

**М.Б. Хамошина, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, М.Г. Лебедева, Р.Г. Абдуллаева, РУДН, И.Ю. Невмержицкая, Владивостокский государственный медицинский университет**

# Синдром гиперпролактинемии в гинекологической практике: современные подходы к терапии

**Одним из наиболее репродуктивно значимых эндокринных заболеваний является синдром гиперпролактинемии. Согласно определению, этот термин объединяет наличие повышенного уровня пролактина (ПРЛ) независимо от источника его секреции и нарушения функции репродуктивной системы, таких как расстройство менструации (или нарушение становления менструальной функции), бесплодие и галакторея, не связанная с деторождением. Гиперпролактинемия является весьма распространенным заболеванием, довольно разнородным по клиническим проявлениям и зачастую драматическим по своим последствиям.**

Гиперпролактинемия можно охарактеризовать как «болезнь псевдобеременности», поскольку ее клинические проявления обусловлены влиянием чрезмерного уровня ПРЛ, характерного для физиологического течения гестационного периода, но абсолютно не приемлемого для нормального функционирования репродуктивной системы вне беременности. ПРЛ готовит молочные железы к лактации, стимулирует развитие секреторного аппарата молочной железы и образование молока в молочных железах в послеродовом периоде, поддерживает существование желтого тела и синтез прогестерона, синхронизирует созревание фолликулов и овуляцию, а в период беременности регулирует объем и состав амниотической жидкости.

Источник и механизм формирования избыточной секреции ПРЛ определяет клинические формы и патофизиологические механизмы заболевания.

Среди них различают:

- гиперпролактинемический гипогонадизм;
- гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями;
- симптоматическую гиперпролактинемия;
- внегипофизарную продукцию пролактина (наряду с клетками гипофиза способностью вырабатывать ПРЛ обладают клетки децидуальной ткани, иммунной системы, некоторых других органов и систем);
- бессимптомную гиперпролактинемия;
- смешанные формы.

Кроме того, выделяют физиологическую, патологическую и ятрогенную гиперпролактинемия. Физиологическое повышение уровня ПРЛ наблюдается при следующих состояниях: приеме белковой пищи, в период сна (независимо от времени суток), при физической нагрузке (особенно выраженной), гипогликемии, акте сосания и раздражении сосков молочных желез, стрессе, половом контакте (у женщин), в поздней фолликулярной и лютеиновой фазах менструального цикла, при беременности (в среднем ПРЛ повышается в 7-10 раз), в первые 3-4 недели после родов, в неонатальном периоде (2-3 недели после рождения), а также при выполнении различных медицинских манипуляций.

Среди общеизвестных причин развития патологической гиперпролактинемии выделяют:

- заболевания гипоталамуса (опухоль, инфилтративные заболевания, артериовенозные пороки, перенесенное облучение, травма ножки гипофиза) и гипофиза (аденомы, синдром «пустого» турецкого седла, опухоль и кисты);
- первичный гипотиреоз (синдром Ван-Вика-Росса-Хенесса);
- поликистоз яичников;
- хроническую почечную недостаточность;
- цирроз печени;
- заболевание надпочечников (хроническая надпочечниковая недостаточность, врожденная дисфункция коры надпочечников);
- гиперэстрогению опухолевого генеза и эндометриоз;
- травматические повреждения грудной клетки;
- Herpes zoster.

Развитие ятрогенного варианта заболевания связано с возможным стимулирующим

влиянием на лактотрофы аналогов тиролиберина, гонадолиберина и меланотропина, эстрогенов, препаратов, стимулирующих выработку серотонина, вазоинтестинальных пептидов, а также эндогенных опиоидов, окситоцина, нейротензина, ацетилхолина и ангиотензина II либо, напротив — с приемом препаратов, ингибирующих рецепторы дофамина (ДА) или истощающих его запасы, тормозящих метаболизм и секрецию ДА, ингибиторов моноаминоксидазы, антидепрессантов, антагонистов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов и антагонистов кальция.

