

ДОСТИНЕКС®
оригінальний каберголін



**Взгляд экспертов
на проблему
гиперпролактинемии**



Взгляд экспертов на проблему гиперпролактинемии

В рамках Всеукраинской междисциплинарной медицинской образовательной программы «Врач XXI столетия. Практическое применение достижений в медицине» 25 ноября 2015 г. состоялся межрегиональный научно-практический симпозиум, посвященный рассмотрению многогранных клинических аспектов такой сложной и интересной междисциплинарной проблемы, как гиперпролактинемия. Изучение вопроса повышенного уровня пролактина, его причин и последствий началось еще в начале XIX в. и не прекращается по сей день, что свидетельствует о важнейшей клинической роли этого гормонального нарушения в течении целого ряда патологических состояний. Проведение данного мероприятия, в котором приняли участие специалисты из пяти городов Украины (Киев, Одесса, Харьков, Львов, Днепрпетровск), стало возможным благодаря поддержке Министерства здравоохранения Украины, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, Украинской федерации общественных организаций содействия здравоохранению гражданского общества, а также ведущей мировой фармацевтической компании Pfizer, выступившей в роли генерального спонсора. Программа симпозиума напрямую перекликалась с названием Всеукраинской образовательной программы, поскольку современные знания и практический опыт, полученные участниками мероприятия, несомненно, станут доказательством высокого профессионализма врачей XXI ст.

Руководитель отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., профессор Т.Ф. Татарчук выступила с докладом «Гиперпролактинемия как междисциплинарная проблема: от причин к последствиям. Пролактин в адаптации и дезадаптации».

Гиперпролактинемия — это патологическое состояние, которое характеризуется устойчиво повышенным содержанием пролактина в сыворотке крови у женщин вне беременности и у мужчин. Данное состояние является биохимическим маркером дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы и наиболее распространенной нейроэндокринной патологией: частота встречаемости составляет 20 случаев на 100 тыс. мужчин и 90 на 100 тыс. женщин.

Пролактин — полипептидный гормон, содержащий 199 аминокислотных остатков, с молекулярной массой (ММ) 23 кДа, секретируемый

лактотрофными клетками передней доли гипофиза. Значимость пролактина обусловлена тем, что он выполняет в организме > 80 биологических функций, т.е. больше, чем все гипофизарные гормоны в совокупности.

Основные биологические эффекты пролактина у женщин:

- обеспечивает развитие молочных желез (МЖ) — маммогенез;
- в период беременности совместно с другими гормонами активизирует процессы развития секреторного аппарата МЖ;
- в послеродовом периоде стимулирует образование молока в МЖ;
- поддерживает существование желтого тела и образование в нем прогестерона (гормона материнства);
- наряду с гонадотропными гормонами синхронизирует созревание фолликула и овуляцию.

Кроме действия на репродуктивную систему, пролактин обладает способностью увеличивать содержание ДНК и РНК, ускорять синтез белка, повышать активность фосфатаз, сохранять количество гликогена, уменьшать потребление глюкозы, понижать потребление кислорода, оказывать выраженное адаптивное действие.

Влияние на углеводный и жировой обмен пролактин осуществляет путем участия в регуляции активности ферментов и транспортных факторов в жировой ткани, являясь модулятором строения и поддержания массы тела. Повышенный уровень пролактина ассоциирован с увеличением веса и развитием ожирения. Кроме того, этот гормон повышает активность β -клеток поджелудочной железы, приводя к снижению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности, т.е. при гиперпролактинемии происходят определенные метаболические нарушения.

