждають вторинною аменореєю або олігоменореєю, і у 30% – галактореєю або безпліддям, а також 75% – аменореєю та галактореєю [3, 4]. Однією з причин патологічної гіперпролактинемії є ПРЛ-секретуюча аденома гіпофіза – пролактинома (ПРОЛ) [5, 6]. Найчастіше ПРОЛ спостерігається у жінок віком від 24 до 50 років, співвідношення жінки/чоловіки становить 10:1 [7]. Агресивний перебіг захворювання відзначається у 30% хворих, у яких діагностований синдром множинної ендокринної неоплазії 1 типу. У структурі гормонально активних аденом гіпофіза питома вага ПРОЛ становить до 57%, а поширеність – від 6 до 50 випадків на 100 тис. дорослого населення європейських країн [8, 9, 10, 11, 12]. Останні дослідження показали, що частота всіх видів аденом гіпофіза, в тому числі ПРОЛ, може бути в 3–5 разів більша за дані офіційної статистики [13].

Рівень ПРЛ у сироватці крові корелює з розміром аденоми гіпофіза. За міжнародними практичними рекомендаціями, базальний рівень ПРЛ до 2000 мМО/л або 100 нг/мл може вказувати на функціональну гіперпролактинемію, рівень ПРЛ до 5000 мМО/л або 250 нг/мл – на наявність мікроПРОЛ, більше 5000 мМО/л або більше 250 нг/мл – макроПРОЛ [14, 15]. Невідповідність між макроаденомою і незначним підвищенням ПРЛ може бути обумовлена компресією ніжки гіпофіза пухлиною або артефактами при визначенні рівня ПРЛ [16].

Сьогодні хірургічне лікування не розглядається як метод вибору для лікування пацієнтів з ПРОЛ. Аденомектомія виконується у разі наявності хізмального синдрому, гігантської ПРОЛ із симптомами компресії і при неефективності медикаментозної терапії. Основний метод лікування ПРОЛ – медикаментозний [17]. Медикаментозне лікування агоністами дофаміну (АгДоф) є найбільш доцільним з погляду патогенезу ПРОЛ [18, 19]. До недоліків такої медикаментозної терапії слід віднести її тривалість і розвиток можливих побічних ефектів, зокрема вплив на всі види обміну і стан клапанного апарату серця, а також економічну складову. Тому в сучасній науковій літературі триває дискусія щодо визначення режиму терапії АгДоф, її ефективності й оптимальних термінів у хворих з гіперпролактинемією [20, 21, 22]. На сьогодні в Україні офіційно зареєстровані і використовуються в клінічній практиці неселективний АгДоф бромокриптин і селективні агоністи D2-рецепторів – каберголін (САВ) і квінаголід. Застосування цих діючих речовин у лікуванні ПРОЛ обумовлене їх властивостями пригнічувати синтез і секрецію ПРЛ та антипроліферативним ефектом на лактотрофи аденогіпофіза [1, 23]. Серед АгДоф віддають перевагу САВ та існують кілька підходів до призначення його початкової дози хворому з ПРОЛ. Перший підхід передбачає призначення стартової дози 0,25–0,5 мг на тиждень з подальшим поступовим нарощуванням дози препарату кожні 4 тижні під контролем рівня ПРЛ у крові. Згідно з інструкцією до препарату терапевтична доза в середньому становить 0,5–2 мг на тиждень. Відсутність ефекту при застосуванні 3 мг САВ на тиждень, на думку більшості авторів, вказує на

недоцільність подальшого збільшення дози препарату. Проте, на думку деяких дослідників, в окремих пацієнток з мікро- і макроПРОЛ доза САВ може сягати і 9 мг на тиждень [24, 25]. Інший підхід до визначення початкової дози САВ передбачає призначення відразу високої супресивної дози препарату з урахуванням базального рівня ПРЛ у сироватці крові [26]. Автор такого режиму терапії Л.І. Бондаренко вважає, що призначення відразу великих доз препарату в жінок із синдромом гіперпролактинемії запобігає, а надалі не формує резистентність до САВ. Вищевказаний режим, на наш погляд, може бути використаний і при лікуванні органічної гіперпролактинемії з досить високою ефективністю.

Основним фактором при вирішенні питання про збільшення дози препарату слід вважати збереження терапевтичного ефекту. Якщо на тлі збільшення дози спостерігається подальше зниження рівня ПРЛ, зберігається тенденція до зменшення розмірів ПРОЛ, а також відсутні виражені побічні ефекти, то слід вважати дану тактику доцільною.

Численні клінічні дослідження, що проводилися протягом багатьох років, довели безпеку терапії САВ і його задовільну переносимість [27, 28, 29]. Згідно з дослідженнями, проведеними А. Cola і співавт., лікування САВ протягом 24 місяців з використанням середньої терапевтичної дози препарату 1,5 мг у хворих з макроПРОЛ і 1 мг з мікроПРОЛ щотижня призводило до нормалізації рівня ПРЛ як у жінок, так і в переважній більшості чоловіків [30]. У дослідженні відзначалася задовільна переносимість САВ, побічні ефекти терапії були зареєстровані у 4,5% досліджуваних. Результати дослідження довели, що терапія САВ ефективна і безпечна у хворих макроПРОЛ та не призводить до збільшення розміру мікроПРОЛ як у жінок, так і чоловіків [25].

Багаторічний клінічний досвід застосування АгДоф у лікуванні органічної гіперпролактинемії не дає переконливих відповідей на наступні запитання: якою має бути початкова доза САВ, як довго потрібно проводити лікування АгДоф, аби запобігти ризику рецидиву синдрому гіперпролактинемії та прогресування росту ПРОЛ, які рівні ПРЛ у крові є цільовими і чи є безпечними для хворого довготривала гіпопролактинемія і терапія високими дозами САВ, враховуючи ризик виникнення уражень клапанного апарату серця [31, 32]. На сьогодні відсутні уніфіковані критерії прогнозування ефективності терапії АгДоф, антипроліферативного

ефекту, рецидиву гіперпролактинемії після її припинення, впливу тривалого застосування високих доз препарату на гормонально-метаболічні показники. Крім того, залишається невирішеною проблема несприйнятливості високих доз АгДоф і резистентності до них.

