

supra- and para-sellar extension of tumors and the relationship with optic nerves and surrounding vessels.

**Conclusions.** Using endoscopic techniques makes possible to remove the sellartumors not only with the endo-sellar location but with para- and retro-sellar extension as well. For this purpose we use 3 types of extendedendonasal approaches: anterior, posterior and lateral.

**Key Words:** sellaturcica, optic nerves, endoscopic equipment, cavernous sinus, pituitary adenoma, meningioma.

© О.М. ВОЗНЯК, О.В.МАЙДАННИК, 2013

*О.М. Возняк, О.В.Майданник*

## РЕЗУЛЬТАТИ ГОРМОНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ВЕЛЕТЕНСЬКИХ ПРОЛАКТИНОМ В СВІТЛІ СУЧАСНИХ ПОГЛЯДІВ НА ЇХ ЛІКУВАННЯ Центр загальної нейрохірургії (НСП), ДУС КЛ «Феофанія», Київ

**Вступ.** Впродовж останніх 30-ти років у лікуванні більшості аденом гіпофіза, що продукують пролактин, методом вибору є консервативне лікування агоністами дофаміну. Проте, застосування препаратів вказаної групи, у випадках із велетенськими пролактиномами (ВП), має клінічну ефективність не більш ніж у 70% випадків та супроводжується рядом ускладнень і ризиків.

**Матеріали та методи.** У 12-ти пацієнтів із діагностованими велетенськими пролактиномами застосовано медикаментозне лікування бромкриптином. Досліджувану групу пацієнтів склали 5 жінок та 7 чоловіків, середній вік котрих становив 35,3 роки. Термін спостереження за пацієнтами склав від 6 до 11 років.

**Результати.** Клінічні прояви у пацієнтів, що отримували консервативне лікування з приводу ВП, були типовими: зорові розлади – 12(100%) пацієнтів, ознаки внутрішньочерепної гіпертензії – 7(58,3%), ураження окоорухових нервів – 4(33,3%), пригнічення свідомості – 4 (33,3%), порушення орієнтування і пам'яті – 4(33,3%), геміпарез – 2(16,6%). Розміри всіх ВП перевищували 5 см, за даними МРТ. У всіх випадках пухлини мали значне екстраселлярне поширення і їм був притаманний інвазивний ріст в оточуючі анатомічні структури: кавернозні синуси, медіобазальну скроневу ділянку, антеселлярно, в III шлуночок, в клиноподібну пазуху, схил, задню черепну ямку. Рівень ПРЛ в сироватці крові, в середньому, склав 2177,5 нг/мл (280-10200). Всі пацієнти отримували бромкриптин за схемою. В досліджуваній групі не спостерігалось випадків непереносимості препарату. У всіх пацієнтів, в короткий термін після початку лікування, мав місце позитивний клінічний ефект: зниження рівню ПРЛ, зменшення розмірів пухлини за даними МРТ, регрес неврологічного дефіциту.

Серед ранніх ускладнень терапії бромкриптином були відмічені: крововилив в аденому, який не потребував хірургічного лікування; гостра назальна лікворея, що потребувала хірургічної пластики; тимчасовий нецукровий діабет у 2 пацієнтів. При оцінці стану пацієнтів через 12 місяців спостерігались суттєві негативні ефекти проведеного лікування: поглиблення гіпопітуїтарного синдрому у 8 (67%), що потребував замісної терапії, та поява малих епілептичних нападів у 3 (25%) хворих, які потребували призначення протисудомної терапії. Крім того, у більшості пацієнтів було відмічено наростання астено-невротичного синдрому, що характеризувався підвищеною втомлюваністю, зниженням пам'яті, загальмованістю. Десять хворих постійно приймають замісну гормональну терапію через виражений гіпопітуїтарний синдром.

**Висновки.** Незважаючи на ефективність та позитивний клінічний ефект агоністів допаміну у лікуванні пролактином, функціональні результати у випадках з ВП не можна вважати задовільними, через ускладнення та погіршення якості життя у пацієнтів після такого лікування. Лікування ВП потребує гнучких підходів до застосування різних лікувальних моделей та їх комбінацій.

