

Каберголин в терапии патологической гиперпролактинемии

В последние годы интерес врачей различных специальностей привлекают заболевания и синдромы, связанные с нарушениями секреции пролактина (ПРЛ). Гиперпролактинемия (ГП) является симптомом и пусковым механизмом многих эндокринологических и гинекологических заболеваний. Проблемам ГП был посвящен ряд докладов ведущих специалистов эндокринной гинекологии, прозвучавших в рамках школы-семинара «Гармония гормонов», прошедшей 16-17 ноября в г. Киеве. Генеральным спонсором мероприятия выступила компания Pfizer.

Заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук представила доклад «Гиперпролактинемия – симптом, синдром, диагноз».



– Современный взгляд на проблему ГП позволяет утверждать, что полного понимания данной проблемы среди врачей разных специальностей не существует. Стоит отметить, что врачи-гинекологи в силу

своей профессиональной деятельности являются наиболее просвещенными специалистами в этом вопросе.

Наличие вещества, стимулирующего лактацию и влияющего на регулярность менструального цикла, предполагал еще Гиппократ. Дальнейшему изучению этой проблемы способствовали работы Chiari (1855), Frommel (1882), Argonz del Castillo (1953), что в итоге привело к открытию (1928) и выделению (1970) ПРЛ.

Напомним, что ПРЛ – это гормон, секретлируемый лактотрофными клетками передней доли гипофиза, располагающимися в его заднелатеральной области. Он представляет собой полипептидный гормон, состоящий из 199 аминокислот и имеющий молекулярную массу 23,5 кДа.

ПРЛ выполняет более 80 биологических функций в организме – это больше чем все гипофизарные гормоны в совокупности.

Основная биологическая роль ПРЛ связана с регуляцией процессов репродукции: ростом грудных желез (ГЖ), регуляцией лактации, поддержанием функции желтого тела, стимуляцией ангиогенеза. Кроме того, ПРЛ обладает способностью увеличивать содержание ДНК и РНК, ускорять синтез белка, повышать активность фосфатаз, уменьшать потребление глюкозы, снижать потребление кислорода. ПРЛ принимает участие в регуляции поведения, большинства обменных процессов в организме, функции иммунной системы, деятельности других жизненно важных систем.

Перечисленные биологические функции ПРЛ указывают на его адаптивное действие, необходимое в случае возникновения стрессорных ситуаций. Истощение адаптивных механизмов и нарушение гормонального гомеостаза под воздействием ПРЛ возникает при интенсивном либо долговременном воздействии стрессорных факторов.

Повышение уровня ПРЛ приводит к ожирению, увеличению активности бета-клеток поджелудочной железы, приводя к снижению толерантности к глюкозе

и инсулинорезистентности. Важно отметить, что уровни ПРЛ, превышающие нормальные показатели, повышают синтез андрогенов в надпочечниках и снижают плотность костной ткани (из-за подавления стероидогенеза в яичниках). По данным Colao A. (2000) длительно существующая ГП у девочек-подростков и девушек приводит к потере минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и нарушению формирования пика костной массы. Доказана прямая корреляция между длительностью аменореи и снижением МПКТ (Klibanski et al., 2004). Важно понимать, что нормализация менструального цикла не компенсирует потерю пика костной массы (Billir et al., 2006). Поэтому тактика невмешательства при отсутствии менструации у девочек в возрасте до 15 лет не тождественна отсутствию контроля уровня ПРЛ и его коррекции в случае необходимости.

Исходя из вышесказанного, можно констатировать, что повышенный уровень ПРЛ является основным звеном в этиопатогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа, поликистоза яичников в молодом возрасте и остеопороза.

Уникальность ПРЛ состоит в том, что гипофиз не является единственным органом его секреции. ПРЛ также секретрируют ГЖ, плацента, матка, эпителий желудка.

Матка является вторым после гипофиза органом, секретлирующим ПРЛ, который синтезируется эндометрием в позднюю лютеиновую фазу в гликолизированном виде. Секрция ПРЛ эндометрием имеет свою самостоятельную систему регуляции посредством прогестерона и инсулиноподобного фактора роста 1, не зависящую от уровней дофамина, эстрадиола и тиреотропного гормона. При этом ПРЛ сыворотки не коррелирует с уровнем эндометриального ПРЛ и напрямую связан с дифференциацией клеток стромы.