Мета роботи – вивчити антипроліферативний ефект каберголіну, застосовуваного в різних режимах супресивної терапії протягом 12 місяців, у хворих з пролактиномами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (ДУ «ПЕП НАМНУ») був обстежений і пройшов 12-місячний курс лікування АгДоф САВ 61 пацієнт з ПРОЛ (52 жінки і 9 чоловіків) віком 16–66 років. Загальна тривалість захворювання становила від 1 до 60 місяців, середня (12,3±10,1) місяця. Серед жінок, які отримували терапію САВ, у 40 була мікроаденома, у 12 – макро- і гігантська аденома. У 2 чоловіків була мікроаденома, у 7 – макроаденома.

ПРОЛ верифікували за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), яку проводили на томографі Siemens Magnetom Impact з напругою магнітного поля 1 Тл з використанням поверхневої котушки для голови. За необхідності проводили болюсне внутрішньовенне контрастування парамагнітним засобом «Магневист» (Schering AG, Німеччина) з розрахунку 0,6 мл/кг. МікроПРОЛ реєстрували за діаметром утворення ≤10 мм, макроПРОЛ – 11–30 мм і гігантську аденому – >30 мм. Об'єм гіпофіза розраховували за формулою Di-Chiro-Nelson [33] з використанням поправочного коефіцієнта 1,33 [34]:

$$V_{\text{гіпоф}} = 1/2 \times (H \times W \times L),$$

де $V_{\text{гіпоф}}$ – об'єм гіпофіза,

H – висота гіпофіза (краніокаудальний розмір, мм),

W – ширина гіпофіза (латеральний розмір, мм),

L – довжина гіпофіза (передньозадній розмір, мм).

Оцінювали сумарну і парціальну секреторну активність (ПСА) ПРОЛ за В.С. Проніним [35]. Сумарну секреторну активність – за рівнем базального ПРЛ (нг/мл) і ПСА – за відношенням базального рівня ПРЛ до об'єму аденоми гіпофіза (см³) (нг/мл/см³, відповідно).

Застосовували два режими терапії: перший – режим поступового нарощування дози САВ, починаючи з 0,5 мг на тиждень per os в 20 годин з

прийомом їжі з подальшим контролем рівня ПРЛ у крові кожні 4 тижні і титрацією дози препарату за необхідності (збільшенням тижневої дози на 0,25-0,5 мг). Підбір оптимальної дози САВ (мінімальної, на тлі якої нормалізується рівень ПРЛ при добрій переносимості) проводився за рівнем загального ПРЛ і динаміки клінічних проявів захворювання, надалі підтримувалася оптимальна терапевтична доза [36]; другий – режим високих доз (стартова супресивна терапія) з розрахунку: кількість таблеток САВ (0,5 мг) відповідає кратності підвищення рівня ПРЛ у крові по відношенню до верхньої межі вікової норми, але не більше 4 мг (8 табл.) на тиждень [18, 37]. Підбір дози САВ був індивідуальним. Станом гіпопролактинемії вважали рівень ПРЛ нижче 5-ї перцентилі [38].

Критеріями призначення першого режиму терапії були не менше трьох з нижченаведених умов:

1. Вік хворого старше 50 років у чоловіків і пре- чи постменопауза в жінок (старше 40 років).
2. Наявність мікроПРОЛ за даними МРТ.
3. Попереднє хірургічне лікування, променева терапія, лікування АгДоф.
4. Рівень ПРЛ у крові при первинному огляді не перевищував більш ніж утричі значення, що відповідає 95-й перцентилі вікової норми.

Критеріями призначення другого режиму терапії були не менше чотирьох з нижченаведених умов:

1. Вік пацієнтів: репродуктивний (до 40 років) у жінок і до 50 років у чоловіків.
2. Наявність макро- або гігантської ПРОЛ за даними МРТ.
3. Рівень ПРЛ у крові при первинному огляді перевищував більш ніж утричі значення, що відповідає 95-й перцентилі вікової норми.
4. Відсутність попереднього лікування АгДоф та/або хірургічного лікування і променевої терапії.
5. Виражена клінічна симптоматика.

Гормональні та імунологічні дослідження проводилися в атестованих для проведення вимірювань клініко-діагностичних лабораторіях ДУ «ПЕП НАМНУ». Забір венозної крові для гормональних досліджень проводився натщесерце після 12-годинного голодування і виключення протягом попередніх 5 діб приймання фармакологічних препаратів. Рівень ПРЛ у крові (нг/мл) визначали імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) за допомогою комерційного набору реактивів ELISA (DRG Diagnostics, США).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програмного комплексу Statgraphics Plus for Windows 3.0 (Manugistic Inc. USA). Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Для порівняння декількох груп з ненормальним розподілом змінних використовували критерій Крускала–Уолліса. Для порівняння парних змінних у групах з нормальним розподілом змінних використовували критерій Манна–Уїтні. Для статистичної оцінки відмінностей між емпіричними і теоретичними частотами варіаційного ряду застосовували критерій «хі-квадрат» (χ^2) з поправкою Yates. Зв'язок між кількісними змінними з нормальним розподілом встановлювали за допомогою кореляційного аналізу (r). Отримані результати представлені в таблицях у вигляді n ; $M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Min-Max; LQ-UQ, де n – кількість спостережень, M – середнє арифметичне, m – помилка середнього, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, Min – мінімальне значення показника у вибірці, Max – максимальне значення показника у вибірці, LQ – нижній квантиль [5%], UQ – верхній квантиль [95%]. Інформаційна значимість клінічних ознак визначалася за методом байєсової статистики [39].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 48,8% хворих з мікроПРОЛ нормалізація рівня ПРЛ у крові була зареєстрована вже через 1 місяць терапії САВ, при цьому зниження рівня гормону в крові до 5-ї перцентилі відзначено у 3 хворих (15,7%). У хворих з макроПРОЛ, які перебували на другому режимі терапії, терміни нормалізації рівня ПРЛ були більше, тим не менш, при призначенні великих доз препарату через 1 місяць у 5 хворих (26,3%) були досягнуті цільові рівні, через 3 місяці – у 15 (84,2%), а до 6 місяців лікування 100% хворих мали цільові нормальні рівні ПРЛ у крові, при цьому в 4 (21,1%) концентрація ПРЛ була на рівні 5-ї перцентилі, а 9 хворих (43,4%) перебували в стані медикаментозної гіпопролактинемії. Загалом, відзначено статистично значуще зниження рівня ПРЛ у крові всіх пацієнтів, незалежно від розмірів аденоми (рис. 1, 2). Важливо зазначити, що на початку лікування побічні ефекти спостерігалися тільки в 3 хворих з мікроПРОЛ при призначенні невеликих доз САВ (1–1,5 мг на тиж). Пацієнти скаржилися на сонливість у денний період доби і невелику нудоту, оскільки приймали препарат вранці натщесерце. Прийом препарату у вечірні години після приймання їжі дозволив мінімізувати вищевказані скарги, й надалі, вже через 2 тижні

