

**М.Л. Кирилюк**

## ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЙ СИНДРОМ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, СУЧASНЕ ЛІКУВАННЯ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

**Фізіологія.** Пролактин є білковим гормоном, який продукується аденоцитами (лактотрофами) гіпофіза. Основна форма пролактину, що циркулює у крові, – поліпептидний ланцюг, складений 199 амінокислотними залишками, зв'язаними 3 дисульфідними містками, з молекулярною масою 23 кДа. Секреція пролактину постійно гальмується гіпоталамічним дофаміном, що потрапляє у ворітну вену гіпофіза та зв'язується з дофаміновими рецепторами 2-го типу (D2-рецепторами) на лактотрофах. Синтез і секреція пролактину посилюються під дією естрогенів, тиреотропін-рілізинг-гормону (ТРГ), епідермального чинника росту та антагоністів рецепторів дофаміну. Перші описи характерної для гіперпролактинемії картини трапляються ще у працях стародавніх авторів. А 1953 року J. Argonz і E.B. del Castillo висунули припущення, що у пацієнтів із галактореєю та аменореєю виробляється надлишок особливого гормону. Пролактин вперше було виділено 1970 року завдяки розробці методу радіоімунного аналізу (RIA), що дозволило відокремити гіперпролактинемію як окреме захворювання та відрізняти пролактин-секретуючі пухлини від аденою, що не функціонують.

**Епідеміологія.** Згідно з опублікованими 2011 року даними, частота симптоматичних пролактином варіює від 6-10 до 50 випадків на 100 тис. населення. За результатами аналізу великої вибірки даних (1607 пацієнтів, які отримували лікування з приводу гіперпролактинемії), розрахункова середня розповсюдженість патології серед чоловіків склала приблизно 10 на 100 000, у жінок – 30 на 100 000, із піком розповсюдженості серед жінок віком 25-34 роки. Натомість реальна розповсюдженість врахованих гіперпролактинемій складала 20 на 100 000 серед чоловіків і 90 на 100 000 серед жінок. Серед жінок віком 25-34 роки реєстрована захворюваність на гіперпролактинемію складає 23,9 випадку на 100 000 населення на рік. За

іншими даними, розповсюдженість гіперпролактинемії у чоловіків у популяції складає 0,07%, у жінок вона трапляється у 7 разів частіше.

У кожному четвертому спостереженні пацієнток із вторинною аменореєю виявляється пролактинома. Пролактиноми складають 27-32% усіх оперованих пухлин гіпофіза, а в осіб віком до 20 років – до 86%. У 63,5% випадків серед жінок із пролактиномою та у 65% серед жінок із прооперованою макропролактиномою раніше мало місце тривале використання пероральних контрацептивів. До 15-20% чоловічого чинника неплідності у шлюбі асоційовано з підвищеннем рівня пролактину. Гіперпролактинемія трапляється у 4-20% пацієнтів з еректильною дисфункциєю. Пролактинома є не лише найбільш розповсюдженою пухлиною гіпофіза, але й пухлиною, що найчастіше рецидивує (13,3% випадків). Вік пацієнтів із пролактиномою становить 2-80 років, пік її розвитку – дітородний вік. У дитячому або підлітковому віці пролактиноми проявляються зрідка.

**Етіологія.** У нормі пролактин індукує та підтримує лактацію після пологів. Зростання рівня пролактину можуть викликати різні фізіологічні стани: вагітність, годування груддю, стрес, фізичне навантаження, сон, приймання низки медикаментів (табл. 1).

Найчастішою причиною непухлини гіперпролактинемії є застосування лікарських препаратів (метоклопрамід, фенотіазини, бутирофенони, ріспериidon, сульпірид, домперидон, верапаміл і, зрідка, інгібітори зворотного захоплення серотоніну). Найчастіше гіперпролактинемію викликають нейролептики/антисихотики. Серед пацієнтів, які приймають типові антидепресивні препарати (фенотіазиди або бутирофенони), у 40-90% випадків спостерігається гіперпролактинемія, на тлі лікування ріспериidonом – у 50-100%. Причиною цього є антидофаміновий ефект цих медикаментів. За індукованої ліками гіперпролактинемії рівень пролактину піс-

Таблиця 1

**Етіологія гіперпролактинемії**

## Фізіологічна

- Статевий акт, оргазм, тривале подразнення сосків (рефлекторна)
- Фізичне навантаження
- Лактація
- Вагітність
- Сон
- Їда, білкова їжа, безвуглеводна дієта (?)
- Стрес (у т.ч. венопункція, гіпоглікемія)

## Фармакологічна

- Аnestетики
- Протисудомні
- Антигіпертензивні (верапаміл)
- Холінергічні агоністи / холіноміметики
- Інгібтори синтезу дофаміну в гіпоталамусі: адренолітики/симпатолітики, резерпін, метилдопа, леводопа
- Блокатори/антагоністи дофамінових рецепторів: метоклопрамід, домперидон
- Нейролептики/антисихотичні препарати: фенотіазини, бутирофенони, атипічні антисихотичні препарати
- Антидепресанти: трициклічні (амітриптилін) і тетрациклічні, інгібтори моноамінооксидази (МАО), селективні інгібтори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інші
- Естрогени: приймання оральних контрацептивів та їх відміна
- Блокатори H2-гістамінових рецепторів (?)
- Опіати та антагоністи опіатів
- Кокаїн
- Амфетаміни
- Інгібтори протеаз (?)
- Нейропептиди