«Локальный» ПРЛ обладает значительным опухолевым потенциалом, действуя ауто- и паракринными путями, выступая в роли митогенного фактора роста для тканей лейомиомы и миометрия.

При всей широте спектра биологического действия основная функция ПРЛ у женщин и мужчин – регуляция репродуктивной системы. Повышенный уровень гормона в первую очередь приводит к нарушениям половой и репродуктивной функций. ГП отмечается в 25-30% случаев у одного или обоих партнеров при бесплодии в паре.

ГП – это устойчиво повышенное содержание ПРЛ в сыворотке крови у мужчин и у женщин вне беременности.

ГП является биохимическим маркером гипоталамо-гипофизарной дисфункции и наиболее распространенной эндокринной патологией. Распространенность патологической ГП в популяции составляет 17 человек на 1000 населения,

чаще наблюдаясь у женщин 25-40 лет, сопровождая такие заболевания, как поликистоз яичников (17%), вторичная аменорея (14%). Кроме того, микроаденомы гипофиза встречаются как находка в 1,5-26,7% случаев проведенных прижизненных биопсий.

Классификация ГП:
– первичные формы (интракраниальные);
– вторичные формы (висцеральные);
– фармакологическая ГП;
– идиопатическая ГП.

Клинические проявления ГП не ограничиваются нарушениями репродуктивной сферы. Довольно часто приходится наблюдать неврологические нарушения (головная боль, головокружения, нарушение сна, снижение памяти), зрительные нарушения, метаболические нарушения (ожирение, дислипидемия), психоэмоциональные расстройства (депрессия, астения, раздражительность) и эндокринные нарушения, обусловленные выпадением других функций гипофиза (гипотиреоз, несхаранный диабет).

В гинекологической практике патологиями сопровождающимися ГП являются: дисгормональные заболевания грудной железы (ДЗГЖ), гипогонадотропная аменорея, предменструальный синдром, недостаточность лютеиновой фазы, миома матки, дисэнцефальный пубертатный синдром, остеопенический синдром.

Не останавливаясь детально на вопросах регуляции секреции ПРЛ, позволим выделить главные медиаторы его регуляции – дофамин и ГАМК, которые относятся к пролактинингибирующим факторам. Нормальная секреция дофамина, транспорт дофамина в гипофиз по гипоталамо-гипофизарной портальной системе, присутствие дофаминовых рецепторов на лактотрофах гипофиза определяют физиологическое торможение ПРЛ.

Этот аспект важно учитывать при коррекции уровня ПРЛ – сосудистые препараты, улучшающие транспорт дофамина, седативные препараты и терапия, стимулирующая ГАМК, являются обоснованными и приводят к уменьшению его уровня.

Этапы диагностики ГП включают оценку клинической симптоматики, оценку выраженности ГП, установление ее генеза и выявление эндокринно-обменных нарушений.

Показаниями для лабораторного определения ПРЛ являются состояния, которые с той или иной степенью вероятности сопровождаются повышенным уровнем этого гормона:

- нарушения менструального цикла (аменорея – до 90%, олигоаменорея – 20%, ановуляторный менструальный цикл – 10%);
- галакторея – 70%;
- бесплодие – 20-60%;
- умеренный гирсутизм – 15-20%;
- снижение либидо, фригидность;

- аномальные маточные кровотечения;
- гиперплазия ГЖ – 50%;
- инволютивные изменения ГЖ – 33%;
- ожирение – 40-60%;
- остеопения, остеопороз – 30-32%;
- депрессия – 20-30%;
- нарушения сна;
- неврологическая симптоматика при наличии макроаденомы.

При проведении лабораторного определения ПРЛ следует учитывать физиологические (сон, прием пищи, физическая нагрузка, стресс, поздние фолликулярная и лютеиновая фазы менструального цикла и др.) и ятрогенные (гормональные контрацептивы, наркотические препараты, антидепрессанты, антагонисты кальция) состояния, сопровождающиеся его повышением, а также так называемый хук-эффект (ложноотрицательное определение ПРЛ). Наиболее достоверные результаты удается получить при исследовании ПРЛ на 5-7-й день цикла.

