

Э.Т. Ванг, Р.Т. Муллан, М.А. Лэйн и соавт., Клиника Мэйо, г. Рочестер, США

Лечение гиперпролактинемии: систематический обзор и метаанализ

Гиперпролактинемия (ГП) – наиболее распространенное расстройство гипоталамо-гипофизарной оси. У пациентов с ГП обнаруживаются гипогонадизм, бесплодие или (при макроаденомах) симптомы, связанные с эффектом массы (головная боль, дефекты поля зрения).

Коррекция ГП, обусловленной макроаденомой гипофиза, считается неотъемлемой составляющей лечения. Первой линией терапии являются агонисты дофамина (АД); в рефрактерных случаях или при непереносимости медикаментозного лечения могут использоваться лучевая терапия либо оперативное вмешательство. Первичная цель лечения пациентов с макроаденомой гипофиза состоит в контроле компрессионного эффекта опухоли, включая компрессию зрительного перекреста; вторичной целью является восстановление гонадной функции.

В отличие от макроаденомы, показания и способы коррекции ГП при микроаденомах гипофиза определены менее четко. Основные показания для лечения микроаденомы включают бесплодие, гипогонадизм, профилактику потери костной ткани и беспокойство пациента галактореей. Лечение АД может восстановить нормальные уровни пролактина и гонадную функцию. Тем не менее АД ассоциируются с различными побочными эффектами, такими как тошнота, рвота, психоз и дискинезия. При этом выбор наиболее эффективного и безопасного препарата не всегда очевиден. Цель настоящей работы – предоставить клиницистам, сталкивающимся с этой дилеммой, основанные на доказательствах рекомендации по выбору АД для лечения ГП.

Методы

Проведен систематический обзор литературы и метаанализ исследований, соответствовавших критериям включения. Поиск осуществляли в базах данных OvidMEDLINE, OvidEMBASE, OvidCochraneLibrary, ISIWebofScience и Scopus по состоянию на 15 декабря 2011 г. без ограничения по языку публикации. В метаанализ включали наблюдательные и рандомизированные контролируемые исследования длительностью не менее 6 мес, в которых проспективно наблюдались пациенты с ГП. Оценивались такие показатели, как размер опухоли, уровни пролактина, галакторея, бесплодие, гипогонадизм (амеорей/олигоменорея и низкое либидо у женщин в пременопаузе, низкое либидо или эректильная дисфункция у мужчин), снижение плотности костной ткани, частота переломов, качество жизни и побочные эффекты терапии.

Результаты

Поиск выявил 2103 потенциально релевантных ссылок, из которых было отобрано 189 исследований, в том числе 29 контролируемых 157 наблюдательных.

В односторонних исследованиях среди пациентов, получавших бромокриптин, нормализация уровней пролактина отмечена у 68% больных и уменьшение размеров опухоли у 62%. Кроме того, бромокриптин эффективно устранял другие проявления ГП, в том числе галакторею в 86% случаев, амеорей в 78%, сексуальную дисфункцию в 67%, дефекты поля

зрения в 67% и бесплодие в 53% случаев. В исследованиях с каберголином были получены аналогичные результаты.

В 6 наблюдательных и 3 рандомизированных исследованиях бромокриптин сравнивался с каберголином. Бромокриптин уступал каберголину в снижении риска персистирующей ГП (относительный риск – ОР – 2,88), амеорей/олигоменореи (ОР 1,85) и галактореи (ОР 3,41).

В сравнительных исследованиях бромокриптин и хинаголида значимых различий между препаратами не выявлено.

В исследованиях применения АД по сравнению с отсутствием терапии установлено, что АД значительно снижают уровни пролактина и риск персистирующей ГП.

В сравнительных исследованиях приема АД по сравнению с хирургическим вмешательством показано, что применение АД более эффективно в снижении риска персистирующей ГП.

Анализ подгрупп (макро- и микропролактинемы) показал, что терапевтический эффект проявляется независимо от пола пациента и размеров опухоли.

Другие методы лечения

Лучевая терапия, хирургическое лечение и их сочетание оценивались в неконтролируемых исследованиях. Метаанализ не проводили вследствие значительной клинической гетерогенности в отношении характеристик пациентов и симптоматики, а также существенных различий в дизайне исследований и длительности наблюдения.

Лучевая терапия (8 исследований продолжительностью не менее 2 лет) обеспечивала снижение уровней пролактина почти у всех пациентов и их нормализацию у более чем 25% больных при низкой частоте осложнений. Внешняя и имплантационная лучевая терапия также применялась в комбинации с АД, что обусловило значительное снижение уровней пролактина, уменьшение зрительных симптомов и улучшение фертильности.

Трансфеноидальная операция по поводу аденомы гипофиза (27 исследований) была эффективной в нормализации уровней пролактина и разрешении симптомов. Сочетание хирургического вмешательства с назначением АД (5 исследований) обеспечивало высокую частоту нормализации уровней дофамина и относительно низкую частоту рецидивов. В 2 исследованиях комбинация лучевой терапии и операции также была эффективной.