## Патологічна

## Пошкодження стебла гіпоталамо-гіпофізарної системи

- Гранульоми, інфільтрація (саркоїдоз, гістіоцитоз X, туберкульоз)
- Опромінення гіпоталамуса та гіпофіза
- Киста кишени Ратке
- Травма: черепно-мозкова із перетинанням гіпофізарної ніжки, операції на супраселярній ділянці
- Пухлини: краніофарингіома, гермінома, метастази у гіпоталамусі, менінгіома, супраселярний ріст пухлин гіпофіза

## Гіпофізарна

- Пролактинома
- Ідіопатична гіперпролактинемія
- Макропролактинемія
- Акромегалія
- Лімфоцитарний гіпофізит або параселярні пухлини гіпофіза
- Макроаденома (із компресією хіазми)
- Мікст-пухлина гіпофіза, що продукує ПРЛ і СТГ
- Інтраселярна кіста
- Синдром "порожнього" турецького сідла
- Операція на гіпофізі
- Травма гіпофіза

## Системні захворювання та розлади

- Первинний нелікований декомпенсований гіпотиреоз із вторинним (гіперпролактинемічним) гіпогонадизмом (синдром ван Віка-Росса-Хеннеса)
- СПКЯ
- Нейрогенна транзиторна стимуляція лактотропних клітин за операції та/або травми грудної клітки, оперізуючого лиша
- ХНН, гіпернефрому
- Цироз печінки
- Бронхогенний рак легені
- Епілептичні напади
- Опромінення голови
- Несправжня вагітність

**Примітка:** адаптовано з S. Melmed i D. Kleinberg (2008), M. Molitch (2005) із додатками.

ля приймання препарату зростає повільно та, як правило, повертається до нормальних значень впродовж 3 діб після відміни препарату. За деяких варіантів побудови гена дофамінового D2-рецептора гіперпролактинемічний ефект зазначених препаратів може посилюватися. Є відомості, що у групі з 106 пацієнтів, які отримували антипсихотики, гіперпролактинемію мали 81%, 35%, 29% і 38% осіб, які приймали рісперидон, оланзапин, зіпразидон і типові антипсихотики відповідно.

Верапаміл викликає гіперпролактинемію у 8,5% випадків, переважно за рахунок блокування гіпоталамічного дофаміну. Опіати та кокаїн, впливаючи на  $\mu$ -рецептори, спричиняють легку гіперпролактинемію. Роль естрогенів в ініціації гіперпролактинемії дискутується. У 12-30% випадків серед жінок, які приймають оральні контрацептиви з високими дозами естрогенів, відбувається незначне підвищення рівня пролактину, але цей факт зрідка виступає підставою для призначення терапії.

У деяких пацієнтів із первинним гіпотиреозом спостерігається помірна гіперпролактинемія. Тривалий перебіг захворювання без лікування взагалі або з неадекватним лікуванням може спричинювати гіперплазію гіпофіза, що імітує пухlinu. Гіперпролактинемію та збільшення гіпофіза внаслідок порушення функції щитоподібної залози можна нівелювати шляхом застосування L-тироксину, більше того, останнє сприяє зниженню стимуляції лактотрофів ТРГ.

У пацієнтів із нирковою недостатністю також буває помірна гіперпролактинемія, викликана порушенням деградації пролактину у нирках і розладом центральної регуляції рівня пролактину. Гіперпролактинемія розвивається у третині пацієнтів із захворюваннями нирок через зниження кліренсу та посилення продукції гормону. Проведення діалізу не впливає на рівень пролактину у сироватці крові, натомість після трансплантації нирки концентрація пролактину нормалізується. Гіперпролактинемія може поглиблювати прояви гіпогонадизму, характерні для хронічних захворювань нирок, і застосування агоністів дофаміну може сприяти відновленню статевої функції.

Оскільки секреція пролактину тонічно пригнічується дофаміном гіпоталамусу, деструкція або компресія гіпофізарної ніжки пухлиною гіпофіза, що не секретує пролактин, або іншим параселярним утворенням призводить до гіпер-

пролактинемії. У пацієнтів із величими пухлинами гіпофіза, що не функціонують, краніофарингіомами або гранульоматозною інфільтрацією гіпоталамуса може розвиватися гіперпролактинемія внаслідок компресії гіпофізарної ніжки або пошкодження дофамінергічних нейронів. У хворих із гістологічно верифікованими макроаденомами гіпофіза, що не функціонують, рівень пролактину понад 94 мкг/л надійно відрізняє їх від аденом, що не функціонують. Лікування агоністами дофаміну знижує рівень пролактину та поліпшує симптоматику у пацієнтів із компресією гіпофізарної ніжки, але не є методом лікування аденом гіпофіза, що не функціонують. У хворих із гіперпролактинемією важливо виключити наявність акромегалії, оскільки підвищення рівня пролактину спостерігається практично у половини пацієнтів із секретуючими соматотропін пухлинами.

Менше ніж у 10% пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією потім виявляються мікроаденоми, але вони не часто прогресують до розмірів макроаденом. Спонтанна нормалізація рівня пролактину трапляється приблизно у 30% пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією. За даними автопсій, приховані, клінічно безсимптомні аденою гіпофіза трапляються приблизно у 12% людей.