Степень повышения уровня ПРЛ позволяет предположить характер ГП. Повышение уровня гормона в 1,5-2 раза не связано с опухолевыми процессами. Повышение уровня ПРЛ от 2000 до 4500 мЕД/л встречается при микроаденомах гипофиза, тогда как превышение его уровня до 5000 мЕД/л и выше свидетельствует о макроаденоме. Прием лекарственных средств и гипотиреоз приводят к умеренной ГП (500-1600 мЕД/л).

Основными задачами лечения ГП являются:

- нормализация уровня ПРЛ;
- восстановление фертильности;
- устранение галактореи;
- нормализация менструального цикла;
- при наличии пролактинсекретирующей аденомы гипофиза – достижение регрессии или стабилизации роста.

Наличие ГП не во всех случаях является показанием для проведения терапии. Прежде всего, необходимо исключить физиологическую ГП, при которой лечение не показано. К решению вопроса о целесообразности лечения ГП следует подходить индивидуально, особенно в случаях ГП, связанной с приемом лекарственных препаратов, почечной недостаточностью, гипофункцией щитовидной железы.

Основным методом лечения всех форм ГП на сегодня является медикаментозный метод.

При решении вопроса о целесообразности проведения терапии пролактиномы необходимо исходить из того, что примерно 90% пролактином не увеличиваются в размерах в течение 4-6 лет наблюдения, а бессимптомные микропролактиномы можно наблюдать без терапии агонистами дофамина.

Терапия пролактинсекретирующих микроаденом показана при наличии симптоматики (бесплодие, галакторея, длительно существующий гипогонадизм, нарушения пубертата, нарушения менструального цикла и др.) для снижения уровня ПРЛ, уменьшения размера опухоли,

Продолжение на стр. 22.

Каберголін в терапії патологічної гіперпролактинемії

Продолжение. Начало на стр. 21.

восстановления функции репродуктивной системы. При лечении пролактинсекретирующих микро- и макроаденом препаратом первого выбора является каберголин (Достинекс), поскольку на сегодняшний день показана его наиболее высокая эффективность в снижении уровня ПРЛ и более высокая скорость уменьшения размеров опухоли гипофиза. Каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием, значительно превосходящим аналоги. Механизм действия каберголина связан с прямой стимуляцией дофаминовых D₂-рецепторов лактотрофных клеток гипофиза. При этом препарат, в отличие от бромокриптина, обладает селективным действием в отношении указанных рецепторов, не оказывая влияния на базальную секрецию других гормонов гипофиза, кортизола, позволяя избежать нежелательных эффектов, связанных с приемом бромокриптина. Каберголин эффективен в 90% случаев, резистентных к бромокриптину.

Для лечения нарушений, связанных с ГП, препарат принимается два раза в неделю. Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг в неделю в один прием (1 табл. 0,5 мг). Повышение недельной дозы должно проводиться постепенно — на 0,5 мг с месячным интервалом до достижения оптимального терапевтического эффекта. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю.

Помимо высокой эффективности, каберголин обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится с подавляющим большинством пациенток с ГП и женщин в послеродовом периоде.

Заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ИПАГ НАМН Украины», доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Юлия Владимировна Давыдова рассказала о проблеме ГП в акушерской практике.



— Актуальность проблемы ГП в акушерстве связана с вопросами тактики ведения беременных с микро- и макропролактинемами. Кроме того, прегравидарный период, часто сопровождающийся приемом агонистов дофамина, не снимает вопросы мониторинга причин ГП и их клинко-лабораторных показателей при беременности.

Одной из первых проблем, с которой встречается врач у женщин с ГП после нормализации клинко-лабораторных показателей в результате проведенного лечения, является аденома гипофиза, которая требует оперативного лечения. Традиционный травматический открытый транскраниальный подход к гипофизу сменил трансфеноидальный доступ. В настоящее время разрабатываются методики эндоскопического доступа. Резервом для пациентов с большими опухолями и/или с гормональной гиперфункцией после хирургического лечения являются лучевая терапия и радиохирurgia (гамма-нож). Лучевая терапия дает возможность достичь полного эффекта в течение 5-10 лет, успешности в 80% случаев

лечения акромегалии и 55-60% случаев лечения болезни Кушинга, сохраняя при этом высокие риски гипопитуитаризма (60%) и других осложнений (поражения зрительного нерва, лучевой некроз тканей мозга). При использовании гамма-ножа эффективность лечения акромегалии и лечения болезни Кушинга составляет 70% с приблизительно одинаковым процентом гипопитуитаризма (55%).