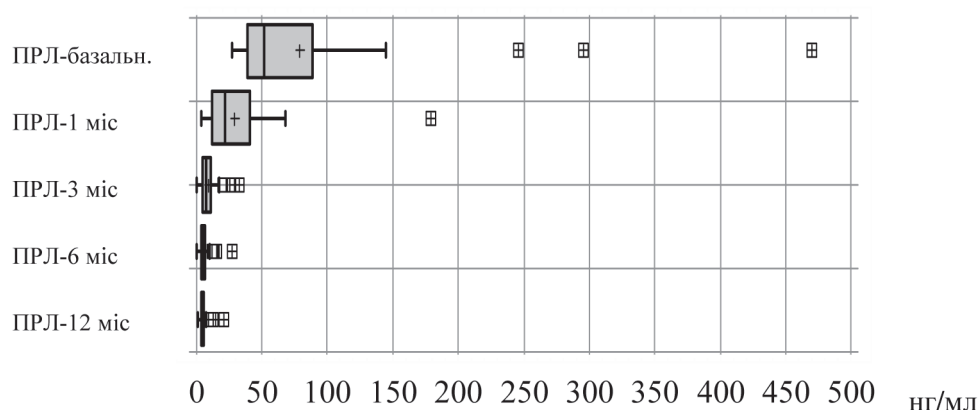


Рис. 1. Середні рівні ПРЛ (нг/мл) у крові хворих з мікроПРОЛ у динаміці 12 міс терапії САВ.

після початку лікування, переносимість САВ була задовільною в усіх пацієнтів незалежно від сумарної дози.

При оцінці рівня показників ПРЛ у динаміці лікування в різних режимах (табл. 1–4) встановлено, що при призначенні високих стартових доз САВ вже через 1 місяць рівень ПРЛ у 58,1% знижувався до референтних значень для даного віку і статі, що є позитивним ефектом проведеної терапії, враховуючи, що початковий рівень ПРЛ у цієї групи пацієнтів перевищував нормальні значення в 5–10, а в 6 випадках – більш ніж у 100 разів. При використанні другого режиму лікування у 15 пацієнтів (48,4%) через 1 місяць концентрація ПРЛ у крові відповідала 95-й перцентилі ($\chi^2=4,2$; $p=0,003$) по відношенню до групи хворих, які отримували лікування в першому режимі. Надалі, в динаміці спостереження, не встановлено статистично значущих відмінностей у частоті нормалізації рівня ПРЛ у крові хворих, які отримували терапію в різних режимах (рис. 3).

Поряд з нормалізацією клінічного і гормонального статусу на тлі супресивної терапії САВ, згідно з рекомендаціями Міжнародного консенсусу

Таблиця 1

Зміна об'єму гіпофіза (см³) у хворих з пролактиномами до і після 12 міс терапії каберголіном (за даними МРТ)

Статистичний показник	До лікування	Через 12 міс після початку лікування
n	61	58
M	3,04	1,77
m	0,89	0,52
Me	0,7	0,5 ²
SD	7,02	3,71 ¹
Min	0,1	0,03
Max	36,3	22,64
LQ	0,5	0,4
UQ	2,3	1,8

Примітка: ¹ – $p=0,001$ по відношенню до показника до початку лікування ($F\text{-ratio}=0,28$); ² – $p=0,01$ по відношенню до показника до початку лікування за критерієм Вілксона–Манна–Уїтні.

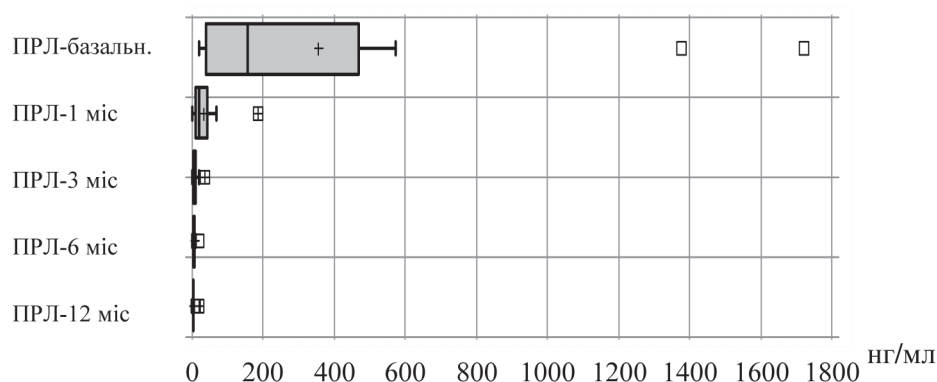


Рис. 2. Середні рівні ПРЛ (нг/мл) у крові хворих з макроПРОЛ у динаміці 12 міс терапії САВ.