**Ключові слова:** велетенська пролактинома, дофамін, агоністи допаміну, бромкриптин.

## ВСТУП

Лактогенна активність аденогіпофіза була виявлена ще в кінці 1920-х, але тільки в 1970 році Frantz and Kleinberg вперше виділили гормон, названий пролактином і змогли визначити його концентрацію в сироватці крові [1]. O. Hirsch (1877-1966) – австрійський хірург, сформулював тріаду симптомів, що спостерігаються у пацієнтів із аденомами гіпофіза. Класична тріада Гірша складається із ендокринологічних порушень, бітемпоральної геміанопсії та балоноподібного розширення турецького сідла, котре виявляється рентгенологічно.

Перші повідомлення про ефективне лікування пролактином, за допомогою бромкриптину, з'явилися на початку 1980-х. І ось, уже впродовж більш ніж 30 років консервативне лікування залишається методом вибору для більшості аденом, що секретують ПРЛ [2,3].

Всі препарати, що використовуються для лікування гіперпролактинемії, є агоністами дофаміну. Серед них: бромкриптин, каберголін, перголід, кінаголід. В клінічній практиці найбільш широко використовуються перші два, котрі являються алкалоїдами спориньї.

На відміну від інших гіпофізарних гормонів, секреція ПРЛ регулюється інгібуючим впливом дофаміну на активність амінобутирової кислоти і холінергічного впливу. Крім того, рівень ПРЛ здатні підвищувати ТТГ-релізінг гормон, серотонін, естрогени, ендорфіни, вазоактивний інтестинальний пептид, але їх роль незрівнянно нижча за дофамін [2,3].

Агоністи дофаміну зменшують розміри пролактином завдяки індукції зменшення об'єму клітин (шляхом раннього інгібування механізму секреції і, в подальшому, блокування генної транскрипції синтезу ПРЛ), зумовлюють формування периваскулярного фіброзу, як наслідку некрозу клітин [4]. Ефект дофамінових агоністів є істинно антимиотичним. При патогістологічному

дослідженні виявляються: зниження секреторної активності клітин, зменшення їх розмірів, зростання ПРЛ-імунореактивного внутрішньоклітинного вмісту та інгібування екзоцитозу [4].

Бромкриптину мезілат є напівсинтетичним дериватом спорини, який має агоністичний вплив на D1 дофамінові рецептори і антагоністичну дію на D2 дофамінові рецептори. У нього досить короткий час напів-елімінації, тому необхідний його прийом 2-3 рази на добу, хоч і одноразовий прийом може давати достатній клінічний ефект [3]. Терапевтична доза препарату знаходиться між 2,5 і 15 мг на день. Однак, у пацієнтів, що демонструють резистентність до препарату, доза може бути збільшена до 20-30 мг на день. У пацієнтів з мікропролактиномами бромкриптин має позитивний клінічний ефект в вигляді нормалізації рівню ПРЛ в сироватці крові та зменшення об'єму пухлини, в 80-90% випадків[3,4,5]. При застосуванні препарату для лікування макропролактином, подібний ефект зафіксований не більш ніж в 70% випадків [4]. На фоні лікування бромкриптином, у пацієнтів, як правило, регресує неврологічний дефіцит, нормалізується дисфункція гонад, відновлюється статеві функція, навіть при показниках рівню ПРЛ в сироватці крові, що перевищують нормальні, та спостерігається незначне зменшення об'єму пухлини. Незважаючи на чутливість пролактином до бромкриптину, препарат не можна розглядати, як такий, що їх лікує, оскільки, припинення лікування часто призводить до рецидиву гіперпролактинемії і, в подальшому, до продовженого росту аденом гіпофіза. Доведено, що тривалий прийом бромкриптину призводить до фіброзного переродження пролактином і, відповідно, надбання ними щільної консистенції [3,4,5]. Нормалізація рівню ПРЛ, також, супроводжується зростанням щільності кісткової тканини, як у чоловіків, так і у жінок [2,3,5]. Побічні ефекти бромкриптину проявляються нудотою, блювотою, постуральною гіпотензією, головним болем, безсонням, сонливістю та ін., і пов'язані, як з індивідуальною непереносимістю препарату, так і різким підвищенням його концентрації в сироватці після перорального прийому [2,3]. Хоч бромкриптин є першим в генерації агоністів дофаміну, він і сьогодні залишається препаратом вибору, особливо у пацієнок, що прагнуть завагітніти [6].

