

Діагностика та лікування гіперпролактинемії

Клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства (2011 р.)

Shlomo Melmed, Felipe F. Casanueva, Andrew R. Hoffman, David L. Kleinberg, Victor M. Montori, Janet A. Schlechte and John A. H. Wass*

Мета полягає в розробці практичних настанов з діагностики та лікування гіперпролактинемії.

Учасники. Цільова група складалася з експертів Ендокринологічного товариства, методиста та укладача медичних текстів.

Доказова база. Ці науково обгрунтовані рекомендації було розроблено за допомогою Робочої групи з розробки, оцінки та експертизи ступеня обгрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE) для опису як ступеня переконливості рекомендацій, так і якості доказової бази.

Процес узгодження. Одна групова зустріч, кілька конференц-зв'язків, а також спілкування електронною поштою забезпечили досягнення консенсусу. Комітети і члени Ендокринологічного товариства, Товариство з дослідження гіпофіза, Європейське ендокринологічне товариство вивчили та прокоментували попередні проекти цих рекомендацій.

Висновки. Практичні настанови представлені для діагностики та лікування пацієнтів з підвищеним рівнем пролактину. До них належать засновані на фактичних даних підходи до оцінки причини гіперпролактинемії, лікування медикаментозної гіперпролактинемії та порядок ведення пролактиноми в невагітних і вагітних пацієнток. Також представлені показання та побічні ефекти терапевтичних засобів для лікування пролактиноми.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД РЕКОМЕНДАЦІЙ

1.0. Діагностика гіперпролактинемії

1.1. Щоб встановити діагноз гіперпролактинемії, ми рекомендуємо простий вимір пролактину в сироватці; рівень вище верхньої межі норми підтверджує діагноз, якщо зразок сироватки було отримано без надмірного стресу від венепункції. Ми рекомендуємо не проводити динамічного визначення секреції пролактину для діагностики гіперпролактинемії (1|⊕⊕⊕⊕).

1.2. У пацієнтів з безсимптомною гіперпролактинемією ми пропонуємо оцінити макропролактин (2|⊕⊕○○).

1.3. Коли є невідповідність між дуже великою пухлиною гіпофіза й помірно підвищеним рівнем пролактину, ми рекомендуємо серійне розведення зразків сироватки, щоб усунути артефакт, який може статися з деякими імунорадіометричними аналізами, що можуть призвести до хибно низьких значень пролактину («hook-ефект») (1|⊕⊕⊕⊕).

* **Відомості про належність авторів:** Mills-Peninsula

Cedars Sinai Medical Center (S.M.), Los Angeles, California; University of Santiago de Compostela (F.F.C.), Spain; VA Palo Alto Health Care System (A.R.H.), California; New York University School of Medicine (D.L.K.); Mayo Clinic Rochester (V.M.M.), Rochester, Minnesota; University of Iowa (J.A.S.), Iowa; Churchill Hospital (J.A.H.W.), Headington, Oxford, United Kingdom.

Асоціації-учасники. Європейське ендокринологічне товариство (European Society of Endocrinology) і Товариство з дослідження гіпофіза (The Pituitary Society).

Відмова від відповідальності. Клінічні настанови розроблено як допомогу ендокринологам та іншим лікарям наставляти та надавати рекомендації в окремих сферах їхньої практики. Настанови не повинні розглядатися як такі, що враховують усі належні підходи чи методи, або такі, що не враховують інших. Настанови не можуть служити гарантією сприятливого результату і не становлять стандарт медичної допомоги. Керівні принципи не призначені диктувати лікування конкретного пацієнта. Рішення щодо лікування мають прийматися з урахуванням незалежного судження лікарів та індивідуальних особливостей кожного пацієнта.

Ендокринологічне товариство не дає жодних гарантій, прямих або непрямих, щодо настанов, зокрема виключає будь-які гарантії комерційної цінності та придатності для конкретних цілей і завдань. Товариство не несе відповідальності за прямі, непрямі, спеціальні, випадкові або подальші збитки, пов'язані з використанням інформації, що міститься в цьому документі.

Уперше опубліковано в «Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism». – 2011 (лютий). – 96 (2). – С. 273-288.

2.0. Причини гіперпролактинемії

2.1. У пацієнтів із симптоматичною нефізіологічною гіперпролактинемією ми рекомендуємо вважати причинами використання ліків, ниркову недостатність, гіпотиреоз, пухлини гіпофіза та пухлини, які розташовані близько до турецького сідла (1|⊕⊕⊕⊕).