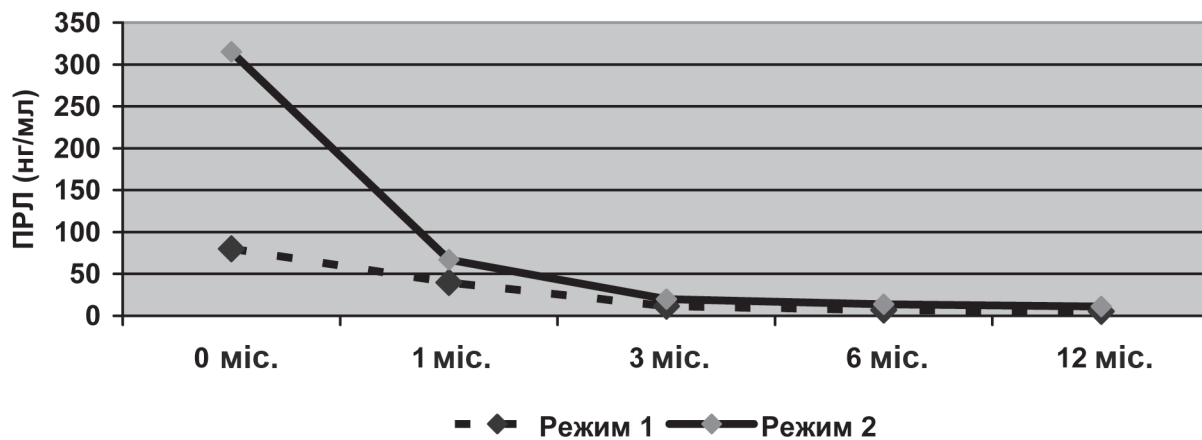


Рис. 3. Динаміка середнього рівня ПРЛ у крові хворих з ПРОЛ до і на тлі різних режимів терапії САВ.

діагностики та лікування гіперпролактинемічного синдрому [1], важливим критерієм ефективності лікування є зменшення об'єму аденоми більш ніж на 50% від початкового. Через 12 місяців після початку терапії всім хворим було проведено контрольне МРТ дослідження для оцінки цього параметра (рис. 4, 5).

Загалом у всій групі пацієнтів встановлено статистично значуще зменшення об'єму гіпофіза після 12 місяців лікування ($p < 0,001$) (табл. 1), з них у 9 (15,5%) на 50% і більше від початкового об'єму.

При індивідуальному аналізі з урахуванням режиму терапії встановлено, що тільки у пацієнтів,

яким були призначені великі стартові дози препарату, зареєстровано зменшення розмірів аденоми: у 13 пацієнтів (43,3%) на 50% і більше, з них у 9 (50%) з мікроПРОЛ і 4 (33,3%) з макроПРОЛ. У 2 пацієнтів із макро- і гігантською ПРОЛ на тлі прийому високої дози САВ (кумулятивна доза препарату склала 104 мг/рік, при початковій дозі 4 мг/тиж протягом 3 міс із наступним зниженням відповідно до рівня ПРЛ у крові) відзначалося зменшення об'єму пухлини на 60% від вихідного за відсутності побічних ефектів, пов'язаних з прийомом препарату. Менш істотне зменшення (на 30–49%) об'єму пухлини після 12 місяців терапії зареєстровано у 9 хворих

Таблиця 2

Вплив супресивної терапії каберголіном у різних режимах на об'єм гіпофіза після 12 міс лікування у хворих з пролактиномами (n=56)

№	Критерії ефективності	Режим терапії 1 (n=26)		Режим терапії 2 (n=30)	
		МікроПРОЛ (n=21)	МакроПРОЛ (n=5)	МікроПРОЛ (n=18)	МакроПРОЛ (n=12)
1	Зменшення об'єму гіпофіза більш ніж на 50%	0	0	9 (50%)	4 (33,3%)
2	Зменшення об'єму гіпофіза на 30–49%	0	0	5 (27,7%)	4 (33,3%)

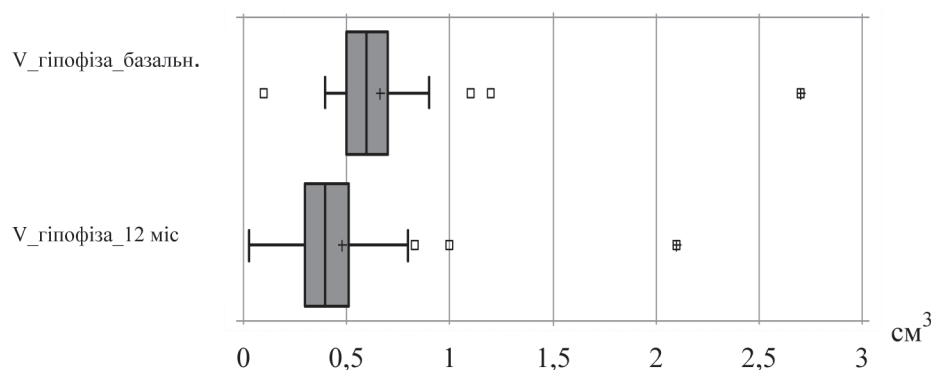


Рис. 4. Об'єм гіпофіза (см³) за даними МРТ у хворих з мікропролактиномами до і після 12 міс супресивної терапії каберголіном ($p = 0,001$, за критерієм Вілкоксона–Манна–Уїтні).

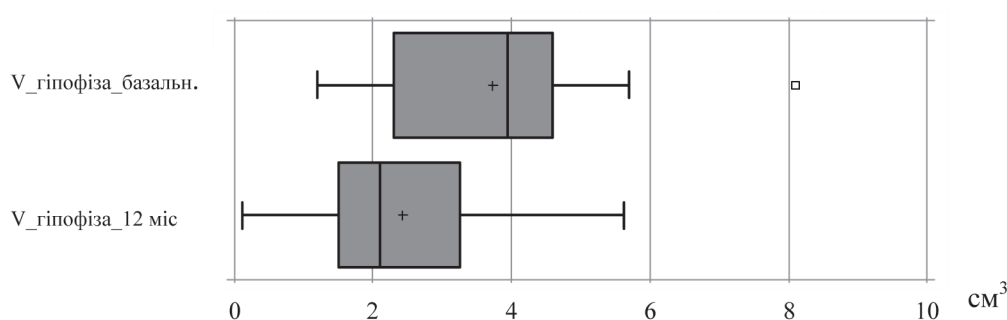


Рис. 5. Об'єм гіпофіза (см³) за даними МРТ у хворих з макропролактиномами до і після 12 міс супресивної терапії каберголіном ($p=0,02$, за критерієм Вілкоксона–Манна–Уїтні).