На сьогоднішній день, найбільший клінічний досвід накопичений в відношенні застосування бромкриптину і каберголіну. Результати більшості досліджень свідчать про вищу ефективність каберголіну у відношенні зниження рівню ПРЛ, зменшення розмірів пролактиноми та кількості і вираженості побічних ефектів. При прийомі каберголіну було відмічено менше випадків резистентності до препарату, а його відміна супроводжувалася більшим шансом для пацієнта мати довготривалу ремісію. Автори роблять висновок, що каберголін є найбільш придатним для ініціального лікування гіперпролактинемії [3,5]. Винятком є жінки, які, в подальшому, планують завагітніти, оскільки безумовно доведена значно нижча загроза розвитку плоду при прийомі бромкриптину, в порівнянні з іншими препаратами [6]. Ще однією перевагою лікування бромкриптином є значно ліпше відновлення лібідю і фертильності на фоні його прийому, в порівнянні з іншими засобами [2,6,7].

Незважаючи на те, що майже загальноприйнятим на сьогоднішній день, є рекомендація транссфеноїдального видалення пролактином, як другої лінії лікування, частина фахівців, до яких належимо і ми, залишаються прибічниками ініціального застосування хірургії у певної групи пацієнтів [8,9]. Подібна модель пропонується для хворих з мікроаденомами, які мають високу вірогідність позитивного результату, що дозволить уникнути небажаних ефектів консервативного лікування [7,10], а також, для хворих із макропролактиномами, з метою запобігання рубцьового переродження пухлини на фоні консервативного лікування [5]. Аргументами на користь подібного підходу слугують високий ризик рецидиву гіперпролактинемії і пролактиноми, висока вартість позитивного прийому дофамінергічних препаратів, побічні ефекти хронічного прийому агоніста дофаміну [3,5,10]. Контраргументом слугують післяопераційні ускладнення, в першу чергу - гіпопітуїтаризм, рівень яких є несуттєвим у досвідчених нейрохірургів [7,8,9].

Чинниками, що спонукають до розширення показів до хірургічних втручань для видалення аденом гіпофіза, які секретують пролактин, слугують, також, резистентність до терапії агоністами дофаміну, котра відмічена у 12-25% лікованих пацієнтів [10], а також, їх ефективність для зменшення розмірів макропролактином, що відмічена в 15-46 % випадків[4,5].

У хворих, що отримували високі дози каберголіну виявляли фіброз серцевих клапанів, також, достовірно доведено високий ризик виникнення паркінсонізму на тлі відміни агоністів дофаміну [2,5].

Велетенські пролактиноми відрізняє розмір - більший, ніж 4 см в діаметрі, або супраселлярне поширення більш ніж на 2 см. Точне співвідношення ВАГ до загальної групи аденом гіпофіза невідоме, але за даними небагатьох досліджень, на їх частку приходилося 0,5-4,4 % [4]. Через їх рідкість, в світовій літературі є тільки поодинокі описи результатів їх лікування [4].

ВП, зазвичай, притаманний надзвичайно високий рівень ПРЛ в сироватці крові (від 200 до 100000 нг/мл). Іноді дані моноклонального імунорадіометричного або хемілюмінесцентного досліджень можуть визначати нормальний, або злегка підвищений рівень ПРЛ через так званий «hook effect» [7,8]. Цей феномен виникає, коли концентрація гормону стає надзвичайно високою, що викликає незалежну сатурацію з'єднувальних часток на обох антитілах, призводячи до формування так званого «сендвіча антитіло-антиген-антитіло»[3]. Залишковий послаблений сигнал від солідної фази хибно вказує на низьку концентрацію гормону. Для виключення подібного ефекту рекомендується проводити дослідження сироватки, розведеної в 10 і 100 разів. В випадках, коли означений ефект залишається нерозпізнаним, встановлення точного діагнозу може бути неможливим, що призведе до вибору неправильної лікувальної тактики.

ВП формують групу специфічних новоутворень, в першу чергу, через особливі завдання, які постають перед їх лікуванням. І, по-друге, через специфічні ускладнення, які можуть виникнути під час лікування. Тому лікування цих новоутворень вимагає вироблення специфічного алгоритму.

Хоч терапевтичними цілями лікування всіх пролактином, незалежно від їх розміру, є нормалізація рівню ПРЛ, відновлення еугонадизму, зменшення розмірів або елімінація пухлини, їх повна реалізація у пацієнтів з ВП є малоімовірною. Так, у означених хворих, можна досягнути суттєвого медикаментозного зниження рівню ПРЛ майже до нормальних величин, але не слід очікувати відновлення нормальної репродуктивної функції. Часто, терапія інвазивних пухлин може не давати бажаного результату, а іноді призводити до суттєвого клінічного погіршення, в вигляді поглиблення неврологічного дефіциту і наростання гіполітуїтаризму [4,5]. Тому,абсолютно прагматичною метою лікування цих пацієнтів стає стабілізація їх стану та зупинка збільшення розмірів пухлини. Лікар, який знає про можливі ускладнення різних видів лікування, вимушений балансувати між ними, щоб обійти небажані ризики лікування.