Изменения в липидном обмене характеризуются: гиперхолестеринемией, повышением концентрации липопротеинов низкой и очень низкой плотности с одновременным снижением концентрации липопротеинов высокой плотности. В результате этих изменений повышается риск ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

Известно, что гиперпролактинемия ассоциирована с нарушением метаболизма костной ткани. Снижение плотности костей обусловлено непосредственным и опосредованным подавлением стероидогенеза в яичниках. Плотность костной ткани позвоночника у женщин

с гиперпролактинемией снижена примерно на 25% и не всегда восстанавливается при нормализации уровня пролактина. У молодых женщин с гиперпролактинемией, дебютировавшей в подростковом возрасте, остеопения и/или остеопороз наблюдается в 80% случаев. У данной категории больных отмечено также значительное снижение уровня сывороточного остеокальцина — стимулятора ремоделирования костной ткани, при этом указанные изменения положительно коррелируют с длительностью гиперпролактинемии.

С гиперпролактинемией связано развитие опухолевых процессов. Доказано, что пролактин ингибирует процессы апоптоза, стимулирует инсулиноподобный фактор роста 1 (ИПФР-1) и тем самым способствует опухолевому росту в МЖ, гиперплазии эндометрия, росту миомы матки.

При выявлении повышенного уровня пролактина необходимо исключить патологию печени, надпочечников и щитовидной железы, синдром поликистоза яичников и заболевания почек.

Профессор Т.Ф. Татарчук отметила, что в результате гиперпролактинемии развиваются следующие патологические состояния, с которыми встречаются акушеры-гинекологи в повседневной практике: заболевания МЖ, нарушения менструального цикла, миома матки, дисэнцефальный пубертатный синдром, остеопенический синдром, метаболический синдром, невынашивание беременности, бесплодие, аномальное маточное кровотечение.

Клинические показания к определению уровня пролактина:

- у женщин:
 - нарушения менструального цикла (аменорея, олигоменорея, ановуляторный цикл);
 - галакторея;
 - бесплодие;
 - умеренный гирсутизм;
 - снижение либидо, фригидность;
 - дисфункциональные маточные кровотечения;
 - гиперплазия или инволютивные изменения МЖ;
 - ожирение;
 - остеопения, остеопороз;
 - депрессия, нарушение сна;
 - неврологическая симптоматика при наличии макроаденомы гипофиза;
- у мужчин:
 - снижение или отсутствие либидо и потенции;
 - гипогонадизм;
 - бесплодие вследствие олигоспермии;
 - гинекомастия;
 - галакторея;
 - остеопения, остеопороз;
 - ожирение;
 - депрессия, нарушение сна;
 - неврологическая симптоматика при наличии макроаденомы гипофиза.

Профессор Т.Ф. Татарчук обратила внимание аудитории на отсутствие настороженности врачей-гинекологов в отношении гиперпролактинемии при появлении у женщины неврологической симптоматики: головной боли, головокружения, нарушения сна, ухудшения памяти, зрительных

расстройств (снижение остроты и сужение полей зрения, двоение в глазах, слезотечение). Определить уровень пролактина необходимо при наличии жалоб неспецифического характера (слабость, повышенная утомляемость, раздражительность, тревожность, эмоциональная лабильность и т.п.), а также эмоционально-личностных расстройств (склонность к депрессии, аутизация, психосоциальная дезадаптация).

В ходе лабораторной диагностики гиперпролактинемии определяются изоформы пролактина.

- Мономерная форма — основная, ММ 23 кДа, 85% от общего пролактина.
- Димерная форма — ММ 48-56 кДа (big-пролактин), 10-15% от общего пролактина.
- Полимерная форма — ММ 150 кДа (big-big-пролактин, или макропролактин) присутствует в небольшом переменном количестве.
- Изоформа пролактина с ММ 16 кДа (little-пролактин) образуется в МЖ в результате воздействия кислых протеаз и освобождения одного дисульфидного мостика.
- Гликозилированная форма пролактина — ММ 25 кДа, до 15% от общего пролактина, биоактивность составляет 20-24% по сравнению с негликозилированной формой.