3.0. Управління медикаментозно-індукованою гіперпролактинемією

3.1. У пацієнта із симптомами й підозрою на медикаментозно-індуковану гіперпролактинемію ми пропонуємо припинити вживання препарату протягом 3 днів або замінити його на альтернативний препарат, а потім повторно виміряти рівень пролактину в сироватці (2|⊕⊕⊕⊕). Припинення або заміна антипсихотичних засобів не повинні здійснюватися без консультації з лікарем пацієнта. Якщо препарат не може бути відмінений і початок гіперпролактинемії не збігається з початком терапії, ми рекомендуємо провести магнітно-резонансну томографію (МРТ) гіпофіза, щоб відрізнити медикаментозно-індуковану гіперпролактинемію та симптоматичну гіперпролактинемію внаслідок пухлини гіпофіза або гіпоталамуса (1|⊕⊕⊕⊕).

3.2. Ми вважаємо, що лікарі не повинні лікувати пацієнтів із безсимптомною медикаментозно-індукованою гіперпролактинемією (2|⊕⊕⊕⊕). Ми пропонуємо в пацієнтів із тривалим гіпогонадізмом (симптоми гіпогонадізму або низька кісткова маса), пов'язаним з медикаментозно-індукованою гіперпролактинемією, використовувати естрогени або тестостерон (2|⊕⊕⊕⊕).

3.3. Ми припускаємо, що перший крок у лікуванні медикаментозно-індукованої гіперпролактинемії — припинення вживання препарату, якщо це клінічно можливо. Якщо це неможливо здійснити, слід замінити його на препарат з подібною дією, який не викликає гіперпролактинемії, і, якщо це неможливо, розглянути можливість обережного призначення агоністів допаміну з узгодженням лікаря, що лікує пацієнта (2|⊕⊕⊕⊕).

4.0. Ведення пролактиноми

4.1. Ми рекомендуємо терапію агоністом допаміну для досягнення низьких рівнів пролактину, зменшення розміру пухлини й відновлення функції статевих залоз у пацієнтів з діагностованими мікроаденомами або макроаденомами, що секретують пролактин (1|⊕⊕⊕⊕). Ми рекомендуємо в лікуванні надавати більшу перевагу каберголіну, ніж іншим агоністам допаміну, тому що він має вищу ефективність у нормалізації рівнів пролактину, а також вищу частоту зменшення розмірів пухлин гіпофіза (1|⊕⊕⊕⊕).

4.2. Ми вважаємо, що лікарі не повинні лікувати агоністами допаміну безсимптомних пацієнтів з діаг-

ностованими макропролактиномами (2|⊕⊕⊕⊕). Ми вважаємо за необхідність лікувати агоністами допаміну або оральними контрацептивами пацієнок з мікроаденомами, які мають аменореєю (2|⊕⊕⊕⊕).

4.3. Ми вважаємо, що за умови ретельного клініко-біохімічного контролю терапія може скорочуватись і, можливо, припинятись у пацієнтів, які отримували агоністи допаміну принаймні 2 роки, більше не мають підвищеного рівня пролактину в сироватці й не мають видимих залишків пухлини на МРТ (2|⊕⊕⊕⊕).

5.0. Резистентна та злоякісна пролактинома

5.1. Для пацієнтів із клінічними виявами, які не досягають нормального рівня пролактину або значного зниження розміру пухлини на стандартних дозах агоністів допаміну (резистентні пролактиноми), ми рекомендуємо збільшити дозу, а не передавати пацієнта для хірургічного лікування (1|⊕⊕⊕⊕).

5.2. Ми рекомендуємо пацієнтів, які резистентні до бромокriptину, переводити на каберголін (1|⊕⊕⊕⊕).

5.3. Ми вважаємо, що лікарям слід пропонувати трансфеноїдальне оперативне лікування пролактиноми пацієнтам із клінічними симптомами, які не переносять високих доз каберголіну або не відповідають на терапію агоністами допаміну. Пацієнтам, які погано переносять пероральну терапію бромокriptином, може бути здійснене інтравагінальне його введення. Пацієнтам із безуспішним хірургічним лікуванням або з виявами агресивних чи злоякісних пролактином ми пропонуємо променеву терапію (2|⊕⊕⊕⊕).

5.4. Пацієнтам зі злоякісними пролактиномами ми пропонуємо терапію темозоламідом (2|⊕⊕⊕⊕).

6.0. Ведення пролактиноми під час вагітності

6.1. Ми рекомендуємо, щоб жінки з пролактиномами були інструктовані, що вони повинні припинити терапію агоністами допаміну, як тільки виявлять, що вагітні (1|⊕⊕⊕⊕).

У деяких пацієнок з макроаденомами, які стають вагітними на терапії дофамінергічними препаратами і яким раніше не проводилась хірургічна або променева терапія, можна обережно продовжувати дофамінергічну терапію протягом вагітності, особливо якщо пухлина інвазивна або тисне на зоровий перехрест (1|⊕⊕⊕⊕).