У пацієнтів з ВП існує високий ризик крововиливу в пухлину на фоні терапії агоністами дофаміну. Окрім того, різке зменшення об'єму пухлини, надзвичайно чутливої до терапії, може привести до виникнення назальної ліквореї [5,11]. Обидва з означених ускладнень можуть загрожувати життю пацієнта і потребують невідкладної хірургії, результати якої далеко не завжди будуть задовільними для хворого, а її ускладнення, можуть привести до необхідності подальшого лікування.

Абсолютними показами до хірургічного лікування хворих з ВП можуть вважатися такі ж самі, що і для всіх пролактином, і включають в себе ріст пухлини, незважаючи на гормоносупресивну терапію, гостре неврологічне погіршення стану пацієнта, що не піддається медикаментозному лікуванню, а також, нестабільна гіпофізарна апоплексія [4,11].

В небагатьох літературних звітах описані результати хірургічного лікування досить невеликих груп пацієнтів: вони були оперовані транссфеноїдальним, транскраніальними і комбінованими підходами. Mohretal. описали досить високу частоту гормонального поліпшення у 14 пролікованих пацієнтів з ВП, яким була проведена транссфеноїдальна хірургія. Тільки 6 пацієнтів з 14 потребували прийому бромкриптину в післяопераційному періоді. Переважна ж більшість авторів, повідомляє про дуже низьку частоту нормалізації рівня ПРЛ в післяопераційному періоді у прооперованих пацієнтів, які мали резидуальну пухлину, що потребувало призначення подальшого гормоносупресивного лікування [4,5,9].

Показники летальності і післяопераційних ускладнень, пов'язаних з хірургічним лікуванням ВП, значно вищі, ніж для неінвазивних аденом менших розмірів, особливо після транскраніальних підходів [4]. Таким чином, хірургію можна вважати доцільною і ефективною для зменшення розміру пухлини, але не для радикального лікування. Показники післяопераційної летальності сягають 3,3-31,2 %, а ускладнень 10-62% [4,9]. Слід відмітити, що в більшості публікацій не враховується консервативне лікування, яке приймали пацієнти перш ніж звернутися до нейрохірургів.

Безумовно, повне виліковування пацієнтів з ВП, в вигляді зникнення пухлини і нормалізації рівня ПРЛ, можливе. Однак, подібні випадки вкрай рідкі [4,9].

Зважаючи на чудові результати лікування агоністами дофаміну, та незадовільні результати хірургії у більшості пацієнтів, автори-ендокринологи рекомендують гормоносупресивну терапію агоністами дофаміну, як першу лінію лікування і резервування хірургії для тих хворих, які не відреагують на консервативне лікування [3,5]. Навіть, якщо, подальша хірургія буде потрібною, для зменшення об'єму пухлини, вона не приведе до виликування пацієнта, іпризначення агоністів дофаміну буде необхідним. В той же час, слід утримувати баланс між позитивними сторонами терапії і її потенційними ускладненнями. До цього часу не з'ясовано, чи потрібна хірургія для видалення зморщеної після консервативного лікування пухлини. Частина пухлин стає щільними і їх видалення пов'язане з підвищеною травматичністю операцій.

Пропонується призначення великих доз агоністів дофаміну, їх утримання після досягнення клінічного ефекту і поступову відміну. Повністю відмінити терапію вдається у небагатьох пацієнтів. Часто, після відміни препарату, пролактинома може вирости до попередніх розмірів впродовж тижнів і навіть днів [4]. Тому потенційний ризик швидкого рецидиву ВП, спонукає до дуже обережної відміни агоністів дофаміну.