Побочные эффекты

Наиболее распространенные побочные эффекты всех АД включают тошноту, головокружение, ортостатическую артериальную гипотензию и головную боль. В сравнительных исследованиях каберголина и бромокриптина побочные эффекты регистрировались реже и имели более легкий характер при использовании каберголина. Например, в исследовании Motazedian (2010) тошнота,

гипотензия, головная боль и рвота наблюдались, соответственно, у 18; 18; 9 и 3% пациентов группы каберголина и у 44; 21; 27 и 20% больных группы бромокриптина. По данным Bahcesci (2010), общая частота побочных эффектов составляет 2,5% для каберголина и 15,3% для бромокриптина. В исследовании DeRosa (1998) побочные эффекты проявлялись у 29% пациентов группы каберголина и у 70% больных группы бромокриптина, при этом нежелательные явления каберголина были более легкими, проходили самостоятельно и не требовали коррекции в отличие от таковых бромокриптина (снижение дозы последнего и коррекция побочных эффектов требовались в 29% случаев).

В наблюдательных исследованиях наиболее частыми нежелательными явлениями АД были тошнота, рвота, головная боль и гипотензия. Побочные эффекты трансфеноидального хирургического вмешательства включали несакхарный диабет, истечение цереброспинальной жидкости, ринорею и гипопитуитаризм, в то время как лучевая терапия ассоциировалась с тошнотой, головной болью, нарушениями зрения и потерей слуха.

Исследования с участием беременных

В 12 исследованиях принимали участие беременные и их дети начиная с 6 мес и до 12-летнего возраста. АД не повышали риск акушерских осложнений, выкидышей, фетальных мальформаций и других неблагоприятных исходов беременности, даже если использовались для индукции овуляции.

Обсуждение

Бромокриптин и каберголин – наиболее часто назначаемые препараты для лечения ГП. Оба являются агонистами дофаминовых рецепторов, имеют схожие характеристики и побочные эффекты, такие как головная боль, тошнота и рвота, хотя частота и тяжесть их ниже при использовании каберголина. Проведенный метаанализ показал, что каберголин значительно превосходит бромокриптин в снижении риска персистирующей ГП, амеорей/олигоменореи и галактореи. Кроме того, преимуществом каберголина является периодичность приема 2 раза в неделю, в то время как бромокриптин необходимо принимать ежедневно. Тем не менее бромокриптин имеет более низкую стоимость.

Значительный объем доказательств умеренного качества, полученных в наблюдательных исследованиях, указывает на целесообразность применения АД с целью нормализации уровней пролактина и разрешения симптомов, связанных с эффектом массы и ГП. Выраженное дозозависимое и прогнозируемое терапевтическое действие АД, согласованность в методологии клинических исследований и когерентность (согласованность в терапевтическом эффекте в пределах класса) свидетельствуют о высокой эффективности этих препаратов в снижении уровней пролактина и уменьшении симптомов. После отмены

АД ГП рецидивирует, что дополнительно подтверждает терапевтическое действие. Клиницисты, назначающие АД, хорошо осведомлены о возможных побочных явлениях, иногда ограничивающих использование этих препаратов, которые включают тошноту, рвоту, психоз и дискинезию.

Хирургическое лечение и лучевая терапия у отобранных пациентов также эффективны, хотя качество доказательств относительно низкое/умеренное при высокой вероятности систематической ошибки. У пациентов с пролактиномой оперативное вмешательство обеспечивает высокую частоту краткосрочной ремиссии, особенно у больных с микроаденомами и кистозными опухолями. Помимо обычных операционных рисков, хирургическое вмешательство (как и лучевая терапия) может вызывать такой отдаленный побочный эффект, как гипопитуитаризм; это следует обсуждать с пациентом при выборе метода лечения.

Сравнение с более ранними обзорами

Применению АД при ГП было посвящено несколько систематических обзоров, при этом в настоящей работе впервые проведен всесторонний анализ эффективности этих препаратов. Полученные результаты в целом подтвердили данные более ранних обзоров, включая метаанализ Dekker [23], в котором была установлена высокая частота рецидива ГП после отмены АД, и систематический обзор Dos Santos Nunes, продемонстрировавший более высокую эффективность каберголина по сравнению с бромокриптином в нормализации уровней пролактина.

Сильными сторонами настоящего обзора и метаанализа являются всесторонний поиск литературы, высокая практическая значимость оцениваемых показателей для принятия решения о выборе терапии, а также меры, принятые для минимизации систематической ошибки. Ограничения обзора включают в целом невысокое качество доказательств и использование суррогатного маркера – уровня пролактина – вместо значимых для пациента исходов, таких как качество жизни, обусловленное симптомами со стороны опухоли и проявлениями гипогонадизма.

Таким образом, систематический обзор и метаанализ подтвердили эффективность и безопасность АД в лечении ГП и уменьшении ассоциированных с ней нарушений. По сравнению с бромокриптином каберголин значительно эффективнее в достижении нормопролактинемии, разрешении амеорей/олигоменореи и галактореи. При резистентности к АД или их непереносимости эффективными методами являются лучевая терапия и хирургическое лечение.

Список литературы находится в редакции.

Wang A.T., Mullan R.J., Lane M.A. et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2012 Jul 24;1:33.

Сокращенный перевод с англ. Алексея Терещенко

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине

WUKDOS0314008