6.2. У вагітних хворих із пролактиномами ми не рекомендуємо проводити вимірювання пролактину в сироватці під час вагітності (1|⊕⊕⊕⊕).

6.3. Ми не рекомендуємо проводити МРТ гіпофіза як рутинне дослідження під час вагітності у хворих з мікроаденоми або інтраселлярними макроаденомами, якщо немає клінічних даних щодо

росту пухлини, таких як звуження полів зору (1|⊕⊕○○).

6.4. Ми вважаємо, що жінки з макропролактиномами, у яких не відбувається зменшення розмірів пухлини гіпофіза під час терапії агоністами допаміну або які не переносять бромокриптин чи каберголін, перш ніж планувати вагітність, повинні бути проконсультовані з приводу потенційних переваг хірургічної резекції (1|⊕⊕○○).

6.5. Ми рекомендуємо вагітним жінкам із пролактиномами, які відчувають сильний головний біль та/або зміни полів зору, здійснювати дослідження полів зору з подальшою МРТ без контрастування гадолінієм (1|⊕⊕○○).

6.6. Ми рекомендуємо проводити терапію бромокриптином пацієнткам, у яких відзначається симптоматичне зростання пролактиноми під час вагітності (1|⊕⊕○○).

МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ НАУКОВО ОБҐРУНТОВАНИХ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Підкомітети з розробки клінічних рекомендацій Ендокринологічного товариства вважають діагностику й лікування гіперпролактинемії одним із пріоритетних напрямів, що потребує практичних керівних правил, тому призначили Цільову робочу групу для опрацювання науково обґрунтованих рекомендацій. Цільова робоча група використовувала підхід, рекомендований Робочою групою з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE), міжнародної групи, яка має досвід у розробці та впровадженні науково обґрунтованих рекомендацій [1]. Детальний опис схеми розробки було опубліковано в іншому документі [2]. Цільова робоча група використовувала докази на основі наявних досліджень, щоб розробити деякі рекомендації. Цільова робоча група також застосовувала погоджену термінологію та графічні описи як для переконливості рекомендацій, так і для якості доказової бази. Відповідно до ступеня переконливості рекомендацій, переконливі рекомендації містять фразу «ми рекомендуємо» та цифру 1, а непереконливі рекомендації містять фразу «ми пропонуємо (припускаємо)» та цифру 2. Кола із хрестами всередині вказують на якість доказової бази, наприклад, ⊕○○○ означає дуже низьку якість доказової бази; ⊕⊕○○ означає низьку якість; ⊕⊕⊕○ — середню якість; ⊕⊕⊕⊕ — високу якість доказової бази. Цільова робоча група впевнена, що люди, які отримують допомогу відповідно до переконливих рекомендацій, отримають у середньому більше користі, ніж шкоди. Непереконливі рекомендації потребують ретельнішого вивчення обставин хвороби, показників та уподобань пацієнта, щоб визначити найкращий курс лікування. До кожної рекомендації додається опис доказової

бази та показники, які члени групи враховують для надання рекомендацій; у деяких випадках наведено зауваження — розділ, в якому експерти пропонують технічні пропозиції для тестування умови, дозування й моніторингу. Ці технічні коментарі відображають найкращі доступні докази стосовно лікування типового пацієнта. Часто доказ походить від безсистемних спостережень учасників дискусії і їх досвіду та уподобання, тому ці зауваження слід розглядати як пораду.

ВСТУП ТА ІСТОРІЯ ПИТАННЯ

Регуляція синтезу й секреції пролактину лакто-трофними клітинами гіпофіза відбувається шляхом пригнічення гіпоталамуса допаміном, який потрапляє до системи ворітної вени й досягає на D2-рецептори лактотрофів [3]. До чинників, які стимулюють синтез і секрецію пролактину, належать естрогени, тиреотропін-релізінг гормон (ТРГ), епідермальний фактор росту й антагоністи рецептора допаміну. Виділення пролактину людини в 1970 р. відбулося завдяки можливостям радіоімунологічного аналізу (RIA) [4, 5], що дало змогу ідентифікувати гіперпролактинемію як окреме клінічне явище і, як наслідок, відрізнити пухлини, що секретують пролактин, від функціонально неактивних аденом [6].

Пролактин впливає на початок і підтримку лактації молочних залоз. Гіперпролактинемія, що не пов'язана з пологамі, спричинена лактотрофними аденомами (пролактиномами), на частку яких припадає близько 40 % усіх пухлин гіпофіза. Гіперпролактинемія може також розвинути внаслідок фармакологічного або патологічного переривання допамінергічного гіпоталамо-гіпофізарного шляху, іноді вона ідіопатична. Незалежно від етіології гіперпролактинемія може призвести до гіпогонадізму, безпліддя й галактореї або може залишатися безсимптомною [7–9]. Втрата кісткової маси відбувається як наслідок загасання статевих гормонів, яке опосередковане гіперпролактинемією. Кісткова щільність хребців зменшується приблизно на 25 % у жінок з гіперпролактинемією [10] і не завжди відновлюється з нормалізацією рівня пролактину.