### **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

В період з 2001 по 2006 роки, нами було призначено консервативне лікування бромкриптином у 12 пацієнтів з велетенськими аденомами гіпофіза(табл. 1). У всіх випадках розмір пухлин перевищував 5 см. Всі пацієнти отримали бромкриптин за схемою, яка передбачала поступове збільшення дози до нормалізації рівню ПРЛ в сироватці крові, утримання високої дози препарату до досягнення суттєвого зменшення розмірів пухлини, з подальшим зниженням дози, в залежності від рівню ПРЛ в сироватці крові. Загалом, тривалість лікування була не меншою ніж 12 міс., тобто, тільки після цього терміну з початку прийому бромкриптину, ставилося питання про відміну препарату. Питання про відміну препарату вирішувалися індивідуально. Всі пацієнти були обстежені клінічно, їм регулярно проводилися офтальмологічні дослідження для спостереження за динамікою зорової функції, МРТ голови для моніторингу розмірів новоутворення, а також, контролювався рівень ПРЛ в сироватці крові. Крім того, у всіх випадках пацієнтам регулярно визначали рівні гормонів (кортизолу, ТТГ, Т4 вільного) з метою оцінки ендокринного статусу. Перш ніж почати лікування, ми інформували пацієнтів про існуючі моделі лікування ВП, пояснювали переваги і недоліки кожного з існуючих методів. Тому, вибір консервативного лікування ВП був обумовлений побажаннями самих пацієнтів. Термін спостереження за пацієнтами склав 6-11 років.

**Список пацієнтів з велетенськими аденомами гіпофіза, що отримали консервативне лікування бромкриптином**

№	Пацієнт Стать/ вік	Рік	ПРЛ (нг/мл)		% змен- шення пухлини	Гіпопі- туї-та- ризм	БК	Ускладнення
			до	Ч-з 12 міс.				
1	Х./Ч/27	2001	880	N	90		ХТ	
2	Б./Ж/21	2001	2500	65	90		ХТ	епісиндром
3	Б./Ч/28	2003	460	N	70		відм.	апоплексія
4	Л./Ч/48	2004	1480	48	100		відм.	епісиндром
5	П./Ч/32	2005	1770	53	90		ХТ	
6	М./Ч/33	2003	3880	28	90		ХТ	
7	С./Ч/18	2005	10200	86	100	без	ХТ	назальна лікворея
8	З./Ч/32	2006	1055	38	70		ХТ	
9	В./Ч/19	2002	2316	N	100	без	ХТ	епісиндром
10	Л./Ч/54	2009	762	N	70		відм.	
11	Н./Ж/27	2003	581	N	90		ХТ	
12	В./Ж/25	2004	1902	N	90		ХТ	

**РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ**

Серед пролікованих нами 12 пацієнтів було 5 жінок і 7 чоловіків. Середній вік склав 35,3 роки. Клінічні прояви у пацієнтів, що отримували консервативне лікування з приводу ВП, були типовими: найчастіше зустрічалися зорові розлади 12 (100%), ознаки внутрішньочерепної гіпертензії 7 (58,3%), ураження окорухових нервів 4 (33,3%), пригнічення свідомості 4 (33,3%), порушення орієнтування і пам'яті 4 (33,3%), геміпарез 2 (16,6%). Серед ендокринних порушень відмічені аменорея, лакторея, зниження лібідо. Ознаки гіпопітуїтаризму різного ступеня вираженості були відмічені у всіх випадках, що підтверджувалося даними лабораторних досліджень.

Розміри всіх ВП перевищували 5 см, за даними МРТ. У всіх випадках пухлини мали значне екстраселлярне поширення і їм був притаманний інвазивний ріст в оточуючі анатомічні структури: кавернозні синуси, медіобазальну скроневу ділянку, антеселлярно, в III шлуночок, в клиноподібну пазуху, схил, задню черепну ямку.

За даними лабораторних досліджень, рівень ПРЛ в сироватці крові перевищував норму в багато разів і, в середньому склав 2177,5 нг/мл (280-10200). Слід відмітити, що ми не призначали гормоносупресивну терапію пацієнтам, у яких рівень ПРЛ не перевищував 200 нг/мл, оскільки, при нижчих значеннях означеного гормону, очікувана ефективність терапії агоністами дофаміну сумнівна.

Серед наших пацієнтів, будь-яких виражених побічних ефектів бромкриптину відмічено не було: помірна нудота, запаморочення, диспепсія були не суттєвими і проходили без специфічного лікування. Випадків непереносимості препарату відмічено не було.

У всіх випадках призначення бромкриптину мало позитивний клінічний ефект в вигляді зниження рівню ПРЛ в сироватці крові і зменшення розмірів пухлини за даними МРТ. Рівень ПРЛ знижувався вже з перших днів прийому агоніста дофаміну. Дані моніторингування рівня гіпофізарних гормонів свідчать, що рівень ПРЛ в сироватці крові нормалізувався у 7 з 12 пацієнтів, а в п'яти випадках він суттєво знизився, не досягнувши норми, незважаючи на збільшення дози препарату.