Следует отметить, что при лабораторной диагностике существует вероятность возникновения hook-эффекта — ложноотрицательного результата, ведущего к гиподиагностике гиперпролактинемии. В наборах реагентов, используемых для основанного на «сэндвич»-принципе анализа, при высоких концентрациях определяемого вещества существует обратная зависимость величины оптической плотности от содержания вещества (так называемый hook-эффект высоких концентраций). При использовании большинства современных наборов для иммуноферментного анализа hook-эффект не обнаруживается вплоть до концентрации пролактина 100 000 мкЕд/л. О данном феномене необходимо помнить при больших опухолях и выраженной клинической симптоматике гиперпролактинемии на фоне нормального содержания пролактина в крови. Для его исключения следует проводить разведения образца, в котором производится определение пролактина.

По рекомендации ВОЗ первое исследование, проводимое женщине из бесплодной пары, должно основываться на определении концентрации пролактина (после исключения мужского фактора бесплодия).

Алгоритм диагностики гиперпролактинемии включает:

1. Определение уровня пролактина.
2. Исключение медикаментозных и анамнестических факторов.
3. Если причина не установлена, необходимо определить уровень пролактина повторно; а также исследовать уровни тиреотропного гормона (ТТГ), хорионического гонадотропина, показатели функции почек (азот мочевины, креатинин).
4. При повышении концентрации ТТГ назначают лечение для нормализации функции

щитовидной железы; при высоком уровне пролактина и нормальном ТТГ проводится магнитно-резонансная (МРТ) или компьютерная (КТ) томография головного мозга.

5. В случае отсутствия органической патологии – определение ЛГ, ФСГ, ИПФР-1, кортизола в суточной моче.

Основными задачами лечения гиперпролактинемии являются:

- нормализация уровня пролактина;
- восстановление фертильности у лиц обоих полов и сексуальной функции у мужчин;
- устранение галактореи;
- нормализация менструального цикла;
- при наличии пролактин-секретирующей аденомы гипофиза – достижение регрессии или стабилизации роста.

В настоящее время для лечения гиперпролактинемии применяют различные препараты агонистов дофамина:

- первое поколение – эргот и его производные (бромокриптин);
- второе поколение – неэрготсодержащие (норпролак);
- третье поколение – дофаминергический дериват эрголина – каберголин (Достинекс);
- фитопрепараты (мастодинон, циклодинон).

Каберголин – прямой стимулятор D₂-дофаминовых рецепторов, высокоселективный пролонгированный ингибитор секреции пролактина. Режим назначения препарата: от 250 мкг до 2 мг/нед с постепенным повышением дозы под контролем уровня пролактина.

Подводя итог своего выступления, Т.Ф. Татарчук отметила, что первой линией терапии пролактиномы является медикаментозное лечение с назначением каберголина. Оно характеризуется высокой эффективностью в отношении восстановления фертильности. После отмены каберголина целесообразен длительный (не менее года) мониторинг уровня пролактина в крови.

Н.А. Гук, к.мед.н., старший научный сотрудник отделения трансфеноидальной хирургии аденом гипофиза ГУ «Институт нейрохирургии имени А.П. Ромоданова НАМН Украины», представил вниманию слушателей доклад «Пролактиномы. Хирургический взгляд на нехирургическую патологию».

В настоящее время стратегия лечения пролактиномы состоит в применении мультидисциплинарного подхода (эндокринология, нейрохирургия, радиология) на всех стадиях терапии, но с явным доминированием агонистов дофамина как метода выбора.

Пролактинома – гормонально активная опухоль передней доли гипофиза (аденогипофиза), которая секретирует пролактин. Диагноз «пролактинома» может быть установлен только после иммуногистохимической верификации ткани аденомы гипофиза.

В структуре всех диагностированных аденом гипофиза на долю пролактином приходится 40%, т.е. они являются наиболее распространенными

гормоноактивными формами опухолей гипофиза. Пролактиномы составляют 4-5% от всех внутричерепных новообразований. При аутопсии умерших вследствие разных причин выявлены микроаденомы гипофиза в 22% случаев, причем половина из них – иммуноположительные на пролактин.