Отже, у пацієнтів із симптоматичною нефізіологічною гіперпролактинемією рекомендується виключити насамперед медикаментозні причини підвищення рівня пролактину, наявність ниркової недостатності, гіпотиреозу, параселярних пухлин.

**Клініка.** Незалежно від етіології, гіперпролактинемія може супроводжуватися гіпогонадизмом, неплідністю, галактореєю або перебігати безсимптомно. Пролактиноми також проявляються галактореєю (80%), сексуальною дисфункциєю, порушенням фертильності, а також зменшенням мінеральної щільноти кісток. Втрата кісткової тканини за гіперпролактинемії відбувається вторинно через опосередковане цим станом зниження секреції статевих гормонів. У жінок із гіперпролактинемією щільність кісткової тканини у хребті знижується на 25% і не завжди відновлюється після нормалізації рівня пролактину. У дівчинок це найчастіше проявляється порушеннями менструальної функції та галактореєю, у хлопчиків – затримкою статевого розвитку та гіпогонадизмом.

Хоча у багатьох пацієнтів індукована ліками

гіперпролактинемія перебігає безсимптомно, у деяких жінок вона все ж таки може супроводжуватися галактореєю та аменореєю, а у чоловіків проявляється зниженням лібідо, інфертильністю та еректильною дисфункцією. Є також повідомлення про підвищений ризик втрати маси кісткової тканини на тлі гіперпролактинемії, індукованої антипсихотичними засобами.

У пацієнтів із макроаденомами гіпофіза можуть переважати неврологічні скарги – головний біль, запаморочення, ознаки ураження черепно-мозкових нервів. Пролактинома може рости догори, досягаючи медіального краю зорового перехрестя та викликаючи верхньоквадрантну бітемпоральну геміанопсію, тоді як краніофарингіоми, стискаючи верхні краї зорового перехрестя, спричиняють нижньоквадрантну бітемпоральну геміанопсію. Подальший ріст будь-якої пухлини може привести до цілковитої бітемпоральної геміанопсії.

**Діагностика гіперпролактинемії** є простою та ґрунтуються на визначенні вмісту пролактину у сироватці крові, яке виконується за допомогою методу, що дає точні результати, а їх оцінка зазвичай не викликає труднощів у клінічних умовах. Нормальні значення рівня пролактину для жінок є більшими, ніж для чоловіків, і у цілому мають не перевищувати 25 мкг/л. За умов використання стандарту ВООЗ 84/500 1 мкг/л пролактину еквівалентний 21,2 мМО/л. Застосовуване раніше динамічне тестування секреції пролактину з використанням ТРГ, L-дофа, номіфензину та домперидону вже не визнається діагностично переважним перед одноразовим визначенням рівня пролактину у сироватці крові. Рівень пролактину понад 500 мкг/л свідчить про наявність макропролактиноми.

Індукована ліками гіперпролактинемія зазвичай супроводжується рівнем пролактину у межах 25-100 мкг/л, показник понад 250 мкг/л зазвичай характерний для пролактином. Деякі лікарські препарати, такі як рісперидон, метоклопрамід і фенотіазини, можуть викликати підвищення рівня пролактину понад 200 мкг/л без наявності аденою гіпофіза.

Навіть мінімальне підвищення рівня пролактину може відповісти наявності пролактиноми, натомість у першу чергу слід подумати про пухлину, що не продукує пролактин. Водночас наявність мікропролактиноми іноді може асоціюватися зі значним підвищенням рівня пролактину у крові.

Первинне визначення рівня пролактину у сироватці має проводитися без надмірного стресу під час венепункції та може виконуватись у будь-який час доби. Зазвичай одноразового визначення досить для виставлення діагнозу гіперпролактинемії, проте за наявності сумнівів аналіз можна повторити в інший день із 15-20-хвилинним інтервалом для виключення пульсаторних коливань рівня пролактину.

Попри те, що близько 85% циркулюючого пролактину представлено мономером (23,5 кД), сироватка також містить ковалентно зв'язаний димер, "великий пролактин", і ще більшу за розміром полімерну форму, "великий-великий пролактин". Термін "макропролактинемія" позначає ситуацію, коли циркулюючий пролактин представлено переважно сполукою з антипролактиновими антитілами. Великі форми пролатину (макропролактин) мають меншу біологічну активність, тому запідозрити макропролактинемію можна за відсутності типових проявів гіперпролактинемії.

Багато комерційних реактивів не визначають макропролактин. Недорогим методом виявлення макропролактину у сироватці є метод преципітації з поліетиленгліколем. Ретроспективний аналіз даних пацієнтів із гіперпролактинемією виявив, що приблизно 40% із них мають макропролактинемію. Симптоматика гіперпролактинемії відсутня у відносно невеликої частки хворих на макропролактинемію, причому галакторея спостерігається у 20% випадків, аменорея – у 45%, аденою гіпофіза – у 20%. Оскільки макропролактинемія є частою причиною гіперпролактинемії, рутинний скринінг на макропролактин дозволяє уникнути непотрібних діагностичних заходів і лікування. Через те, що вірогідно відрізнати гіперпролактинемію від макропролактинемії за клінічними ознаками неможливо, пропонується проводити скринінг на макропролактинемію в усіх випадках безсимптомної гіперпролактинемії.