(30%), які також отримували лікування в режимі високих доз (табл. 2).

Вивчався ступінь активності пухлинного процесу до і після 12 місяців терапії за рівнем ПСА (табл. 3, 4). При порівнянні цього показника залежно від розміру ПРОЛ у хворих було встановлено, що незважаючи на більш низькі вихідні показники ПСА у хворих з макроПРОЛ ($Me=33,7$ нг/мл/см³, $p<0,05$), у результаті 12 місяців супресивної терапії цей показник був достовірно нижчим порівняно з аналогічним у групі хворих з мікроПРОЛ ($Me=1,1$ нг/мл/см³ і $Me=8,4$ нг/мл/см³ відповідно, $p<0,05$), що є ще одним аргументом для призначення високих стартових доз САВ. Така ж залежність встановлена і при оцінці ступеня зниження ПСА залежно від застосовуваних режимів терапії. При призначенні другого режиму через 12 місяців

рівень ПСА був нижче порівняно з аналогічним показником у групі хворих, які отримували лікування в режимі поступового нарощування дози препарату (табл. 4).

Загалом, оцінюючи ефект впливу кумулятивної (мг/рік) і середньої (мг/тиж) дози САВ на об'єм ПРОЛ, можна зробити висновок, що тільки призначення високих стартових доз препарату обумовлює зменшення розмірів пухлини у хворих як з мікро-, так і макро- й гігантськими ПРОЛ, що підтверджується наявністю позитивного кореляційного зв'язку між сумарною кумулятивною дозою препарату і вихідними параметрами: об'ємом гіпофіза: $r=0,41$; $p=0,001$; ПСА: $r=0,32$; $p=0,02$, а також між середньою дозою САВ протягом усього періоду спостереження (мг/тиж) і об'ємом гіпофіза ($r=0,39$; $p=0,002$) і ПСА ($r=0,32$; $p=0,01$).

Таблиця 3

Зміна рівня парціальної секреторної активності (ПСА) (нг/мл/см³) у хворих із пролактиномами до і після 12 міс терапії каберголіном

Статистичний показник	До лікування		Через 12 міс після початку лікування	
	мікроПРОЛ	макроПРОЛ	мікроПРОЛ	макроПРОЛ
n	40	19	39	16
M	129,7	98,2	10,6	1,5
m	20,7	35,0	1,4	0,3
Me	87,0	33,7 ²	8,4	1,1 ²
SD	130,9	152,6	8,8	1,3 ¹
Min	38,1	1,0	1,33	0
Max	783,3	590,1	42,2	4,83
LQ	62,5	6,7	4,9	0,3
UQ	147,5	116,3	11,5	2,42

Примітка: ¹ – $p=0,001$ по відношенню до показника до початку лікування (F -ratio=0,28); ² – $p=0,01$ по відношенню до показника до початку лікування за критерієм Вілкоксона–Манна–Уїтні.

Зміна рівня парціальної секреторної активності (ПСА) (нг/мл/см³) у хворих із пролактиномами до і після 12 міс терапії каберголіном у різних режимах

Статистичний показник	До лікування		Через 12 міс після початку лікування	
	Режим 1	Режим 2	Режим 1	Режим 2
n	29	31	27	29
M	108,1	130,3	9,38	6,1
m	16,9	30,5	1,8	1,3
Me	85,4	72,8	8,22	4,0 ²
SD	90,8	169,6	9,3	7,4
Min	1,0	5,8	0,2	0
Max	367,5	78,3	42,2	29,0
LQ	48,4	51,5	2,8	1,6
UQ	141,5	141,4	10,9	6,6

Примітка: ² – $p=0,01$ по відношенню до показника до початку лікування за критерієм Вілкоксона–Манна–Уїтні.

При більш детальному аналізі виявлена позитивна тенденція залежності об'єму гіпофіза від середньої дози САВ протягом усього періоду лікування (мг/тиж) у хворих з макроПРОЛ (F-Ratio=2,34; $p=0,06$). Статистичну недостовірність можна пояснити великим діапазоном значень об'єму гіпофіза в цієї когорти пацієнтів (рис. 5). Водночас у хворих з мікроПРОЛ було відзначено більш виражене зменшення об'єму гіпофіза на тлі терапії великими дозами САВ і виявлено статистично значущу регресійну залежність між середньою дозою препарату за весь період лікування і об'ємом аденоми (F-Ratio=3,24; $p=0,03$) (рис. 6). Медіана середньої терапевтичної дози САВ склала 0,8 мг/тиж (LQ 0,5–UQ 0,9; Min 0,2–Max 1,8 мг/тиж)

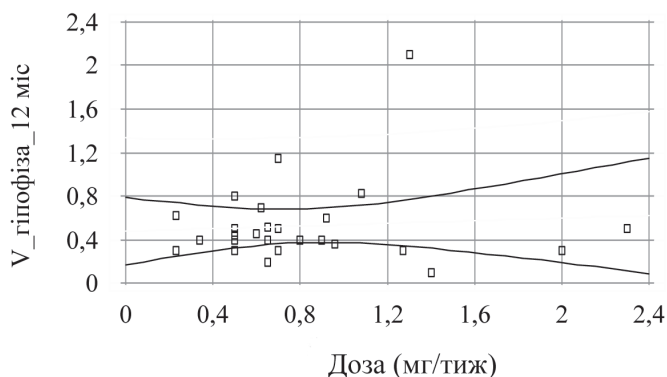


Рис. 6. Регресійна залежність середньої дози САВ (мг/тиж) за 12 міс лікування і об'єму аденоми гіпофіза у хворих з мікроПРОЛ (F-Ratio=3,24; $p=0,03$).