Розміри аденом гіпофіза, як свідчили результати томографічних досліджень, суттєво зменшилися впродовж перших 3 місяців, а помітна динаміка елімінації пухлини відмічалася впродовж перших 12 місяців лікування. Повне зникнення пухлини було зафіксоване в 3(25%) випадках, зменшення розмірів до 90% від початкового об'єму- в 7 (58%), а в межах 70%- у двох пацієнтів (17%).

Нормалізація рівня ПРЛ в сироватці крові та зменшення розмірів пухлин корелювали з позитивною клінічною динамікою: поліпшенням зору, нормалізацією пам'яті і психічних функцій, регресом загальноомозкових симптомів, зникненням провідникових симптомів, в поодиноких випадках - поліпшенням фертильності і лібідо. Слід відмітити, що, незважаючи на зниження рівню ПРЛ у всіх пацієнтів, ні в одній жінки не відновився менструальний цикл.

Серед ранніх ускладнень терапії бромкриптином слід відмітити: крововилив в аденому, який не потребував хірургічного лікування; гостру назальну лікворею, що виникла в результаті некрозу пухлини і потребувала хірургічної пластики; тимчасовий нецукровий діабет у 2 пацієнтів.

Оцінка клінічного стану пацієнтів після 12 місяців лікування дозволила нам стверджувати про суттєві негативні ефекти проведеного лікування, а саме: поглиблення гіпопітуїтарного синдрому у 8 (67%), що потребував замісної терапії, та поява малих епілептичних нападів у 3 (25%) хворих, які потребували призначення протисудомної терапії. Крім того, у більшості пацієнтів було відмічено наростання астено-невротичного синдрому, що характеризувався підвищеною втомлюваністю, зниженням пам'яті, загальмованістю. Десять хворих постійно приймають замісну гормональну терапію через виражений гіпопітуїтарний синдром.

Як свідчать дані літератури [7,8] та показує наш досвід, відміна терапії агоністами дофаміну, майже завжди, призводить до повернення гіперпролактинемії, а іноді, й до швидкого рецидиву пухлини. Тому, питання про відміну бромкриптину ми розглядали не раніше ніж через рік постійної терапії. Питання припинення прийому препарату обговорювалося з пацієнтом, його попереджували про можливий рецидив захворювання. Частина хворих самостійно прийняла рішення про хронічний прийом бромкриптину в малих дозах. Загалом, прийом бромкриптину був припинений тільки трьома пацієнтами. У них усіх рівень ПРЛ залишався дещо підвищеним, але рецидиву росту



новоутворення відмічено не було. Ще два пацієнти-чоловіки поновили прийом підтримуючої дози бромкриптину через проблеми з потенцією.

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, можна стверджувати про безумовну ефективність бромкриптину для лікування велетенських аденом гіпофіза, що секретують бромкриптин. Суттєве зменшення розмірів, або зникнення пухлини в процесі лікування, зниження рівню ПРЛ в сироватці крові, безумовно, могли б спонукати нас рекомендувати подібне лікування для всіх пацієнтів з даною патологією, що й можна зустріти в багатьох публікаціях [2,3,4,5]. Однак, аналіз функціональних результатів лікування вказує, що ні в одній з лікованих жінок не відновилася дітородна функція; у більш ніж половини пацієнтів поглибилась вираженість гіпопітуїтарного синдрому, що спонукало до призначення замісної терапії; у 25% хворих розвинувся епісиндром, що потребував постійного прийому протисудомних препаратів, які ні в одному випадку не забезпечували повного контролю за нападами; 75% хворих продовжують хронічну терапію бромкриптином. Таким чином, незважаючи на безумовний ефект терапії бромкриптином для зниження гіперпролактинемії та зменшення розмірів пролактином, функціональні результати даного лікування не можна вважати задовільними. Впродовж останніх шести років ми не призначали ізольовану терапію агоністами дофаміну для лікування ВП. На наше глибоке переконання, підхід до лікування ВП має бути більш гнучким, повинен враховувати не тільки розміри пухлини і рівень ПРЛ в сироватці крові, а гісто-біологічні та топографо-анатомічні особливості новоутворень, ендокринний статус хворих, побажання пацієнта відносно функціонального результату лікування.