За наявності пролактином рівень пролактину у сироватці крові зазвичай відповідає розміру пухлини, змінюється відповідно до останнього, і у більшості пацієнтів із вмістом пролактину понад 250 мкг/л є високою імовірністю наявності пролактиноми. Утім, пролактинома може асоціюватися з будь-яким рівнем пролактину. Зазвичай рівень пролактину є вищим у пацієнтів із макро-, ніж із мікроаденомами. З 46 чоловіків із пролактиномами рівень пролактину у сироватці

був підвищеним у середньому до 99 мкг/л (16-385 мкг/л) у 12 пацієнтів із мікроаденомами і до 1415 мкг/л (387-67900 мкг/л) у 34 пацієнтів із макроаденомами.

Макропролактиноми діаметром понад 10 мм зазвичай супроводжуються підвищенням рівня пролактину також понад 250 мкг/л. Зв'язок між рівнем пролактину та розміром пухлини не завжди є лінійним. Одна з можливих причин цього криється в "ефекті пастки" – лабораторному артефакті, що може спостерігатися на тлі високої концентрації пролактину, коли відбувається насичення антитіл у двобічному імунорадіометричному дослідженні. Вторинні (сигнальні) антитіла зв'язуються безпосередньо з надлишковим пролактином, що залишається у розчині, і таким чином стають менш доступними для пролактину, вже зв'язаного з первинними (сполученими) антитілами. Внаслідок цього на виході отримують хибно низькі значення пролактину. Тому у випадках, коли концентрація пролактину виходить значно нижчою за очікувану, рекомендується повторити аналіз із сироваткою, розведеною 1:100, для виключення потенційного "ефекту пастки" або після зв'язування з первинними антитілами провести вимивання надлишкового незв'язаного пролактину перед додаванням вторинних антитіл.

Помірне збільшення рівня пролактину може спостерігатися у пацієнтів із великими аденомами, що не функціонують, через зниження рівня дофаміну, який пригнічує секрецію пролактину нормальними лактотрофами, внаслідок дисфункції гіпофізарної ніжки.

У випадках, коли рівень пролактину у пацієнта з макроаденомою виявляється нижчим від очікуваного, також необхідно повторити визначення пролактину після розведення сироватки 1:100. Ця методика дозволяє уникнути "ефекту пастки" і диференціювати пролактиному від великої аденоми гіпофіза, що не функціонує. Через це рекомендується виключати зазначений артефакт у пацієнтів, які мають макроаденому гіпофіза та нормальній або помірно підвищений рівень пролактину. Допомогти у вирішенні даної проблеми може впровадження нових тест-систем, а також використання альтернативних референтних лабораторій.

Отже, для встановлення діагнозу гіперпролактинемії рекомендується одноразове визначення вмісту пролактину у сироватці крові. Рівень пролактину понад норму підтверджує діаг-

ноз за умови, що венепункцію проведено без зайвого стресу для пацієнта. Для діагностики гіперпролактинемії не рекомендовано динамічне тестування секреції пролактину. У пацієнтів із безсимптомною гіперпролактинемією пропонується визначати макропролактин, а у разі невідповідності між великими розмірами пухлини гіпофіза та незначним підвищенням рівня пролактину слід проводити серійне розведення зразків, аби уникнути артефактів, що можуть траплятися за використання деяких імунорадіометричних тест-систем і давати хибно заниженні результати.

**Інструментальна діагностика.** Після виключення потенційних вторинних причин гіперпролактинемії, у тому числі вагітності, виконується магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпоталамо-гіпофізарної ділянки. Сучасний протокол сканування гіпофіза передбачає динамічне 1,5 Т МРТ із різними варіантами стандартних імпульсних послідовностей. Комп'ютерна томографія є менш ефективною від МРТ у виявленні аденом малого розміру та діагностиці розповсюдження пухлини, тому може використовуватися у випадках, коли виконання МРТ є неможливим або протипоказаним.

**Лікування індукованої ліками гіперпролактинемії.** Для пацієнтів із підозрою на індуковану ліками гіперпролактинемію та наявністю симптомів останньої пропонується відмінити підозрілий препарат на 3 дні або замінити його альтернативним із наступним визначенням рівня пролактину у сироватці крові. Відміну або заміну антипсихотичних препаратів слід проводити лише після консультації з психіатром. Якщо препарат не можна відмінити, а поява гіперпролактинемії не збігається з початком застосування лікарського засобу, рекомендується проведення МРТ з метою диференційної діагностики між гіперпролактинемією, індукованою ліками, та симптоматичною внаслідок об'ємного утворення гіпофіза або гіпоталамуса.

Пацієнти з індукованою ліками гіперпролактинемією мають обговорити зміни медикаментозної терапії зі своїм лікарем. На думку деяких авторів, за безсимптомного перебігу захворювання таким хворим не слід призначати спеціального лікування. Як перший етап допомоги слід відмінити препарат, якщо це клінічно можливо. У протилежному випадку слід замінити препарат на аналогічний, але такий, що не спричинює гіперпролактинемії. Це можуть бути пре-

парати з меншою антидофаміновою активністю або арипіразол, атиповий антипсихотик, що є одночасно дофаміновим агоністом та антагоністом. Такий підхід дозволить знизити рівень пролактину та зменшити пов'язані з гіперпролактинемією негативні ефекти.

