

# Агонисты дофамина: 6 мифов о лечении гиперпролактинемии

Анализируя вопросы, наиболее часто задаваемые при обсуждениях докладов в рамках различных научно-практических мероприятий, несложно понять, что множество современных практикующих акушеров-гинекологов при ведении пациенток с гиперпролактинемией часто сталкиваются с рядом проблем. Эти проблемы преимущественно связаны с неоднозначным отношением к назначению агонистов дофамина, начиная от сомнений в целесообразности их применения и заканчивая длительностью курса лечения.

Наша редакция решила определить наиболее распространенные мифы о применении агонистов дофамина в лечении гиперпролактинемии и развеять их. Для этого мы обратились за помощью к старшему научному сотруднику отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», кандидату медицинских наук Ольге Алексеевне Ефименко.

**?** **Ольга Алексеевна, расскажите, пожалуйста, следует ли предпринимать какие-либо действия при наличии характерных для гиперпролактинемии симптомов (нарушение менструального цикла, бесплодие, мастопатия и т.п.) в случае нормального уровня пролактина? Стоит ли снижать концентрацию данного гормона?**

— В случаях когда уровень пролактина находится в пределах нормы (около 5–25 нг/мл), причина указанных нарушений может заключаться в другом, и не связана с нарушением гормонального фона. Назначать агонисты дофамина — группу препаратов, снижающих концентрацию пролактина, — в соответствии

с инструкцией для их применения, стоит если только показатель превышает норму. В целом определение уровня пролактина и подтверждение или исключение диагноза гиперпролактинемии сегодня является довольно простой задачей, поскольку данная методика не требует больших затрат времени и средств.

**?** **О каких методиках выявления уровня пролактина идет речь?**

— Наиболее распространенным, простым и надежным методом определения уровня пролактина в сыворотке крови на сегодняшний день является радиоиммунный анализ, применяющийся в большинстве современных лабораторий и клиник. Для этого у пациентки в любой день менструального цикла натощак производится забор крови из вены, в которой при помощи специальных анализаторов и измеряется концентрация пролактина.

**?** **Что такое hook-effect, как часто с этим можно столкнуться в клинической практике и как его избежать?**

— Феномен hook-effect представляет собой не что иное, как артефакт

в методике определения уровня пролактина и некоторых других пептидных гормонов. При анализе данные указывают на незначительное повышение концентрации гормона или его нормальный уровень при очень высоких истинных значениях. Механизм возникновения этого явления можно вкратце описать на примере умеренного повышения уровня пролактина при значительных размерах опухоли (макропролактиномы). Так, вследствие сдавливания ножки гипофиза объемным новообразованием селлярной области можно получить ложноотрицательный результат. Кроме того, не стоит забывать, что причиной таких противоречий может также являться несовершенство лабораторной диагностики, в том числе и ошибки в технике выполнения анализа.

Хочу обратить внимание: в своей клинической практике врач гинеколог-эндокринолог может ни разу не столкнуться с данным феноменом из-за крайне низкой его распространенности. Однако это не значит, что к этому не нужно быть готовым! При малейших сомнениях в корректности полученного при анализе результата, как это может случиться при наличии аденомы гипофиза большого размера, рекомендуется последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных выводов.

**?** **Если повышение уровня пролактина было подтверждено, как можно интерпретировать результаты анализа?**

— Все зависит от уровня пролактина, насколько выраженной является гиперпролактинемия. Если концентрация пролактина соответствует  $\leq 250$  нг/мл, то в данном случае речь идет о функциональной гиперпролактинемии. При этом, как правило, опухолевые новообразования не определяются. В случае концентрации пролактина выше 500 нг/мл необходимо применить визуализационные методы диагностики, так как в данном случае существует высокая вероятность того, что у пациентки будет обнаружена макропролактинома.

**?** **Возвращаясь к вопросу о терапевтических тактиках в отношении снижения уровня пролактина, расскажите, пожалуйста, насколько рациональным является назначение агонистов дофамина и есть ли особые рекомендации по их использованию?**

— Практически при любом повышении уровня пролактина, особенно когда показатели превышают 80 нг/мл, золотым стандартом лечения, в соответствии с Национальным консенсусом по ведению пациенток с гиперпролактинемией, является назначение агонистов дофамина, таких как каберголин или бромокриптин, либо растительных препаратов дофаминергического действия. При этом



О.А. Ефименко

каберголин (Достинекс) является препаратом первой линии как наиболее эффективное средство в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли гипофиза. Курс лечения должен основываться на назначении минимально эффективных доз (1 таблетка Достинекс = 0,5 мг каберголина) в соответствии с рекомендованным режимом приема (1 таблетка однократно или 1/2 таблетки 2 р/неделю).