## **ВИСНОВКИ**

- Призначення бромкриптину для лікування велетенських пролактином є ефективним в відношенні зменшення розмірів пухлин і зниження рівню пролактину в сироватці крові пацієнтів.

- Функціональні результати лікування велетенських пролактином бромкриптином не можна вважати задовільними через велику кількість ускладнень і незадовільну якість життя пацієнтів після такого лікування.

- Лікування велетенських аденом гіпофіза, що секретують пролактин потребує гнучких підходів до застосування різних лікувальних моделей та їх комбінацій, в залежності від топографо-анатомічних і гісто-біологічних характеристик новоутворень.

- Побажання пацієнта щодо встановлення мети і завдань лікування повинні безумовно враховуватися ще на етапі планування схеми лікування велетенської пролактиноми.

## **Література**

1. Ciccarelli A., Daly A.F., Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. Pituitary 8:3-6, 2005.

2. Colao A., Sarno A.D., Cappabianca P., Briganti F., Pivonello R., Somma C.D., Faggiano A., Biondi B., Lombardi G. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. Eur. J. Endocrinol. 2003, 148: 325-331.

3. Biswas M., Smith J., Jadon D., McEwan P., Rees D.A., Evans L.M., Scanlon M.F., Davies J.S. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005, 63:26-31.
4. Colao A., Di Sarno A., Landi M.L., Scavuzzo F., Cappabianca P., Pivonello R., Volpe R., Di Salle F., Cirillo S., Annunziato L., Lombardi G. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in native patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85: 2247-2252.
5. Colao A., Vitale G., Cappabianca P., Briganti F., Ciccarelli A., De Rosa M., Zarrilli S., Lombardi G. Outcome of cabergoline treatment with prolactinoma: effects of a 24-month treatment prolactine levels, tumor mass recovery of pituitary function, and semen analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89: 1704-1711.
6. Musolino N.R., Bronstein M.D. Prolactinomas and pregnancy. In: Bronstein MD, ed. *Pituitary tumors and pregnancy*. Norwell MA: Kluwer Academic Publishers. 2001, 91-108.
7. Couldwell W.T., Weiss M.H. Medical and surgical management of microprolactinoma. *Pituitary*. 2004, 7: 31-32.
8. Couldwell W.T., Rovit R.L., Weiss M.H. Role of surgery in the treatment of microprolactinomas. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2003, 14: 89-92.
9. Mortini P., Losa M., Barzaghi R., Boari N., Giovanelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery*. 2005, 56: 1222-1233.
10. Mollithch M.E. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary*. 2005, 843-852.
11. Sibal L., Ball S.G., Connolly V., James R.A., Kane P., Kelly W.F., Kedall-Taylor P., Mathias D., Perros P., Quinton R., Vaidya B. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary*. 2005, 7: 157-163.

**А.М. Возняк, О.В.Майданник**

**Результаты гормонсупрессивной терапии  
гигантских пролактином в свете современных  
взглядов на их лечение**

**Центр общей нейрохирургии (НСП),  
ГУД КБ «Феофания», Киев**

**Вступление.** На протяжении последних 30-ти лет в лечении большинства аденом гипофиза, продуцирующих пролактин, методом выбора является консервативное лечение агонистами допамина. Несмотря на это, применение препаратов указанной группы, в случаях с гигантскими пролактиномами (ГП), имеет клиническую эффективность в 70% случаев и сопровождается рядом осложнений и рисков.

**Материалы и методы.** Для 12-ти пациентов, с диагностированными гигантскими пролактиномами, применено медикаментозное лечение бромкриптином. Исследуемую группу пациентов составили 5 женщин и 7 мужчин, средний возраст которых был 35,3 года. Срок наблюдения за пациентами составил от 6 до 11 лет.