На тлі тривалого гіпогонадизму або остеопорозу, обумовлених індукованою ліками гіперпролактинемією, у випадках неможливості відміни або заміни препарату необхідно розглянути можливість призначення препаратів естрогенів або тестостерону. У будь-якому разі рішення слід приймати на підставі зіставлення позитивного впливу препарату, його побічних ефектів і потенційних несприятливих наслідків тривалої гіперпролактинемії.

І все ж питання про необхідність лікування агоністами дофаміну пацієнтів з індукованою нейролептиками гіперпролактинемією залишається дискусійним. Дані деяких досліджень свідчать, що на тлі терапії агоністами дофаміну нормалізація рівня пролактину досягається лише у менше ніж 75% випадків, але може призводити до загострення психічного захворювання. Автори цих досліджень не рекомендують застосовувати агоністи дофаміну за гіперпролактинемії, спричиненої препаратами, які неможливо відмінити або замінити. Цей висновок ґрунтуються на низькій цінності профілактики несприятливих наслідків гіперпролактинемії, низькій цінності відмови від потенційних позитивних ефектів агоністів дофаміну та високому ризику небажаних ефектів такого лікування, у тому числі загострення психотичного стану.

**Лікування пролактином.** Для лікування цього відносно рідкісного ендокринного захворювання необхідний економічно зважений підхід, заснований на принципах доказової медицини.

Для всіх форм гіперпролактинемії основним методом лікування є медикаментозний (табл. 2).

Першим із застосовуваних агоністів дофаміну є бромокріптин, що використовується у

лікуванні гіперпролактинемічного синдрому з 1972 року. Каберголін було розроблено 1982 року, а офіційно зареєстровано 1985 року.

Для зниження рівня пролактину, зменшення розмірів пухлини, відновлення функції гонад у пацієнтів із симптоматичними пролактинсекретуючими мікро- або макроаденомами рекомендується проводити терапію агоністами дофаміну. На доручення Міжнародного ендокринологічного товариства було підготовлено систематичний огляд літератури з метою оцінки терапевтичних ефектів агоністів дофаміну у пацієнтів із гіперпролактинемією (A. Wang, R. Mullan, M. Lane, C. Prasad, N. Mwirigi, M. Fernandez, A. Bagatto, A. Hazem, F. Coto-Iglysias, J. Carey, M. Kovalaske, P. Erwin, G. Ghandhi, M.H. Murad, V.M. Montori, неопубліковані дані за 2011 рік). У цьому огляді було переконливо продемонстровано переваги щодо основних клінічних завершень, а також сурогатних критеріїв (медіана, діапазон) у вигляді зменшення розмірів пухлини (62%, 20-100%), корекції дефектів полів зору (67%, 33-100%), відновлення менструального циклу (78%, 40-100%) і фертильності (53%, 10-100%), поліпшення сексуальної функції (67%, 6-100%), припинення галактореї (86%, 33-100%) і нормалізації рівня пролактину (68%, 40-100%). Наведені докази в основному було отримано з обсерваційних досліджень, які у більшості були неконтрольованими. Декілька невеликих порівняльних досліджень давали неточну оцінку ефективності та мали короткий період спостереження. Разом із тим, попри те, що дизайн цих праць не був досконалим, беззаперечна терапевтична ефективність агоністів дофаміну, дозозалежність (більші дози частіше були ефективнішими), подібність механізму дії до біологічних процесів, часова залежність між лікуванням та ефектом, порівнянність досліджень, умов і методів, а також наявність клас-ефектів препаратів дали змогу авторам дійти висновку про ефективність агоністів дофаміну у лікуванні пацієнтів із гіперпролактинемією.

Таблиця 2

#### Препарати для лікування гіперпролактинемії

- 1) похідні алкалоїдів ріжків (ерголінові):
  - 2-бromo- $\alpha$ -ергокріптин (бромокріптин);
  - 2-бromo- $\alpha$ -ергокріптин і 2-bromo- $\beta$ -ергокріптину мезилат;
  - каберголін;
- 2) похідні трициклічних бензогуанолінів (неерголінові):
  - квінаголід.

У виборі препарату агоністів дофаміну перевагу слід надавати каберголіну, адже він є ефективнішим у нормалізації рівня пролактину та зменшенні розмірів пухлини гіпофіза. Рекомендації із застосування каберголіну спираються на високу цінність зручності застосування препарату пацієнтом і можливість корекції гіпогонадизму.

Із 271 жінки з гіперпролактинемією, яких спостерігали впродовж 29 років, 240 приймали агоністи дофаміну (включаючи бромокриптин, каберголін і квінаголід). Нормалізація рівня пролактину відбулась у 71% випадків, у 80% спостережень відбулася цілковита або часткова регресія пухлини.

У плацебо контролльованому дослідженні лікування каберголіном (0,125-1,0 мг 2 рази на тиждень) впродовж 12-24 місяців пацієнтів із пролактинсекретуючими мікроаденомами привело до нормалізації рівня пролактину у 95% випадків. У 82% жінок з аменореєю на тлі терапії каберголіном відновився менструальний цикл.

У проспективному дослідженні у 26 пацієнтів із макропролактиномами, які раніше не отримували лікування, після застосування каберголіну 0,25-2 мг щотижня впродовж 6 місяців рівень пролактину нормалізувався у 81% випадків, у 92% хворих відбулося значне зменшення розмірів пухлини.

У ретроспективному дослідженні за участю 455 пацієнтів каберголін нормалізував рівень пролактину у 92% пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією або мікропролактиномами та у 77% випадків серед 181 пацієнта з макроаденомами.