Диагностика пролактином включает оценку клинических симптомов и определение уровня пролактина. Выявленная гиперпролактинемия требует проведения МРТ головного мозга. Отмечено, что при уровне пролактина 150-200 нг/мл в 99% случаев выявляется аденома гипофиза, при уровне 70 нг/мл с такой же долей вероятности можно прогнозировать отсутствие какой-либо опухоли. Н.А. Гук отметил, что наибольшие сложности дифференциальной диагностики возникают в группе больных, у которых концентрация пролактина составляет от 70 до 200 нг/мл. У таких пациентов необходимо определять изоформы гормона, учитывать hook-эффект; на МРТ может быть выявлена другая нейрохирургическая патология – опухоль кармана Ратке, или краниофарингиома, герминома.

Дальнейшая тактика ведения пациентов зависит от размеров выявленной опухоли. Микропролактиномы в 95% случаев не увеличиваются, лучше поддаются консервативному лечению. Такие больные должны состоять на учете у эндокринолога. Макропролактиномы имеют более агрессивное течение, в ряде случаев необходимо хирургическое вмешательство, поэтому данная группа пациентов должна наблюдаться и эндокринологом, и нейрохирургом.

Прогресс в лечении пролактиномы агонистами дофамина коренным образом изменил роль нейрохирургии в терапии этих опухолей – операции проводятся только в случаях непереносимости или резистентности к препаратам. Следует отметить, что доля трансфеноидальных вмешательств по поводу пролактином с 2004 по 2014 г. уменьшилась с 16,5 до 5,8%. Исключение составляют кистозные макропролактиномы или симптоматические случаи гипофизарной апоплексии на любом этапе лечения.

Клинические рекомендации Международного эндокринологического общества (МЭО, 2011) по диагностике и лечению гиперпролактином:

- при отсутствии нормализации уровня пролактина, но уменьшении размеров опухоли – повышение дозы агонистов дофамина;
- при непереносимости или резистентности к бромокриптину – замена на каберголин;
- при наличии симптомов у пациентов, которые не переносят высокие дозы каберголина или нечувствительны к лечению агонистами дофамина, им следует предложить трансфеноидальное нейрохирургическое вмешательство.

Касательно хирургического метода лечения пролактином докладчик отметил несколько аспектов, которые необходимо учитывать при выборе стратегии ведения пациентов.

- Гарантировать минимальный уровень осложнений при хирургии аденом гипофиза могут только клиники с опытом более 100 трансназальных вмешательств в год.
- Хирургия имеет потенциальные риски для функции гипофиза.
- Только оперативное лечение (без комплексного подхода) эффективно не более чем у 10% всех пациентов с пролактиномами.

Все вышеизложенное позволяет сделать следующие выводы:

- пролактиномы являются первично нехирургической патологией, но требуют мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению;
- первичное хирургическое лечение рекомендовано назначать только в тяжелых случаях гипофизарной апоплексии и кистозных макропролактином;
- при лечении агонистами дофамина макропролактином и опухолей огромных размеров необходимо наблюдение нейрохирурга;
- вследствие непереносимости препаратов, их побочных эффектов при длительном приеме, резистентности опухоли или ее агрессивной природы в 11-13% случаев пролактином может потребоваться оперативное вмешательство.

С.Р. Галич, д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, выступила с докладом «Ведение беременности у женщин с гиперпролактинемией».

В клинических рекомендациях МЭО (2011) представлен доказательный подход к оценке этиологии, лечению лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии и пролактином у беременных и небеременных женщин. В этом руководстве рассмотрены вопросы выбора лекарственных средств для лечения пролактином, показаний к их использованию, а также побочных эффектов.

На современном этапе правильное ведение беременности начинают с прегравидарного периода.

Задачи прегравидарной подготовки при гиперпролактинемии:

- нормализация уровня пролактина;
- восстановление фертильности у женщин и мужчин, а также половой функции у мужчин;
- нормализация менструального цикла;
- при наличии пролактин-секретирующей аденомы гипофиза – уменьшение размеров опухоли.