і була найбільш оптимальною для досягнення максимального позитивного ефекту, що дозволяє у 35,9% хворих з мікроПРОЛ домогтися зменшення об'єму аденоми від 30–50% і більше від початкового. Медіана середньої кумулятивної дози для хворих з мікроПРОЛ склала 33,8 мг/рік (LQ 26–UQ 47,8; Min 10,4–Max 93,6]). Для пацієнтів з макро- і гігантськими ПРОЛ медіана середньої терапевтичної дози САВ склала 1,3 мг/тиж (LQ 0,5–UQ 2,0; Min 0,3–Max 2,3 мг/тиж), середньої кумулятивної дози – 67,6 мг/рік (LQ 26–UQ 104; Min 15,5–Max 120,1 мг/рік), що дозволило вважати їх найоптимальнішими для досягнення максимального терапевтичного ефекту.

ВИСНОВКИ

1. Незалежно від застосовуваного терапевтичного режиму через 6 місяців терапії каберголіном у всіх пацієнтів з пролактиномами спостерігається статистично значуще зниження рівня ПРЛ до референтних значень, що відповідають віку і статі обстежених ($p<0,001$).
2. Найбільш виражений антипроліферативний ефект спостерігається при застосуванні високих стартових доз каберголіну, що проявляється зменшенням об'єму гіпофіза на 50% і більше через 12 місяців терапії у 43,3% пацієнтів.

3. Наявність позитивного кореляційного зв'язку між сумарною кумулятивною і середньою терапевтичною дозами каберголіну протягом усього періоду лікування з об'ємом гіпофіза і ПСА вказує на доцільність призначення високих стартових доз препарату в хворих як з мікро-, так і макро- й гігантськими пролактиномами.
4. Оптимальними середньою терапевтичною і кумулятивною дозами каберголіну для досягнення максимального терапевтичного ефекту в пацієнтів з мікропролактиномами є дози 0,8 мг/тиж і 33,8 мг/рік відповідно; для пацієнтів з макро- і гігантськими пролактиномами – 1,3 мг/тиж і 67,6 мг/рік відповідно. У пацієнтів із мікропролактиномами позитивний терапевтичний ефект досягається при меншій кумулятивній дозі препарату, що пов'язане з меншим ризиком розвитку ускладнень у віддаленому періоді, зокрема з боку серцево-судинної системи, а саме впливом каберголіну на клапанний апарат серця і розвиток рефрактерної серцево-судинної недостатності, формування якої досі викликає суперечки, незважаючи на проведення численних досліджень щодо даного питання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. Melmed, F. Casanueva, R. Andrew [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 273–288.
2. Mancini T., Casanueva F.F., Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 37 (1). – P. 67–99.
3. Beckers A. Approaching the true prevalence of pituitary tumors A. Beckers, C. Adam, A. Ciccarelli [et al.] // *ENEA abstr. Congress, Sorrento (Naples), 24–27 apr. 2004.* – Sorrento, 2004. – P. 23.
4. Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – P. 16.
5. Hoffman A.R., Melmed S., Schlechte J. Patient guide to hyperprolactinemia diagnosis and treatment // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Feb; 96 (2). – P. 35A–6A.
6. Verhelst J., Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management // *Treat Endocrinol.* – 2003. – Vol. 2 (1). – P. 23–32.
7. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011 / Tjörnstrand A., Gunnarsson K., Evert M. [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2014. – Vol. 171 (4). – P. 519–526.
8. Loyo-Varela M, Herrada-Pineda T, Revilla-Pacheco F, Manrique-Guzman S. Pituitary tumor surgery: review of 3004 cases // *World Neurosurg* – 2013. – Vol. 79 (2). – P. 331–336.
9. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007 // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95 (9). – P. – 4268–75.
10. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2010. – Vol. 72 (3). – P. 377–82.
11. Vilar L., Fleseriu M., Bronstein M.D. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2014. – Vol. 58. – P. 9–22.
12. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium / Daly A.F., Rixhon M., Adam C. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 4769–75.
13. Update in prolactinomas / M. Kars [et al.] // *Netheland J. Med.* – 2010. – Vol. 68. – № 3. – P. 104–112.
14. Drug insight: cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women / A. Colao, A. Di Sarno, E. Guerra [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – Vol. 2. – № 4. – P. 200–210.
15. Molitch M.E. Medical management of prolactin – secreting pituitary adenomas / M.E. Molitch // *Pituitary.* – 2002. – № 5. – P. 55–65.
16. St-Jean E. High prolactin levels may missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas / E. St-Jean, F. Blain, R. Comtois // *Clin. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 44. – № 3. – P. 305.
17. Guidelines of the pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas / F. Casanueva, M. Molitch, J. Schlechte [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 65. – P. 265–273.
18. Марова Е.И. Нейроэндокринология / Е.И. Марова. – Ярославль: [б. и.], 1999. – 506 с.
19. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary / S. Melmed // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1603–1618.
20. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease / Lancellotti P., Livadariu E., Markov M. [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159. – P. 1–5.
21. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma / Kars M., Delgado V., Holman E.R. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 3348–3356.
22. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline / Colao A., Galderisi M., Di Sarno A. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 3777–3784.
23. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study / Delgrange E., Trouillas J., Maiter D. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 2102–2107.
24. Individualized High-Dose Cabergoline Therapy for Hyperprolactinemic Infertility in Women with Micro- and Macroprolactinomas / O. Masami, M. Nobuhiro, A. Kosaku [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95 (6). – P. 2672–2679.

РЕЗЮМЕ

Антипроліферативний ефект високих доз каберголіну у хворих із органічною гіперпролактинемією**О.О. Хижняк, Т.Г. Гогітідзе, М.Р. Микитюк**

Мета роботи – вивчити антипроліферативний ефект каберголіну, застосовуваного в різних режимах супресивної терапії протягом 12 місяців, у хворих з пролактиномами.