У 80% чоловіків із мікро- або макроадено- мами після лікування бромокриптином, каберголіном та іншими агоністами дофаміну рівень пролактину нормалізувався. Вже після 6 місяців лікування каберголіном у дозах 0,5-1,0 мг двічі на тиждень у чоловіків відновилися нічні ерекції, кількість і рухливість сперматозоїдів.

У проспективному дослідженні з ескалацією дози за участю 150 пацієнтів (122 жінки та 28 чоловіків), 93 з яких мали мікро- і 57 – макроаденоми, рівень пролактину нормалізувався у 149 осіб, незалежно від розмірів пухлини. У цілому контроль гіперпролактинемії вимагав застосування каберголіну у дозах від 0,25 мг до 3,0 мг на тиждень, натомість іноді необхідно було збільшувати дозу до 11 мг на тиждень.

Остаточно не з'ясовано, чому каберголін є

ефективнішим за бромокриптином, хоча даний факт можна пояснити більшою спорідненістю каберголіну до рецепторів дофаміну. Менша кількість небажаних ефектів від застосування каберголіну також є його перевагою перед бромокриптином.

Клінічних досліджень із прямим порівнянням пухлинорeduкуючого ефекту різних агоністів дофаміну не проводилося. Натомість результати низких досліджень вказують на те, що бромокриптин у двох третинах випадків зменшує розмір пухлини гіпофіза приблизно на 50%, а каберголін – на 90%.

**Спостереження пацієнтів, які отримують терапію агоністами дофаміну,** має включати:

- періодичне визначення рівня пролактину, первинно через 1 місяць від початку лікування для корекції дози препарату з метою нормалізації рівня пролактину та зворотного розвитку гіпогонадизму;
- повторне проведення МРТ головного мозку через 1 рік (або через 3 місяці у пацієнтів із макропролактиномами, у яких продовжує підвищуватися рівень пролактину на тлі приймання агоністів дофаміну або виникають нові симптоми, такі як галакторея, порушення полів зору, головний біль, інші гормональні порушення);
- дослідження полів зору у пацієнтів із макроаденомами з ризиком стискання хіазми;
- оцінку та корекцію супутніх захворювань та ускладнень, а саме втрату кісткової маси, обумовлену зниженням рівня статевих стероїдів, перsistуючу галакторею на тлі нормального рівня пролактину, порушення секреції інших гормонів гіпофіза.

Пропонується не застосовувати агоністи дофаміну для лікування пацієнтів із мікропролактиномами без клінічної симптоматики.

Пацієнткам з аменореєю, спричиненою мікроаденомою, можна запропонувати використовувати агоністи дофаміну або оральні контрацептиви, адже мікроаденоми ростуть зрідка.

У лікуванні жінок пременопаузного періоду з гіперпролактинемічним гіпогонадизмом, які не планують вагітності, замість агоністів дофаміну можна застосовувати оральні контрацептиви. Проте порівняльних контролюваних досліджень цих методів лікування не проводилося. Слід зазначити, що аменорея не буде проявом рецидиву гіперпролактинемії у пацієнток, які застосовують оральні контрацептиви.

Молоді жінки з мікроаденомами, які не бажають завагітніти, можуть приймати агоністи дофаміну або оральні контрацептиви. Порівняльних контролюваних досліджень цих методів лікування не проводилося, натомість оральні контрацептиви дешевші та мають менше побічних ефектів. Рандомізованих контролюваних досліджень впливу пероральної терапії естрогенами на ріст мікроаденом не проводилося. Водночас відомо, що у пацієнток, які отримували оральні контрацептиви та естроген/прогестеронову замісну терапію впродовж 2 років, збільшення розміру пухлин не відбувалося.

Вважають, що за умов ретельного клінічного та біохімічного динамічного контролю терапію агоністами дофаміну можна поступово скорочувати та навіть відмінити у пацієнтів, які отримують таке лікування впродовж щонайменше 2 років, і у них зберігається нормальній рівень пролактину та відсутні ознаки пухлини на МРТ. Показано, що у певної частини пацієнтів агоністи дофаміну можна безпечно відмінити після 2 років лікування, якщо досягнуто сталої нормопролактинемії та значного зменшення розмірів пухлини. Ризик рецидиву після відміни варіє від 26% до 69% і залежить від рівня пролактину на час встановлення діагнозу та розмірів пухлини.

Рецидиву можна очікувати у перший рік після відміни медикаментозного лікування, причому в одному з досліджень встановлено ризик рецидиву у 18% на кожен міліметр пухлини. Після відміни терапії збільшення розмірів пухлини не відбувалося, але у 28% хворих розвивався вторинний гіпогонадизм, що свідчить про необхідність тривалого спостереження та лікування таких пацієнтів.

Для пацієнтів, у яких після 2 років терапії досягнуто нормального рівня пролактину, немає видимих залишків пухлини і терапію агоністами дофаміну було скорочено або відмінено, необхідний такий режим спостереження:

- 1) вимірювання рівня сироваткового пролактину що 3 місяці у перший рік, потім щорічно;
- 2) МРТ головного мозку за умов підвищення рівня пролактину понад норму. Для жінок із мікропролактиномами можливо відмінити агоністи дофаміну після настання менопаузи. Періодично слід контролювати розміри пухлини гіпофіза.