В соответствии с клиническими рекомендациями МЭО в прегравидарном периоде не показано применение агонистов дофамина для лечения пациенток с микропролактиномами, которые не проявляются клинически. У больных с симптоматическими пролактин-секретирующими микро- или макроаденомами гипофиза рекомендована терапия агонистами дофаминовых рецепторов, которая приводит к снижению уровня пролактина, уменьшению размеров опухоли и восстановлению гонадной функции.

Существует три подхода к лечению гиперпролактинемии: назначение медикаментозных средств, хирургическое вмешательство и лучевая терапия. На сегодняшний день при всех формах гиперпролактинемии основным методом лечения является фармакотерапия агонистами дофаминовых рецепторов.

Сравнение трех поколений препаратов агонистов дофамина свидетельствует о том, что в настоящее время по многим показателям лидирующие позиции в лечении больных с пролактиномами занимает каберголин (Достинекс). Особенно важным при подготовке к беременности является то, что этот препарат обладает максимальной продолжительностью пролактинингибирующего эффекта. Снижение концентрации пролактина в плазме крови отмечается в течение 3 ч после приема каберголина и сохраняется на протяжении 7-28 дней у здоровых лиц и пациентов с гиперпролактинемией. Специалисты рекомендуют отдавать предпочтение каберголину по причине его высокой эффективности в отношении нормализации уровня пролактина и более частых случаев уменьшения размера опухоли.

Рекомендованная схема прегравидарного лечения гиперпролактинемии препаратом Достинекс (каберголин).

Начальная доза: 0,5 мг/нед.

Средняя терапевтическая доза: 1 мг/нед.

Подбор оптимальной еженедельной дозы проводится постепенно, путем повышения на 0,5 мг/мес.

Существующие на сегодняшний день публикации касательно исследования эффективности Достинекса свидетельствуют о том, что его применение приводит к значительному уменьшению размеров, а в ряде случаев – к полному исчезновению опухоли гипофиза. Кроме того, Достинекс обладает более высоким профилем безопасности и переносится значительно лучше, чем бромокриптин. Случаи отказа пациенток от лечения при приеме Достинекса наблюдаются в 4 раза реже, чем при приеме бромокриптина.

При тщательном клиническом и биохимическом динамическом контроле терапия агонистами дофамина может быть постепенно сокращена и даже отменена. Оптимальные условия для наступления беременности формируются у пациенток, получавших лечение на протяжении не менее 2 лет, у которых сохраняется нормальный уровень пролактина и на МРТ не выявляются признаки опухоли.

Профессор С.Р. Галич подчеркнула, что для пациентов с клиническими проявлениями гиперпролактинемии, у которых с помощью стандартных доз агонистов дофамина не удается добиться нормализации уровня пролактина и сокращения размеров опухоли (резистентные пролактиномы), прежде чем рассматривать возможность хирургического вмешательства, рекомендовано повышение доз препаратов до максимально

переносимых. Существуют рекомендации, согласно которым пациенток, резистентных к бромкриптину, необходимо переводить на лечение каберголином.

Трансфеноидальное прегравидарное оперативное лечение пациентам с клиническими проявлениями пролактиномы показано при непереносимости высоких доз каберголина и резистентности к терапии другими агонистами дофамина. В случаях неэффективности хирургического вмешательства или агрессивных злокачественных пролактином рассматривается вопрос о назначении лучевой терапии и лечении цитостатиками (темозоламид).

Некоторые эндокринологи рекомендуют планирующим беременность пациенткам с макропролактиномами осуществлять прегравидарное хирургическое вмешательство на гипофизе. Однако следует учитывать тот факт, что операция может привести к гипопитуитаризму и необходимости использования репродуктивных технологий (индукция овуляции гонадотропинами) для достижения беременности, также как и пожизненной заместительной гормональной терапии. Поэтому большинство специалистов, в т.ч. и нейрохирургов, склоняются к целесообразности медикаментозного прегравидарного лечения таких пациенток.