Через месяц после окончания курса лечения определяют уровень пролактина. Если он находится в пределах нормы, то курс лечения каберголином в такой же дозе и кратности приема должен быть продолжен как минимум до 6 мес.

**?** **Существуют опасения, что терапия каберголином (Достинекс) является симптоматической и после прекращения его приема концентрация пролактина сразу возвращается к повышенным показателям. Так ли это?**

— Одна из главных ошибок в применении препарата Достинекс заключается в том, что при приеме этого лекарственного средства уровень пролактина нормализуется в краткие сроки, но требует постоянного контроля в соответствии с вышеуказанным курсом лечения. Тем не менее большинство клиницистов после одноразового достижения нормальной концентрации пролактина отменяют его прием, соответственно, уже в скором времени уровень пролактина возвращается к исходным показателям (ошибка № 1).

Еще одним заблуждением является утверждение, что чем выше уровень пролактина, тем выше должна быть стартовая доза препарата (ошибка № 2). Основываясь на рекомендациях Национального консенсуса, сколь высоким ни был бы уровень пролактина, начинать прием агонистов дофамина следует с минимально эффективных доз. Дозу можно повышать в зависимости от переносимости препарата. При этом концентрацию пролактина следует контролировать каждые 4 недели с титрованием дозы препарата для достижения минимальной эффективной дозы.

**?** **О каких еще ошибочных мнениях относительно применения препарата Достинекс в клинике гиперпролактинемии следует знать?**

— Сегодня распространен миф о том, что у пациенток с гиперпролактинемией, проходящих курс терапии препаратом Достинекс, осуществление репродуктивных планов является невозможным (ошибка № 3). Категорически не согласна! При бесплодии, обусловленном гиперпролактинемией, наступление беременности на фоне приема препарата

**ДОСТИНЕКС**  
оригинальный каберголин

- ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ\*
- ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ, ВКЛЮЧАЮЧИ АМЕНОРЕЮ, ОЛІГОМЕНОРЕЮ, АНОВУЛЯЦІЮ, ГАЛАКТОРЕЮ
- ОРИГІНАЛЬНИЙ КАБЕРГОЛІН З БІЛЬШ НІЖ 12-РІЧНИМ ДОСВІДОМ УСПІШНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В УКРАЇНІ\*\*

ДОСТИНЕКС (каберголін) таблетки по 0,5 мг 2 або 8 таблеток у скляному флаконі. Коробка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування: Вибуття фізіологічної гіперпролактинемії літцями сиротки після пологів або для припинення лактації, що пов'язані з тим, як після пологів, якщо жінка виїжджає на груді дитину груддю або коли годуюча груддю протиполозною лямпою чи дитині з медичних причин, після народження вертлого плеча або аборту. Лікування гіперпролактинемічних станів: порушення, пов'язані з гіперпролактинемією, у т.ч. аменорея, олігоменорея, нерегулярні та скупані менструації, підвищення рівня пролактинергических аденома гіпофіза (мікро- та макропролактинемія), ідіопатична гіперпролактинемія або із синдромом нормального турбулентного сніда з супутньою гіперпролактинемією – основними патологічними станами, що зумовлюють порушення репродуктивної функції. Протиполозання: Підвищена чутливість до каберголіну, до будь-яких допоміжних речовин препарату або до будь-яких апаратурних речовин. Неострога глітернція. Наявність в анамнезі фіброзних захворювань печінки, перахода із зловживанням просторду. Для довертального лікування: ознаки ураження клапанів серця, що визначаються за допомогою ехокардіографі до початку лікування. Ова, додані «обов'язково» застосування. Спосіб застосування та дози: Річковою стартовою дозою 0,5 мг 1 раз на день або 1/2 таблетки по 0,5 мг 2 рази на день (під час їди) по 1 раз на день. Піддавати лікмену дозу слід поступово, білямо – на 0,5 мг/тиждень збільшуючи до досягнення оптимальної терапевтичної ефективності. Лікування: протиполозання – дозу «1 мг/тиждень» і вище комбатується у діапазоні 0,25 мг–2 мг/тиждень. Для лікування пацієнтів з гіперпролактинемією Достинекс застосовується у дозах до 4,5 мг/тиждень. Максимально дозу препарату не має перевищувати 3 мг/тиждень. Якщо протягом дола > 1 місяця не досягнуто результату лікування, рекомендується збільшити лікмену дозу на довший період. Побічні ефекти: Загіган, дозалежний, найчастіше безсимптомний зменшення вторинного тиску, постралийа депривация гіпернція, запамороження/вертго, нудота, головний біль, сонливість, біль у животі/дискомфортність, нудота, серцебиття, утримання мочового сечі та спорожен розлад, астеноемічність, запор, біль у спині, біль у молочних залозах, діарея, порушення сну. Обов'язково застосування: Достинекс треба застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Релея, з тяжкими печінковими захворюваннями, або з серйозними порушеннями функції нирок, особливо при застосуванні у пацієнтів з функціональними порушеннями функції нирок. Достинекс слід виключити наявність вагітності, а після закінчення – вагітності в визначенні протекти вагітності 1 місяць після останнього застосування препарату. Необхідно утримуватися від керування автотранспортом або роботи, що вимагає підвищеної уваги. Вискоди з інших лікарських засобів: Тривала спільна терапія з іншими лікарськими засобами, спільна терапія з агоністами дофамінічних рецепторів, антибіотиками, антидепривантними, фармакологічними властивості: Каберголін – дофамінергический препарат з сильним трипінним пролактинергическим впливом ефектом. Категорія вагітності: За ризиком. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Промислово для розповсюдження на сайтах, символічних, конференцій з медичної тематики. Річковою посвідчення № ІА/5194/01/01 від 23.01.2014, Наказ МОЗ України № 120/2 від 22.11.2014. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Гайбуру Біофарма» в Україні, 03038, м. Київ, вул. Акосова, 12, Бізнес-Центр «Націонал Парк», Тел. (044) 391-00-50.