#### **Резистентні та злюкісні пролактиноми.**

Для пацієнтів із клінічними проявами гіперпролактинемії, у яких за допомогою стандартних доз агоністів дофаміну не вдається досягти нормалізації рівня пролактину та зменшення розмірів пухлини (резистентні пролактиноми), необхідно підвищувати дози препаратів до максимально стерпних, перш ніж розглядати можливість хірургічного втручання.

Відповідь на агоністи дофаміну може бути різною. Більшість пацієнтів із пролактиномами відповідають на стандартні дози агоністів дофаміну нормалізацією рівня пролактину та зменшенням розмірів пухлини. Проте у частини хворих досягти цього не вдається. Термін "резистентність до агоністів дофаміну" означає неможливість досягти нормального рівня пролактину та 50% зменшення розмірів пухлини на максимально стерпних дозах цих препаратів. Відображенням резистентності до лікування також може бути неможливість відновлення фертильності на стандартних дозах агоністів дофаміну. Деякі пацієнти можуть давати дискордантну відповідь на лікування (наприклад, зменшення розмірів пухлини без нормалізації рівня пролактину, або навпаки), інші можуть бути частково резистентними та потребують збільшення доз препаратів для досягнення адекватної відповіді.

Слід розрізняти резистентність до агоністів дофаміну та нестерпність цих препаратів, коли побічні ефекти перешкоджають їх використанню. Механізм резистентності до агоністів дофаміну цілком не з'ясовано. Встановлено, що у резистентних пролактиномах знижено кількість D2-рецепторів, але це спостерігається не в усіх випадках. Зв'язуючу здатність дофамінових рецепторів у пролактиномах не порушено, і мутації рецепторів не ідентифіковано. У цих пухлинах може змінюватися співвідношення ізоформ D2-рецепторів, а також порушуватися молекулярні механізми передачі сигналу. Ймовірно, підґрунтя формування резистентності пролактином до агоністів дофаміну складають різні механізми.

Мікроаденоми є менш резистентними до агоністів дофаміну, ніж макропролактиноми. У 10% випадків серед пацієнтів із мікроаденомами та у 18% – із макроаденомами не відбувається нормалізації рівня пролактину у відповідь на лікування каберголіном. У чоловіків імовірність резистентності до агоністів дофаміну є більшою, ніж у жінок. Для визначення резистен-

тності у деяких пацієнтів необхідно підвищувати дозу каберголіну до 11 мг на тиждень.

З огляду на необхідність застосування високих доз каберголіну для подолання резистентності необхідно дотримувати обережності, оскільки тривале лікування високими дозами препарату може супроводжуватися підвищеним ризиком розвитку регургітації клапанів серця. У пацієнтів із хворобою Паркінсона, які отримують понад 3 мг каберголіну на добу, є ризик регургітації клапанів серця середнього та навіть тяжкого ступеня. З іншого боку, шість із семи досліджень, присвячених вивченню стану клапанів серця у 500 пацієнтів із пролактином, які отримували стандартні дози каберголіну, не виявили ознак клінічно значущих захворювань серцевих клапанів. В одному дослідженні, де частота регургітації крізь трикуспіdalний клапан у хворих, які отримували каберголін, дорівнювала 57%, відзначено також високу частоту регургітації і в контрольній групі.

У цілому підвищення дози має бути поступовим і проводитися під контролем рівня пролактину, а пацієнтам, які потребують тривалої терапії високими дозами, необхідно проведення ехокардіографії для виключення патології серцевих клапанів. Незважаючи на те, що наразі точно не визначено дозу та тривалість лікування, пацієнти, які отримують звичайні дози каберголіну (1-2 мг на тиждень), не потребують проведення регулярного ехокардіографічного скринінгу.

Каберголін рекомендовано як препарат вибору у хворих із пролактином, але близько 10% пацієнтів є резистентними до нього. З іншого боку, чверть пацієнтів є резистентними до лікування бромокриптином, і у 80% із них можлива нормалізація рівня пролактину на тлі використання каберголіну. Тому хворих, резистентних до бромокриптину, необхідно переводити на каберголін. Клінічних іспитів, присвячених безпосередньому порівнянню ефективності різних агоністів дофаміну у зменшенні розмірів пухлини, не проводилось. Натомість результати різних досліджень вказують, що застосування бромокриптину дозволяє наполовину зменшити розміри пухлини у 2/3 випадків, тоді як каберголіну – у понад 90% хворих.

За нестерпності високих доз каберголіну або резистентності до агоністів дофаміну пацієнтам із клінічними проявами пролактином рекомендовано **хірургічне втручання** (транссфеноїдаль-

не оперативне лікування), що дозволяє у половині випадків досягти сталої нормалізації рівня пролактину без медикаментозного лікування. Встановлено, що ефективність хірургічного лікування складає 60% для мікропролактином і лише 25% для макропролактином, 70% хворих після операції потребують лікування агоністами дофаміну. У пацієнток із нестерпністю таблетованого бромокриптину можна спробувати інтравагінальне введення препарату.

Контрольованих досліджень ефективності хірургічного лікування пацієнтів із резистентними до ліків пухлинами не проводилося. Проте встановлено, що 7-50% секретуючих пролактин пухлин після хірургічного лікування рецидивують. Ускладнення хірургічного лікування, які рідше трапляються у досвідчених нейрохірургів, включають гіпопітутаризм, нецукровий діабет, ліковорео та місцеве запалення.