Матеріали та методи. Був обстежений і пройшов 12-місячний курс лікування селективним агоністом дофаміну (АгДоф) каберголіном (САВ) 61 пацієнт з пролактиномою (ПРОЛ) (52 жінки і 9 чоловіків) віком 16–66 років. Загальна тривалість захворювання становила від 1 до 60 місяців, середня ($12,3 \pm 10,1$) місяця. Серед жінок, які отримували терапію САВ, у 40 була мікроПРОЛ, у 12 – макро- і гігантська ПРОЛ. У 2 чоловіків була мікроаденома, у 7 – макроаденома. ПРОЛ верифікували за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ). Об'єм гіпофіза розраховували за формулою Di-Chiro-Nelson з використанням поправочного коефіцієнта. Оцінювали сумарну і парціальну секреторну активність (ПСА) ПРОЛ за В.С. Проніним. Рівень ПРЛ у крові (нг/мл) визначали імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) за допомогою комерційного набору реактивів ELISA (DRG Diagnostics, США). Застосовували два режими терапії: перший – режим поступового нарощування дози САВ, починаючи з 0,5 мг на тиждень з подальшим контролем рівня ПРЛ у крові кожні 4 тижні і титрацією дози препарату за необхідності (збільшенням тижневої дози на 0,25–0,5 мг); другий – режим високих стартових доз із розрахунку: кількість таблеток САВ (0,5 мг) відповідала кратності підвищення рівня ПРЛ у крові по відношенню до верхньої межі вікової норми, але не більше 4 мг (8 табл.) на тиждень. Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програмного комплексу Statgraphics Plus for Windows 3.0 (Manugistic Inc. USA).

Результати та обговорення. При призначенні високих стартових доз САВ вже через 1 місяць рівень ПРЛ у 58,1% хворих знижувався до референтних значень, з них у 26,3% хворих з макроПРОЛ через 1 місяць були досягнуті цільові рівні, через 3 місяці – у 84,2%, а до 6 місяців – у 100% пацієнтів. У всіх хворих встановлено статистично значуще зменшення об'єму гіпофіза через 12 місяців лікування ($p < 0,001$), але тільки в тих, кому були призначені великі стартові дози препарату,

25. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients / Colao A., Di Sarno A., Landi M.L. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 2247–2252.
26. Бондаренко Л.И. Достинекс: консервативное лечение пролактином гипофиза / Л.И. Бондаренко, Е.В. Иващенко // Здоровье женщины. – 2005. – № 1. – С. 121–126.
27. Sandret I. Treatment of Acromegaly with Cabergoline / I. Sandretet [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96. – № 5. – P. 1327–1335.
28. Shimon I. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men / I. Shimon, C. Benbassat, M. Hadani // Europ. J. Endocrinol. – 2007. – № 156. – С. 225–231.
29. Cabergoline therapy of growth hormone, growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors / P. Freda, C. Reyes, A. Nuruzzaman [et al.] // Pituitary. – 2004. – № 7. – С. 21–30.
30. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy / Colao A., Di Sarno A., Guerra E. [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2007. – Vol. 67. – P. 426–433.
31. Antonini A. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease / A. Antonini, W. Poewe // Lancet Neurol. – 2007. – Vol. 6 (9). – P. 826–829.
32. Vallette S. Cabergoline therapy for prolactinomas: is valvular heart disease a real safety concern? / S. Vallette, K. Serri, O. Serri // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2010. – Vol. 8. – № 1. – P. 49–54.
33. Di Chiro G. The volume of the sella turcica / G. Di Chiro, K. B. Nelson // Am. J. Radiol. – 1962. – Vol. 87. – P. 989–1008.
34. Определение объема гипофиза по данным сагиттальных сечений при низкопольной магнитно-резонансной томографии / П.И. Лукьяненко, А.В. Дубровин, Т.К. Гудкова, О.Ю. Бородин // Мед. визуализация. – 2007. – № 3. – С. 29–36.
35. Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания / В.С. Пронин, С.Э. Агаджанян, Е.П. Гитель [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2006. – Т. 52. – № 3. – С. 33–40.
36. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение // Дисс. докт. мед. наук. (14.00.03 – эндокринология). – М., 2007. – 258 с.
37. Individualized High-Dose Cabergoline Therapy for Hyperprolactinemic Infertility in Women with Micro- and Macroprolactinomas / O. Masami, M. Nobuhiro, A. Kosaku [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – № 6. – P. 2672–2679.
38. Хижняк О.О., Микитюк М.Р., Гогитидзе Т.Г. Возрастные нормы содержания пролактина в сыворотке крови здоровых добровольцев // Проблемы эндокринной патологии. – № 2. – 2015. – С. 76–84.
39. Armitage P. Statistical Methods in Medical Research / P. Armitage, G. Berry. – Cambridge: University Pres.

zareєстровано зменшення розмірів аденоми на 50% і більше від початкового об'єму: у 9 з мікроПРОЛ і у 4 з макроПРОЛ. Наявність позитивного кореляційного зв'язку між сумарною кумулятивною і середньою терапевтичною дозою САВ протягом усього періоду лікування з об'ємом гіпофіза і ПСА вказує на доцільність призначення високих стартових доз препарату у хворих як з мікро-, так і макро- й гігантськими ПРОЛ.

Висновки. Найвираженіший антипроліферативний ефект спостерігається при застосуванні високих стартових доз САВ. Оптимальними середньою терапевтичною і кумулятивною дозами САВ для досягнення максимального терапевтичного ефекту в пацієнтів з мікроПРОЛ є дози 0,8 мг/тиж і 33,8 мг/рік, відповідно; для пацієнтів з макро- і гігантськими ПРОЛ – 1,3 мг/тиж і 67,6 мг/рік, відповідно. У пацієнтів з мікроПРОЛ позитивний терапевтичний ефект досягається при меншій кумулятивній дозі препарату, що пов'язано з меншим ризиком розвитку ускладнень у віддаленому періоді.

Ключові слова: пролактинома, каберголін, лікування.

РЕЗЮМЕ

Антипроліферативний ефект високих доз каберголіна у больних с органічної гіперпролактинемією

О.О. Хижняк, Т.Г. Гогитидзе, М.Р. Микитюк

Цель работы – изучить антипроліферативний ефект каберголіна, призначеного в різних режимах супресивної терапії в теченні 12 місяців, у больних с пролактиномами.