Возвращаясь к медикаментозному лечению ГП на прегравидарном этапе, следует отметить, что первым вопросом, возникающим у беременной, является вопрос, касающийся влияния медикаментозного препарата на плод. Данные доказательной медицины позволяют утверждать о безопасности терапии ГП в случае применения каберголина. Кроме того, по данным литературы для этого препарата не доказано повышение риска прерывания беременности и риска многоплодной беременности.

Исследования по безопасности применения каберголина (Достинекс) при планировании беременности и ее ведении отражены в результатах многоцентрового исследования (Robert et al., 1996), охватившего 37 гинекологических стационаров (226 беременных) показали, что прием каберголина в дозе 0,125-4 мг в неделю в сроке беременности до 144 дней не увеличивает риск многоплодной либо внематочной беременности и не оказывает негативного влияния на здоровье матери и плода.

Тактика ведения беременности при пролактиноме гипофиза зависит от ее размера. При размере опухоли меньше 10 мм до беременности необходимость в лечении отсутствует, так как риск прогрессирования опухоли минимальный. Лечение каберголином рекомендовано продолжать при размерах опухоли 10 мм и выше. Эффективность терапии при беременности должна оцениваться рутинной проверкой полей зрения. Уровень ПРЛ в данной ситуации является неинформативным. Прогрессирование дефектов полей зрения на фоне терапии ГП должно ориентировать врача на раннее прерывание беременности или хирургическое лечение.

В целом у пациенток с ГП агонисты дофамина являются терапией первой линии благодаря их высокой клинической эффективности, переносимости и благоприятному фармакокинетическому профилю. Неоспоримое преимущество среди данной группы препаратов имеет каберголин. При приеме в дозе 0,5-1,0 мг в неделю он нормализует повышенные уровни ПРЛ, восстанавливает функцию гонад, уменьшает размеры опухоли у пациенток с макропролактинемией.

Медикаментозная коррекция (агонисты дофамина, производные эрготамин) ГП у женщин репродуктивного возраста на прегравидарном этапе предусматривает проведение эхокардиографического исследования клапанов сердца, если длительность приема препаратов превышает 6 мес. Эта превентивная мера объясняется отсутствием убедительных данных относительно кардиальной безопасности указанной группы препаратов.

Ведение родов у женщин с пролактиномой не имеет принципиальных отличий от такового у здоровых женщин. Грудное кормление женщинам с микропролактинемией не противопоказано.

Таким образом, все опухоли гипофиза требуют оценки гормонального статуса, а лечебные мероприятия и тактика зависят от размеров опухоли. ГП не является

противопоказанием для беременности. Беременность у женщин с пролактиномой требует тщательного клинического контроля.

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ИПАГ НАМН Украины Ольга Алексеевна Ефименко рассказала о ДЗГЖ.



— Пик развития ДЗГЖ у женщин приходится на возраст 45 лет и старше. Данный факт объясняется истощением фолликулярного резерва яичников и формированием пременопаузального гормонального дисбаланса, на который реагирует ГЖ. Отдельной проблемой являются узловые формы ГЖ, возникающие в молодом возрасте и связанные с этапами формирования ГЖ.

Говоря о проблемах ДЗГЖ, важно учитывать, что своего конечного развития ГЖ достигает после периода лактации. Считается, что чем короче время от менархе до лактации, тем ткань ГЖ естественней реагирует на женские половые гормоны. Значительные изменения в социальном поведении современной девушки существенно пролонгировали это время. Длительные, на протяжении десяти и более лет, циклические гормональные влияния на неподготовленную лактацией ткань ГЖ негативно отражаются на ее здоровье. Оптимально для здоровья ГЖ являются периоды относительного гормонального равновесия, которое наблюдается во время беременности и лактации.