Лише за неефективності хірургічного лікування, за агресивних або злюкісних пролактином призначається **променева терапія**, яка включає лікування вузько колімованими фотонними пучками ("гамма-ніж"), високо енергетичним випромінюванням із застосуванням медичних лінійних прискорювачів (LINAC), кібер-ножем (CyberKnife®), протонами. Променева терапія є резервним методом лікування резистентних або злюкісних пролактином. У цілому нормалізація рівня пролактину після променевої терапії відбувається у третини пацієнтів. Попри те, що за допомогою променевого методу можна контролювати ріст пухлини, необхідно близько 20 років для досягнення максимального ефекту, а рівень пролактину не завжди нормалізується.

Показано, що звичайна фракційна радіотерапія приводить до зниження рівня пролактину приблизно у 25% хворих. За результатами 24,5-місячного спостереження виявлено, що лише у 26% пацієнтів із рефрактерними до хірургічного та медикаментозного лікування пролактином відбулася нормалізація рівня пролактину після радіотерапії гамма-ножем. За даними 16 праць, після променевого лікування 330 хворих із пролактином рівень пролактину нормалізувався у 87 (26%), знишився у 204 (62%) і не змінився у 4 хворих, а у 9 навіть підвищився (термін спостереження – 5-41 місяць). Променева терапія супроводжується низкою побічних ефектів, що включають гіпопітутаризм, рідше – пошкодження черепних нервів, крововилив у пухлину та утворення вторинних пухлин. Вико-

ристання гамма-ножа у радіохірургії пухлин обмежено чітко визначеними пухлинами із діаметром менше від 3 см і розташованими на відстані щонайменше 3 мм від зорового перехрестя.

Малігнізована пролактинома характеризується метастатичним розповсюдженням у центральній нервовій системі та поза її межами, трапляється досить зрідка, усього у літературі за 2011 рік описано близько 50 випадків. Гістологічно відрізни та карциному від аденою практично неможливо. Наразі не існує і надійного патоморфологічного маркера, що дозволяє би оцінити злоякісний потенціал пухлини. Найчастіше малігнізація та метастазування відбуваються у вигляді прогресування вже діагностованої інвазійної пролактиноми після декількох років малоектичного медикаментозного, хірургічного або променевого лікування. Дуже зрідка пролактинома із самого початку є злоякісною. Лікування малігнізованих пролактином предстає значні труднощі, тривалість життя таких пацієнтів складає у середньому 1 рік. Деякі пацієнти потребують паліативного хірургічного втручання для усунення компресії прилеглих структур мозку.

Хіміотерапія прокарбазином, вінкристином, цисплатином та етопозидом дає незначний ефект. Є повідомлення про позитивні результати застосування алкілуючого препарату – темозоламіду. Темозоламід знижує рівень пролактину та стримує ріст пухлини, якщо зразки пухлини не експресують метилгуанін-ДНК-метилтрансферазу, але прогностичну цінність цього тесту обмежено.

## ЛІТЕРАТУРА

- Argonz J., del Castillo E.B. A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin // Journal of Clinical Endocrinology, Baltimore. – 1953. – Vol. 13. – P. 9-87.
- Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – №1. – С. 2-7.
- Кирилюк М.Л. Пролактинома. Клиника и методы лечения // Здоровье мужчины. – 2007. – №2 (21). – С. 157-159.
- Brada M. et al. Radiosurgery for pituitary adenomas // Clin. Endocrinol. – 2004. – Vol. 61, №5. – P. 541-543.
- Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clinical Endocrinology. – 2006. – Vol. 65. – P. 265-273.
- Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. Melmed, F.F. Casanueva, A.R. Hoffman, D.L. Kleinberg, V.M. Montori, J.A. Schlechte, J.A.H. Wass // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 96(2). – P. 273-288 (пер. на рус. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного Эндокринологического общества // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №2. – С. 79-94).*
- Halperin I., Aller J., Varela C. et al. No clinically significant valvular regurgitation in long term cabergoline treatment for prolactinoma // Clin Endocrinol (Oxf). – 2012. – Vol. 77(2). – P. 275-280.
- Masami Ono, Nobuhiro Miki, Kosaku Amano et al. Individualized High-Dose Cabergoline Therapy for Hyperprolactinemic Infertility in Women with Micro- and Macroprolactinomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95(6). First published ahead of print March 31, 2010 as doi:10.1210/jc.2009-2605.
- Nassiri F., Cusimano M.D., Scheithauer B.W. et al. Prolactinomas: diagnosis and treatment // Expert Rev. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 7(2). – P. 233-241.
- Shimon I., Benbassat C., Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men // European Journal of Endocrinology. – 2007. – Vol. 156. – P. 225-231.

## РЕЗЮМЕ

**Гиперпролактинемический синдром:  
этиология, патогенез, клиника, диагностика,  
современное лечение**

**М.Л. Кирилюк**

В лекции представлены данные об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике, современных подходах к лечению гиперпролактинемического синдрома.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемический синдром.

## SUMMARY

**Syndrome of hyperprolactinemia: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnostics, modern treatment**

**M. Kyrylyuk**

The lecture presents data on epidemiology, etiology and pathogenesis, clinic, diagnostics and modern treatment of hyperprolactinemic syndrome.

**Key words:** hyperprolactinemic syndrome.

Дата надходження до редакції 23.10.2013 р.