**Результаты.** Клинические проявления у пациентов, получавших консервативное лечение по поводу ГП, были типичными: зрительные нарушения – 12 (100%) пациентов, признаки внутричерепной гипертензии – 7 (58,3%), поражение глазодвигательных нервов – 4 (33,3%), угнетение сознания – 4 (33,3%), нарушения ориентировки и памяти – 4 (33,3%), гемипарез – 2 (16,6%). Размеры всех ГП превышали 5см, по данным МРТ. Во всех случаях опухоли имели значительное экстракелярное распространение и для них был характерным инвазивный рост в окружающие анатомические структуры: кавернозные синусы, медиобазальную височную область, антеселярно, в III-й желудочек, клиновидную пазуху, скат, заднюю черепную ямку. Уровень пролактина в сыворотке крови, в среднем, составил 2177,5нг/мл (280 – 10200). Все пациенты получали бромкриптин по схеме. В исследуемой группе не наблюдалось случаев непереносимости препарата. Во всех случаях, в ранние сроки от начала лечения, имел место положительный клинический эффект: снижение уровня ПРЛ, уменьшение размеров опухоли по результатам МРТ, регресс неврологического дефицита. При оценке состояния пациентов через 12 месяцев наблюдались существенные отрицательные эффекты проведённого лечения: усугубление гипопитуитарного синдрома у 8 (67%) пациентов, что обусловило необходимость заместительной терапии; возникновение малых эпилептических приступов у 3 (25%) пациентов, с дальнейшей необходимостью назначения противосудорожной терапии. У большинства пациентов отмечено нарастание интенсивности проявления астено-невротического синдрома, который характеризовался повышенной утомляемостью, снижением памяти, заторможенностью. Десять пациентов постоянно принимают заместительную терапию в связи с выраженным гипопитуитарным синдромом.

**Выводы.** Несмотря на эффективность и положительный клинический эффект агонистов допамина в лечении пролактином, функциональные результаты в случаях с ГП нельзя считать удовлетворительными, в связи с осложнениями и ухудшением качества жизни у пациентов после подобного лечения. Лечение ГП требует гибких подходов к применению разных лечебных моделей, а также их комбинаций.

**Ключевые слова:** гигантская пролактинома, допамин, агонисты допамина, бромкриптин.

*O. M. Vozniak, O. V. Maidannyk*

## **The results of hormonesuppressive therapy of giant prolactinomas in terms of current views on their treatment**

**Centre of Neurosurgery,  
GAP clinical hospital “Pheophania”, Kyiv**

**Introduction.** For the last 30 years the conservative treatment by dopamine agonists is the choice method in the treatment of the majority of pituitary adenomas that produce prolactin. Despite this, the use of the drugs of the mentioned group, including treating giant prolactinomas (GP), has clinical efficacy not more than in 70% of cases and is accompanied by a number of complications and risks.

**Materials and methods.** Bromocriptine therapy was applied in 12 patients with giant prolactinomas. The studied group of patients was presented by 5 women and 7 men, the mean age was 35,3 years. The observation term of the patients ranged from 6 to 11 years.

**Results.** Clinical manifestations in patients who received conservative treatment on GP were typical: visual disorders - 12 cases (100%), the symptoms of intracranial hypertension - 7 cases (58.3%), impaired oculomotor nerves - 4 cases (33.3%), depression of consciousness - 4 cases (33.3%), disorientation and memory impairment - 4 cases (33.3%), hemiparesis - 2 cases (16.6%). The sizes of all the GP exceeded 5 cm under the MRI. In all the cases, the tumors had a significant extrasellar spreading, invasively growing into the surrounding anatomical structures i.e. the cavernous sinuses, mediobasal temporal region, antesellarly, in the third ventricle, the sphenoid sinus, clivus, posterior cranial fossa. The average serum prolactin level was 2177.5 ng / ml (280 - 10200). All the patients received bromocriptine therapy in accord with the scheme. The drug intolerance was not observed in the studied group. The positive clinical effect i.e. the decreased serum prolactin level, reduced tumor size under the MRI, regressed neurological deficit was observed in all the cases in the early stages of the treatment. Among early complications of those who underwent the therapy by bromocriptine there were detected the following ones: haemorrhage of adenoma, which did not demand any surgical treatment, acute nasal liquorrhea, which demanded surgical plasty; temporarily diabetes insipidus in 2 cases. When assessing the patients' states after 12 months there were observed significant negative effects of the performed treatment i.e. profound hypopituitarism in 8 cases (67%), which demanded replacement therapy; the occurrence of petit mal in 3 cases (25%), which demanded the further anticonvulsant therapy. Besides, there was observed profound asthenoneurotic syndrome, which was characterized by increased fatigue, memory loss, lethargy in the majority of patients. Ten patients regularly undergo replacement hormonal therapy due to the evident hypopituitarism.

**Conclusion.** Despite the efficacy and clinical benefit in the treatment of prolactinomas by dopamine agonists, the functional results can't be considered satisfactory, due to the complications and deterioration in the life quality of the patients who underwent the treatment. Treating GP requires flexible approaches to the use of different treatment modes and their combinations.

**Key words:** giant prolactinoma, dopamine, dopamine agonist, bromocriptine.