Достинекс не только возможно, но, по сути, является основной целью терапии. Что же касается вероятности развития гипопролактинемии на фоне приема препарата Достинекс, то, исходя из личного опыта и данных многих международных исследований, теоретически развитие данного эффекта возможно, однако на практике почти никогда не встречается. Тем не менее в отношении нарушений уровня пролактина всегда следует быть начеку, и в дополнение к первому определению его уровня через 1 мес после начала терапии препаратом Достинекс я бы рекомендовала проводить повторные анализы 1 раз в 2 мес.

**?** Пролактин является физиологическим гормоном. Зачем так часто проводить измерение его уровня и какие могут быть рекомендации к диагностике?

— Пролактин — это один из самых важных гормонов, который принимает участие в целом ряде процессов жизнедеятельности. Ему свойственны около 80 различных биологических эффектов и свыше 300 биологических функций. Пролактин принимает участие не только в процессах лактации, но и в регуляции секреции инсулина, синтеза прогестерона и поддержания нормального менструального цикла.

Пролактин опосредованно осуществляет регуляцию репродуктивной системы. Именно поэтому в ряде случаев (нарушение менструального цикла, мастопатия, бесплодие и т.п.) определение уровня пролактина является первоочередным и наиболее целесообразным решением. Безусловно, при указанных состояниях нарушение уровня секреции пролактина не всегда является основной их причиной, однако исключение гиперпролактинемии посредством такого быстрого, легкого и экономически выгодного метода, как радиоиммунный анализ, позволит значительно упростить дальнейшую диагностику.

К примеру, мастопатия является состоянием, которое не всегда обусловлено гиперпролактинемией, поэтому для исключения или подтверждения возможных нарушений секреции пролактина достаточно единожды определить его уровень. В приказе Министерства здравоохранения Украины «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине» от 05.07.2011 № 417 для подтверждения диагноза «мастопатия» рекомендовано двукратное определение уровня пролактина, в то время как во всем мире практикуется методика однократного определения. Тем не менее даже с учетом, что в 90% случаев будет достаточно однократного измерения, я рекомендовала бы при наличии сомнений в истинности результатов проводить повторное определение уровня пролактина.

**?** Насколько необходимой является медикаментозная терапия агонистами дофамина при мастопатии? Какова вероятность возникновения новообразований при отсутствии лечения?

— Действительно, как и указано в литературных источниках, пролактин играет ключевую роль в патогенезе гиперпролиферативных процессов (молочная железа является органом-мишенью для пролактина). В современной литературе также приводятся данные, что практически у 50% пациенток с гиперпролактинемией отмечаются гиперпластические процессы в молочной железе. Тем не менее риск развития гиперпролиферативных процессов

и малигнизации, как правило, нарастает при высоком уровне пролактина, именно тогда, когда назначение агонистов дофамина (Достинекс) является целесообразным.