На ГЖ оказывают воздействие значительное количество различных гормонов. В соответствии с циклическими колебаниями гормонов гипофиза, яичников и в некоторой степени надпочечников происходят морфологические изменения структуры ГЖ. Эстрогены, прогестерон, ПРЛ, гормон роста и тиреоидные гормоны являются необходимыми для роста и разветвления протоков, формирования альвеолярных структур. ПРЛ, гормон роста, стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы, окситоцин и инсулин необходимы для полной функциональной дифференцировки, секреции и лактации.

Однако вопросы пороговых и оптимальных уровней различных гормонов, их соотношения при регуляции пролиферативных процессов в ГЖ остаются открытыми. Эффект гормональных воздействий зависит от продолжительности действия, концентрации и комбинации гормонов. Именно нарушения гормонального баланса являются причиной развития ДЗГЖ (мастопатии) и служат основой для многих теорий, пытающихся объяснить причину возникновения рака. ПРЛ при этом рассматривают пусковым гормоном. Кроме того, важно учитывать, что сама ГЖ обладает локальным гормоногенезом. Это положение объясняет разницу концентраций половых гормонов в сыворотке крови и ткани ГЖ, а также увеличение риска развития злокачественных опухолевых процессов в период менопаузы, когда продукция половых стероидов яичниками резко падает. На сегодня известно, что ткань ГЖ способна из андрогенов надпочечников синтезировать эстрон, трансформируя его в эстрадиол.

По определению ВОЗ мастопатия — это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношения эпителиального и соединительно-тканного компонентов широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани ГЖ.

Боли в ГЖ являются основным симптомом мастопатии и одной из наиболее частых жалоб, с которой женщины обращаются к врачу, в подавляющем большинстве случаев — к гинекологу.

Мастодиния, или масталгия, — это понятие, подразумевающее наличие боли в ГЖ, которая может быть обусловлена различными причинами: воспалительным процессом, гормональным дисбалансом, приемом препаратов различных групп, включая гормональные контрацептивы, опухолью, межреберной невралгией и т.д.

Мастодинию подразделяют на циклическую и нециклическую. Нециклическая мастодиния, не связанная с менструальным циклом, может быть симптомом ряда заболеваний:

- склерозирующий аденоз — усиление пролиферации эпителия в терминальных протоках и дольках, что приводит к сдавлению нервных окончаний и воспринимается как боль;
- аденома и фибroadенома ГЖ;
- реактивный склероз соединительной ткани ГЖ;
- липосклероз;
- рак ГЖ.

Циклическая мастодиния связана с функционированием яичников и воздействием половых гормонов на ГЖ. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра мастодиния может классифицироваться как самостоятельный диагноз при отсутствии объективных изменений в ГЖ (шифр N64.4).

Врачебная тактика при мастодинии зависит от циклическости болевого синдрома.

При циклической боли показано:

- отказ от курения;
 - гестагены (в том числе локально);
 - агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона;
 - антиэстрогены;
 - дофаминергические препараты (Достинекс);
 - консультация маммолога.
- При нециклической боли показано:
- отказ от курения;
 - нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
 - консультация маммолога.

Представленный перечень препаратов не должен вводить практикующего врача в заблуждение и не является призывом лечить мастопатию, например, агонистами ГнРГ. Выбор метода консервативного лечения мастопатии напрямую зависит от сопутствующих гинекологических заболеваний. Без оценки состояния репродуктивной системы в целом (гинекологический и маммологический скрининг) невозможно обеспечить полноценность медицинской помощи.

Лекарственный арсенал, которым пользуются врачи при лечении мастопатии, обширен. Кроме традиционных фармакологических препаратов, в него сегодня входят витамины, фитосборы, гомеопатические средства и гормональные препараты. Однако данные доказательной медицины должны ориентировать врача к обоснованному выбору препаратов. Согласно Кокрановскому обзору (Cochrane collaboration, 2003) «определенно эффективными» (класс А) являются агонисты дофаминовых рецепторов (Каберголин), производные тестостерона, антиэстрогены, фитоэстрогены. «Вероятно эффективными» (класс В) являются комбинированные оральные контрацептивы, гестагены, агонисты ГнРГ, НПВП. «Вероятно неэффективными» (класс С) являются витамин Е и диуретики.

При необходимости коррекции уровня ПРЛ предпочтение следует отдавать препарату каберголина Достинекс.

Подготовила **Наталья Карпенко**