При ведении беременности врачи всегда решают проблему потенциального влияния применяемых медикаментов на плод. В данном аспекте на ранних сроках гестации подход зависит от размеров опухоли и предшествующего лечения. Всем пациенткам с первых месяцев беременности обязательно осуществление профилактики пороков развития нервной трубки плода назначением препаратов фолиевой кислоты.

В настоящее время известно, что риск роста опухоли в период беременности при наличии микропролактиномы составляет 2,6%, после хирургического лечения макропролактиномы – 2,8%, а в случаях нелеченой макропролактиномы – 31%.

Докладчик обратила внимание слушателей на отсутствие необходимости в рутинном определении пролактина у беременных с пролактиномами. Во время нормальной беременности уровень пролактина повышается в 10 раз, достигая 150-300 мкг/л в конце III триместра. Объем гипофиза беременной увеличивается более чем в 2 раза в основном за счет стимулированного эстрогенами роста числа лактотрофов. При отмене агонистов дофамина в начале беременности уровень пролактина сыворотки повышается и последующий его рост неточно отражает изменения в размерах и активности опухоли. У некоторых пациенток с пролактиномами может не повышаться уровень пролактина во время беременности. Кроме того, в период гестации родовая гиперпролактинемия может даже уменьшаться, при этом послеродовой уровень пролактина часто ниже, чем был до зачатия. После беременности у некоторых женщин гиперпролактинемия может полностью разрешиться.

Относительно контроля размеров опухоли эксперты МЭО рекомендуют воздержаться от проведения МРТ головного мозга во время беременности у пациенток с микроаденомами или интраселлярными макроаденомами, если нет клинических признаков роста опухоли (нарушения зрения, изменения его полей, головная боль и др.).

Таким образом, *тактика ведения беременности у женщин с гиперпролактинемией включает:*

- совместное ведение беременной акушером-гинекологом и нейрохирургом (при макропролактиномах);
- рутинное клиническое обследование беременных в каждом триместре для пациенток с микро- и макроаденомами после хирургического лечения без признаков нарушения зрения;
- лечение агонистами дофамина и определение полей зрения у пациенток с макроаденомами, которым ранее не проводилось оперативное или лучевое лечение.

Показания для дополнительного обследования (офтальмологическое + МРТ без применения контрастного усиления):

- появление или усиление головной боли;
- нарушения полей зрения;
- оба вышеперечисленных признака.

На поздних сроках беременности целесообразным считается индукция родов до выполнения нейрохирургического вмешательства.

Таким образом, основными задачами акушеров-гинекологов, наблюдающих пациенток с гиперпролактинемией, являются обеспечение прегравидарной подготовки и разработка правильной стратегии ведения беременности.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», д.мед.н., профессор В.А. Потапов выступил с докладом «Профилактика канцерогенеза у женщин с мастопатией на фоне гиперпролактинемии».

Общеизвестно, что источником развития опухоли является измененная в результате мутации клетка. Повреждение генетического аппарата клетки, происходящее в результате воздействия внешних и внутренних канцерогенных факторов, лежит в основе инициации ее неконтролируемого деления. При накоплении трансформированных клеток под влиянием природных митогенов (эстрогены, пролактин) начинается второй этап канцерогенеза – промоция. Вследствие последней активизируется митоз как нормальных, так и мутированных клеток, которые вырабатывают факторы экспрессии неоангиогенеза. Накопление стволовой линии измененных клеток приводит к опухолевой прогрессии, т.е. к прорастанию в соседние органы и метастазированию.

Методы диагностики и профилактики рака на этапе инициации до настоящего времени не разработаны (исключение – рак шейки матки). На стадии промоции может быть диагностирована избыточная

пролиферация и применено лечение. Основная задача терапии в этом случае – торможение митоза и повышение дифференцировки клеток.