Негативное влияние избыточного количества ПРЛ на репродуктивную систему женщины может быть обусловлено угнетением цирхорального ритма гонадолиберина, блокадой рецепторов лютеинизирующего гормона в яичниках, нарушением регуляции механизма положительной обратной связи «эстрогены-гипофиз», блокадой выработки зависимых от фолликулостимулирующего гормона яичниковых ароматаз, угнетением синтеза прогестерона клетками гранулезы, повышением уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА).

В зависимости от преобладания какого-либо из этих механизмов или их сочетаний наблюдаются те или иные клинические проявления заболевания:

- нарушения менструального цикла (характерен гипоменструальный синдром);
- недостаточность лютеиновой фазы или ановуляция, ановуляторное бесплодие;
- галакторея;
- цефалгический синдром (характерные мигреноподобные головные боли при нормальном артериальном давлении);
- боли в молочных железах, увеличение либо, напротив, инволюционные изменения молочных желез;
- прибавка массы тела вплоть до развития метаболического синдрома;
- гирсутизм, акне;
- боли в костях и суставах, снижение либидо, генитальный инфантилизм.

Вопрос о том, можно ли вылечить гиперпролактинемия, является одним из первых, которые пациентки задают практическому врачу. Ответ однозначен: «да». Не во всех случаях представляется возможным устранить причину заболевания, но нормализация уровня пролактина вполне возможна.

Каковы же основные принципы терапии? Исходя из особенностей патогенеза, выявление вторичной гиперпролактинемии определяет приоритетность лечения основного заболевания, направленного на максимально возможное устранение стимулирующего влияния неких субстратов на лактотрофы. В ряде случаев это позволяет добиться нормализации ПРЛ, а также повысить вероятность достижения конечной цели лечения, которая определяется конкретной клинической ситуацией, возрастом и фертильными планами пациентки. В зависимости от формы заболевания и фертильных планов женщины целью лечения могут являться: нормализация уровня пролактина, нормализация менструального цикла, восстановление фертильности, стабилизация роста аденомы, устранение психовегетативных, эндокринно-обменных и эмоционально-личностных нарушений (в том числе в климактерии).

В случае диагностики первичной гиперпролактинемии ее ликвидация начинается с этапа медикаментозной терапии агонистами ДА. При функциональном варианте заболевания этого бывает достаточно, при

опухолевом генезе гиперпролактинемии использование агонистов ДА иногда предшествует оперативному лечению, лучевой терапии и применению комбинированных методов.

Основным принципом медикаментозной терапии гиперпролактинемии является восстановление влияния ДА, подавляющего чрезмерную активность лактотрофов. При этом расчет строится на способности препарата выполнять роль ДА, отсутствующего на рецепторах. Это подчеркивает необходимость постепенного увеличения дозы агониста ДА до терапевтической, которая устанавливается индивидуально — в зависимости от выраженности гиперпролактинемии. Точно так же необходима постепенная отмена препарата после достижения терапевтического эффекта — снижения уровня ПРЛ. В связи с этим следует обратить внимание на некорректность контрольного исследования уровня ПРЛ в процессе лечения при одномоментном прекращении приема агонистов ДА. Контроль осуществляется на фоне приема препарата в динамике вплоть до полной его отмены. В случае же резкого прекращения приема лекарств мы будем констатировать не истинный уровень ПРЛ, достигнутый на фоне его снижения, а реакцию на отмену.

Обязательным условием успешной медикаментозной терапии гиперпролактинемии являются коррекция сопутствующего гипотиреоза, санация хронических очагов инфекции в организме и устранение управляемых ятрогенных факторов (использование внутриматочных контрацептивов, сопутствующая лекарственная терапия, подерживающая риск вторичной гиперпролактинемии и др.).

Для медикаментозной коррекции уровня ПРЛ применяются агонисты ДА, которые в зависимости от продолжительности действия на специфические D<sub>2</sub>-рецепторы лактотрофов делятся на неселективные (бромкриптин) и селективные (хинаголид, каберголин).

Режим приема препаратов следующий:

- бромкриптин в дозе 2,5-7,5 мг в сутки в 2-3 приема во время еды;
- хинаголида гидрохлорид в дозе от 25 до 100 мкг в сутки однократно;
- каберголин — по 0,25 мг 2 раза в неделю.