**?** Ольга Алексеевна, как Вы считаете, какие еще заблуждения могут встречаться при назначении агонистов дофамина?

— Достинекс — это гормон (ошибка № 4). Безусловно, это неправда, Достинекс является агонистом дофамина (производное спорыньи), по сути, активной молекулой, способной регулировать гормональный фон, в частности корректировать нарушения баланса пролактина.

Лечение объемных опухолевых процессов в гипофизе возможно только хирургически и медикаментозная терапия исключена (ошибка № 5). В случае наличия опухоли, как микро-, так и макропролактиномы, первым этапом и золотым стандартом в лечении является назначение каберголина. Хирургическое лечение следует рассматривать лишь в том случае, если медикаментозная терапия не принесла результата. Следует также отметить, что даже после проведения оперативного вмешательства с целью удаления опухоли гипофиза назначение агонистов дофамина, в частности каберголина, является крайне необходимым для предотвращения развития рецидивов.

Недоступность лечения агонистами дофамина из-за высокой стоимости (ошибка № 6). Высокая терапевтическая эффективность и режим приема препарата Достинекс позволяют принимать его достаточно редким курсом (1/2-2 таблетки 2 р/неделю). Соответственно, полный курс лечения не является настолько затратным, как это может показаться на первый взгляд. Препарат выпускается в двух упаковках (по 2 и 8 таблеток).

Резюмируя полученные в беседе с Ольгой Алексеевной Ефименко сведения, следует развеять наиболее распространенные мифы о применении агонистов дофамина — каберголина (Достинекс) в лечении гиперпролактинемии.

✓ Достинекс не является гормоном, хотя способен положительно влиять на гормональный фон, нормализуя уровень пролактина.

✓ Прекращать прием агонистов дофамина при однократном достижении нормального уровня пролактина нельзя. Необходимо проводить полный курс лечения в течение 6 мес с учетом постоянного контроля концентрации пролактина у пациентки.

✓ Каким высоким ни был бы уровень пролактина, начинать прием препарата Достинекс следует с минимально эффективных доз.

✓ Назначение агонистов дофамина патогенетически обосновано при мастопатии с повышенным уровнем пролактина.

✓ Каберголин является золотым стандартом и препаратом выбора при пролактиномах гипофиза.

✓ Медикаментозная терапия гиперпролактинемии требует настойчивости и терпения, однако дает широкие возможности в коррекции гормонального гомеостаза и восстановления фертильности.

Подготовил **Антон Вовчек**

Статья напечатана при поддержке Представительства «Пфайзер Экспорт Би. Ви.» в Украине

PP-DOS-UKR-0009

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

# ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

## Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс — **35272**

Періодичність виходу — 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці — 375 грн
- на 6 місяців — 750 грн
- на 12 місяців — 1500 грн

**НАШІ РЕКВІЗИТИ:**

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»  
Передплатний індекс — **89326**  
Періодичність виходу — 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік — 340 грн, на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»  
Передплатний індекс — **37635**  
Періодичність виходу — 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік — 340 грн, на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»  
Передплатний індекс — **37634**  
Періодичність виходу — 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік — 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»  
Передплатний індекс — **37638**  
Періодичність виходу — 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік — 340 грн, на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»  
Передплатний індекс — **37632**  
Періодичність виходу — 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік — 340 грн, на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»  
Передплатний індекс — **37639**  
Періодичність виходу — 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік — 510 грн, на півріччя — 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»  
Передплатний індекс — **37633**  
Періодичність виходу — 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік — 340 грн, на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»  
Передплатний індекс — **37631**  
Періодичність виходу — 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік — 340 грн, на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»  
Передплатний індекс — **49561**  
Періодичність виходу — 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік — 340 грн, на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»  
Передплатний індекс — **86683**  
Періодичність виходу — 3 рази на рік  
Вартість передплати на рік — 225 грн

**НАШІ РЕКВІЗИТИ:**

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Тел./факс відділу передплати **+380 (44) 364-40-28 (29)**;

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419785, р/р 260007628853200

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

**НАША АДРЕСА:**

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Механізаторів, 2

Відділ передплати:

тел.: **+ 380 (44) 364-40-28,**

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

**www.health-ua.com**



**www.health-ua.com**