Мастопатия – фиброзно-кистозная болезнь, которая характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани МЖ с нарушенным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов (определение ВОЗ, 1984). Согласно современным взглядам, понятие «доброкачественная гиперплазия МЖ» (мастопатия) представляет объединенное название группы дисгормональных доброкачественных заболеваний, характеризующихся гиперплазией ее ткани. На развитие мастопатии влияет дисфункция практически всех эндокринных систем организма, приводящая к гормональному дисбалансу, что вызывает преобладание пролиферации клеток над апоптозом. Мастопатия встречается у 60% женщин до 40 лет и у 85,7% в возрасте от 41 до 50 лет, причем риск малигнизации отмечается у каждой третьей.

Пролактин действует как индуктор гиперпролиферации, воздействуя прежде всего на эпителий протоков МЖ. Гиперпролактинемия имеет прямое стимулирующее влияние на пролиферацию и способствует ускорению роста эпителиальных клеток МЖ. Пролактин взаимодействует с рецепторами клеток, вследствие чего происходит активация генов, запускающих митоз. Еще один механизм развития гиперплазии связан с тем, что под влиянием гиперпролактинемии повышается чувствительность клеток к действию наиболее активной фракции эстрогенов – эстрадиолу, увеличивается количество его рецепторов. Эстрогензависимый путь пролиферации состоит в активации комплекса эстроген-рецептор под действием гормона и последующей активации генов, запускающих митоз.

Развитие гиперпластических процессов в МЖ отмечается у 52% больных с гиперпролактинемией. В сравнительных исследованиях уровня пролактина у больных с узловыми доброкачественными и малигнизированными образованиями МЖ показано, что до хирургического лечения распространенность гиперпролактинемии приблизительно одинакова – от 5 до 7%.

Диагностические критерии секреции пролактина вне беременности:

- базальные уровни в сыворотке крови у женщин составляют 12 нг/мл (240 мЕд/мл);
- верхний уровень нормы находится в пределах 20-27 нг/мл (400-540 мЕд/мл).
- диагноз гиперпролактинемии устанавливается при наличии повышенной концентрации (> 27 нг/мл, или 550 мЕд/мл) пролактина сыворотки крови в нескольких образцах.

Согласно классификации, выделяют такие формы гиперпролактинемии:

- физиологическая;
- патологическая;
- скрытая;
- транзиторная.

При всех формах гиперпролактинемии основным методом лечения является фармакотерапия агонистами дофаминовых рецепторов.

Сравнение средних доз и кратности приема препаратов агонистов дофамина:

- 1-е поколение: бромокриптин (2-бром- α -эргокриптин) 2,5-7,5 мг/сут, в 2-3 приема.
- 2-е поколение: хинаголида гидрохлорид 0,075-0,15 мг/сут, однократно.
- 3-е поколение: Достинекс (каберголин) 0,5-1 мг/нед, в 2 приема.

Схема лечения мастопатии при гиперпролактинемии: каберголин по 1/2-1 таблетки (0,25-0,5 мг) 1-2 раза в неделю. При необходимости дозу постепенно повышают в зависимости от переносимости и терапевтического ответа. Режим повышения дозировки: на 0,5 мг каждый месяц приема.

Средняя терапевтическая доза Достинекса – 1 мг/нед; максимальная – 4,5 мг/нед (если применяется доза > 2 мг/нед, то ее разделяют на два приема).

По окончании подбора оптимального режима дозирования необходимо один раз в месяц осуществлять определение концентрации пролактина в крови. В среднем нормализация уровня пролактина наблюдается через 0,5-1 мес лечения.

*По материалам статьи
«Гиперпролактинемия
как междисциплинарная проблема:
от причин к последствиям»,
опубликованной в журнале «Медицинские
аспекты здоровья женщины» №10(56), 2015*



ДОСТИНЕКС®

оригінальний каберголін



- ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ*
- ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ, ВКЛЮЧАЮЧИ АМЕНОРЕЮ, ОЛІГОМЕНОРЕЮ, АНОВУЛЯЦІЮ, ГАЛАКТОРЕЮ
- ОРИГІНАЛЬНИЙ КАБЕРГОЛІН З БІЛЬШ НІЖ 11-РІЧНИМ ДОСВІДОМ УСПІШНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В УКРАЇНІ**