Матеріали і методи. Был обследован и прошел 12-месячный курс лечения селективным агонистом дофамина (АгДоф) каберголином (САВ) 61 пациент с пролактиномой (ПРОЛ) (52 женщины и 9 мужчин) в возрасте 16–66 лет. Общая длительность заболевания составляла от 1 до 60 месяцев, средняя (12,3±10,1) месяца. Среди женщин, получавших терапию САВ, у 40 была микроПРОЛ, у 12 – макро- и гигантская ПРОЛ. У 2 мужчин была микроаденома, у 7 – макроаденома. ПРОЛ верифицировали с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Объем гипофиза рассчитывали по формуле Di-Chiro-Nelson с использованием поправочного коэффициента. Оценивали суммарную и парциальную секреторную активность (ПСА) ПРОЛ по В.С. Пронину. Уровень ПРЛ в крови (нг/мл) определяли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (Awareness

Technology, США) с помощью коммерческого набора реактивов ELISA (DRG Diagnostics, США). Применяли два режима терапии: первый – режим постепенного наращивания дозы САВ, начиная с 0,5 мг в неделю с последующим контролем уровня ПРЛ в крови каждые 4 недели и титрацией дозы препарата при необходимости (увеличением недельной дозы на 0,25–0,5 мг). Второй – режим высоких стартовых доз из расчета: количество таблеток САВ (0,5 мг) соответствовало кратности повышения уровня ПРЛ в крови по отношению к верхней границе возрастной нормы, но не более 4 мг (8 табл.) в неделю. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного комплекса Statgraphics Plus for Windows 3.0 (Manugistic Inc. USA).

Результаты и обсуждение. При назначении высоких стартовых доз САВ уже через 1 месяц уровень ПРЛ у 58,1% больных снижался до референтных значений, из них у 26,3% больных с макроПРОЛ через 1 месяц были достигнуты целевые уровни, через 3 месяца – у 84,2%, а к 6 месяцам лечения – у 100%. У всех больных установлено статистически значимое уменьшение объема гипофиза через 12 месяцев лечения ($p < 0,001$), но только у тех, кому были назначены большие стартовые дозы препарата, зарегистрировано уменьшение размеров аденомы на 50% и более от исходного объема: у 9 с микроПРОЛ и у 4 с макроПРОЛ. Наличие положительной корреляционной связи между суммарной кумулятивной и средней терапевтической дозами САВ в течение всего периода лечения с объемом гипофиза и ПСА указывает на целесообразность назначения высоких стартовых доз препарата у больных как с микро-, так и с макро- и гигантскими ПРОЛ.

Выводы. Наиболее выраженный антипроліферативний ефект отмечается при применении высоких стартовых доз САВ. Оптимальными средней терапевтической и кумулятивной дозами САВ для достижения максимального терапевтического эффекта у пациентов с микроПРОЛ являются дозы 0,8 мг/нед и 33,8 мг/год, соответственно; для пациентов с макро- и гигантскими ПРОЛ – 1,3 мг/нед и 67,6 мг/год, соответственно. У пациентов с микроПРОЛ положительный терапевтический эффект достигается при меньшей кумулятивной дозе препарата, что сопряжено с меньшим риском развития осложнений в отдаленном периоде.

Ключевые слова: пролактинома, каберголин, лечение.

SUMMARY

Anti-proliferative effects of high doses cabergoline in patients with organic hyperprolactinemia*O.O. Khyzhnyak, T.G. Gogitidze, M.R. Mikityk*

The aim of the study – to investigate the anti-proliferative effect of cabergoline (CAB) which was used in different regimes of suppressive therapy during 12 months in patients with prolactinomas.

Materials and methods. It was examined and underwent a 12 month course of treatment by selective dopamine agonist (AgDof) CAB 61 patients with prolactinoma (PROL) (52 women and 9 men) aged 16–66 years. The total duration of the disease ranged from 1 to 60 months, average (12,3±10,1) months. Among the women, treated with CAB, it was mikroPROL 40, macro&giant PROL-12. Among men it 2 was microadenoma, 7 macroadenoma. PROL was verified using magnetic resonance imaging (MRI). Pituitary volume was calculated by the formula Di Chiro-Nelson using the correction coefficient. Were estimated total and partial secretory activity (PSA) in PROL for VS Pronin. PRL blood levels (ng/mL) were determined by commercial reagent kit ELISA (DRG Diagnostics, USA) on automated analyzer Stat Fax 2100 (Awareness Technology, USA). Applied two modes of therapy: 1 – the mode of gradual increase of a CAB dose, since 0,5 mg a week with the subsequent control of the PRL blood level in each 4 weeks and titration CAB dose if necessary (increase in a week dose by 0,25–0,5 mg); 2 – the mode of high starting doses from calculation: the quantity of tablets CAB (0,5 mg) corresponded to frequency rate of increase of the PRL blood level in relation to the upper limit of age norm, but no more than 4 mg (8 tablets) a

week. The statistical data analysis was carried out with the certified program package Statgraphics Plus for Windows 3.0 (Manugistic Inc. USA).

Results and discussion. At purpose of high starting doses of CAB after 1 month of treatment PRL level in 58.1% of patients decreased to the reference values, including in patients with macroPROL after 1 month at 26.3% of patients had achieved target levels, after 3 months – at 84.2%, and by 6 months of treatment – at 100% patients. In all patients it was a statistically significant decreasing the pituitary volum after 12 months of treatment ($p<0,001$), but only in patients who were treated high starting high dose CAB recorded decrease in the size of adenoma by 50% or more of the basal volume: at 9 mikroPROL and 4 macroPROL. It was a positive correlation between the total and the average cumulative therapeutic CAB dose during the treatment period with the volume of the pituitary gland and PSA indicates whether the use of high starting doses in patients with both mikro- and macro&giant PROL.

Conclusions. The most expressed anti-proliferative effect is noted at application of high starting doses of CAB. Optimum therapeutic average and cumulative doses of CAB for achievement of the maximum therapeutic effect at patients with mikroPROL are doses of 0,8 mg/week and 33,8 mg/year, respectively; for patients with macro&giant PROL – 1,3 mg/week and 67,6 mg/year, respectively. At patients with mikroPROL the positive therapeutic effect is reached on a smaller cumulative CAB dose which is associated with a lower risk of complications in the long term period.

Key words: prolactinoma, cabergoline, treatment.

Дата надходження до редакції 27.11.15 р.