Столь значимые различия в схеме приема и дозировках агонистов ДА обусловлены их селективностью и продолжительностью терапевтического действия после контакта с рецептором лактотрофа. Для бромкриптина его длительность составляет 12 часов, для хинаголида — 24, для каберголина — 168-336 часов. В связи с продленным действием препаратов перед назначением агонистов ДА в обязательном порядке следует провести тест на беременность, а также определиться с методом контрацепции — как правило, это барьерные и местные методы. Идеальным для данной когорты пациенток является сочетанный метод, предусматривающий использование качественного презерватива и спермицида (бензалкония хлорид).

Когда основной проблемой является восстановление репродуктивной функции, комплексная терапия гиперпролактинемии является обязательным этапом, предшествующим мероприятиям, направленным на лечение бесплодия. Из всех групп препаратов наиболее оптимальным для проведения медикаментозного лечения гиперпролактинемии у женщин с бесплодием является бромкриптин, у которого короткое

действие на рецепторы в данном контексте становится очевидным плюсом.

Наиболее современным препаратом среди агонистов ДА является каберголин — производное эрголина с селективным пролонгированным действием на D<sub>2</sub>-рецепторы лактотрофов гипофиза. Снижение уровня ПРЛ в плазме независимо от приема пищи отмечается уже через 3 часа после го приема и сохраняется в течение 7-28 дней у пациенток с гиперпролактинемией и до 14-21 дня — при приеме для подавления послеродовой лактации. Вследствие длительного периода полувыведения (79-115 часов у больных с гиперпролактинемией) состояние стабильности достигается через 2 недели.

При отмене препарата устойчивое подавление уровня ПРЛ может сохраняться в течение 3-6 месяцев. Начальная доза составляет 0,5 мг (1 таблетка), которую лучше принимать в два приема (1/2 таблетки 2 раза в неделю) во время еды в течение 4 недель с последующим титрованием дозы под контролем концентрации ПРЛ в крови. Увеличение недельной дозы составляет 0,5 мг с интервалом в 4 недели, в дальнейшем поддерживается оптимальная терапевтическая доза: ею считается минимальная доза, на фоне которой нормализуется уровень ПРЛ при хорошей переносимости. Обычно оптимальная терапевтическая доза составляет 0,5-1,0 мг в неделю, она может колебаться от 0,25 до 4,50 мг в неделю.

Побочные эффекты при приеме каберголина наблюдаются реже, чем при применении других препаратов, обладающих высоким сродством именно к рецепторам лактотрофов. Описанные побочные эффекты (тошнота, головная боль, гипотония, головокружение, диспепсия или запоры, болезненность молочных желез, приливы жара, депрессия, парестезии) являются дозозависимыми и носят адаптационный характер (обычно наблюдаются в первые две недели приема не более чем у 16% пациенток). Как правило, они умеренно или слабо выражены и проходят самостоятельно. В противном случае необходимо увеличивать кратность приема в неделю, разбивая требуемую дозу на 2 и более приема, либо временно снижать дозу с последующим постепенным ее увеличением (например, на 2,5 мг в течение 2 недель).

При установлении беременности любые агонисты ДА, в том числе каберголин, следует немедленно отменить. Тот факт, что после отмены каберголина устойчивое подавление уровня ПРЛ может сохраняться в течение 3-6 месяцев, является замечательной характеристикой его как высоко-селективного агониста ДА, однако целесообразность этого эффекта при беременности раннего срока вызывает сомнения. В связи с этим во избежание неясности ситуации после восстановления регулярных менструальных циклов на фоне лечения прием каберголина следует прекратить за месяц до планируемой беременности.

В настоящее время спектр агонистов ДА расширился за счет появления на российском рынке генерика каберголина фармацевтической компании «Тева», получившего название Агалатес (в Украине препарат зарегистрирован под торговым названием Алактин. — Прим. ред.). Отличительной особенностью препарата является более высокая экономическая доступность, что в условиях неустойчивого развития экономики является важным фактором и позволяет повысить приверженность терапии у ряда пациенток.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении. «Фарматека», № 5, 2010 г.