ДОСТИНЕКС (каберголін) таблетки по 0,5 мг; 2 або 8 таблеток у скляному флаконі.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання до застосування: Інгібування фізіологічної післяпологової лактації одразу після пологів або для пригнічення лактації, що встановилася, у таких випадках: після пологів, якщо мати вирішила не годувати дитину груддю або коли годування груддю протипоказано матері чи дитині з медичних причин; після народження мертвого плода або абортів. Лікування гіперпролактинемічних станів: порушень, пов'язаних з гіперпролактинемією, у т. ч. аменореї, олігоменореї, ановуляції та галактореї. Лікування пацієнтів з пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза (мікро- та макропролактиноми), ідіопатичною гіперпролактинемією або із синдромом «порожнього» турецького сідла з супутньою гіперпролактинемією - основними патологічними станами, що зумовлюють вищезгадані клінічні прояви. Протипоказання: Підвищена чутливість до каберголіну, до будь-яких допоміжних речовин препарату або до будь-яких алкалоїдів ріжків. Неконтрольована гіпертензія. Наявність в анамнезі фіброзних захворювань легень, перикарда та заочеревинного простору. Для довготривалого лікування; ознаки ураження клапанів серця, що визначаються за допомогою ехокардіографії до початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Спосіб застосування та дози: Рекомендована стартова доза - 0,5 мг 1 раз/тиждень або 1/2 таблетки по 0,5 мг 2 рази/тиждень (наприклад, у понеділок та четвер). Підвищувати тижневу дозу слід поступово, бажано - на 0,5 мг/тиждень щомісяця до досягнення оптимальної терапевтичної ефективності. Зазвичай терапевтична доза - 1 мг/тиждень і може коливатися у діапазоні 0,25 мг - 2 мг/тиждень. Для лікування пацієнтів з гіперпролактинемією Достинекс застосовували у дозах до 4,5 мг/тиждень. Максимальна доза препарату не має перевищувати 3 мг/добу. Якщо призначена доза > 1 мг/тиждень, рекомендується ділити тижневу дозу на декілька прийомів. Побічні ефекти: Загалом, дозозалежні. Найчастіші: безсимптомне зниження

артеріального тиску, постуральна артеріальна гіпертензія, запаморочення/вертиго, нудота, головний біль, сонливість, біль у животі/диспепсія/гастрити, відчуття серцебиття, ураження клапанів серця та споріднені розлади, астенія/стомлованість, запори, блювання, приливи, біль у молочних залозах, депресія, порушення сну. Особливості застосування: Достинекс треба застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Рейно, з тяжкою печінковою недостатністю (Child-Pugh клас C), пептичною виразкою або шлунково-кишковими кровотечами, або з серйозними, особливо психічними захворюваннями в анамнезі. При тривалому прийомі препарату, необхідне регулярне спостереження гінеколога, а також моніторинг розвитку захворювань клапанів серця або фіброзу. Перед початком лікування Достинексом гіперпролактинемії слід провести діагностику стану гіпофіза. До початку застосування Достинексу слід виключити наявність вагітності, а після закінчення - запобігти її виникненню протягом щонайменше 1 місяця, лактацію під час застосування препарату слід припинити. Необхідно утримуватися від керування автомобілем або роботи, що вимагає підвищеної уваги. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Тривала супутня терапія з іншими алкалоїдами ріжків, супутня терапія з антагоністами дофамінових рецепторів, макролідними антибіотиками не рекомендується. Фармакологічні властивості: Каберголін - дофамінергічне похідне ріжків з сильним і тривалим пролактинзнижувальним ефектом. Категорія відпуску: За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/5194/01/01 від 23.01.2014 За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні, 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizont Park» Тел. (044) 291-60-50.



Література:
*- С. Ю. Калиниченко. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Практическая медицина. Москва 2010-90с.
**- реєстраційне посвідчення на лікарський засіб Достинекс, таблетки 0,5 мг №3708 від 27.08.2004 року

WUKDOS2016029