За результатами автопсій майже у 12 % випадків у гіпофізі виявляли аденоми, які не мали клінічних виявів [11]. Серед населення поширеність пролактином із клінічними виявами коливається від 6–10 на 100 000 до майже 50 на 100 000 [12, 13]. За даними аналізу 1607 пацієнтів, які отримували медикаментозне лікування гіперпролактинемії, розрахункова середня поширеність патології склала приблизно 10 випадків на 100 000 чоловіків і приблизно 30 на 100 000 жінок з піком поширеності серед жінок віком 25–34 роки [14]. Проте поширеність гіперпролактинемії, яку коли-небудь лікували, склала приблизно 20 на 100 000 чолові-

ків і близько 90 випадків на 100 000 жінок. Щорічна захворюваність на гіперпролактинемію серед жінок віком 25–34 роки описана як 23,9 випадку на 100 000 на рік. Пролактиноми можуть іноді зустрічатися в дитячому чи підлітковому віці. У дівчаток можуть спостерігатися порушення менструальної функції і галакторея, тимчасом як у хлопчиків часто наявна затримка статевого розвитку й гіпогонадізм. Варіанти лікування такі ж, як у дорослих пацієнтів.

Тестування на гіперпролактинемію просте завдяки легкості виміру пролактину в сироватці. Відповідно, враховуючи фактичні дані, необхідний економічно ефективний підхід до цього відносно поширеного ендокринного захворювання.

1.0. ДІАГНОСТИКА ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Рекомендація

1.1. Щоб встановити діагноз гіперпролактинемії, ми рекомендуємо простий вимір пролактину в сироватці; рівень вище верхньої межі норми підтверджує діагноз, якщо зразок сироватки було отримано без надмірного стресу від венепункції. Ми рекомендуємо не проводити динамічного визначення секреції пролактину для діагностики гіперпролактинемії (1|⊕⊕⊕⊕).

1.1. Доказова база

Рівень пролактину в сироватці оцінюється з використанням аналізів, які дають точні значення, і його оцінка в клінічних умовах, як правило, не становить проблеми. Показники нормальних значень вищі в жінок, ніж у чоловіків, і зазвичай нижчі за 25 мкг/л. У разі використання Стандарту ВООЗ 84/500 1 мкг/л еквівалентно 21,2 мМО/л [15, 16]. Для діагностики гіперпролактинемії використовують динамічні тести з дослідженням секреції пролактину після введення ТРГ, L-допа, номіфензину¹ й домперидону², за наявності патології показники не перевищують вимірювання одного зразка пролактину сироватки [15, 16].

¹ Антидепресант, агоніст дофамінових рецепторів непрямої дії (прим. перекладача).

² Замість домперидону можна використати метоклопрамід, який є антагоністом дофаміну центральної дії, тому його введення стимулює секрецію пролактину (ПРА). Методика проби: вранці натще здійснюють забір крові для визначення базального рівня ПРА, потім внутрішньовенно вводять 10 мг (2 мл) препарату; повторні дослідження ПРА здійснюють на 15, 30, 60 і 120-й хвилині. Можна прийняти «Церукал» *per os* у дозі 120 мг з наступним заборою проб крові кожні 30 хв протягом 4 год. У здорових жінок максимальну секрецію ПРА реєструють через 120 хв, до того ж вона зазвичай перевищує фонові показники в 10–15 разів (при внутрішньовенному введенні препарату). Пролактиноми ж зазвичай рефрактерні до метоклопраміду, тому рівень гормону в крові у відповідь на введення «Церукалу» через 120 хв підвищується не більше ніж у 5 разів (прим. перекладача).

³ Тобто провести визначення пролактину за фракціями, з дослідженням макропролактину (прим. перекладача).

Рівень пролактину, вищий ніж 500 мкг/літр, слугує підтвердженням макропролактиноми [17]. Хоча рівень пролактину, вищий за 250 мкг/л, як правило, вказує на наявність пролактиноми, деякі препарати, зокрема рисперидон і метоклопрамід, можуть призвести до збільшення рівня пролактину вище за 200 мкг/л у пацієнтів без ознак аденоми [18]. Навіть незначне збільшення рівня пролактину може бути ознакою наявності пролактиноми, але в першу чергу слід розглядати можливість наявності пухлин, що не секретують пролактин. Проте істотні збільшення показників пролактину можуть відбуватись також при мікроаденомах.

1.1. Зауваження

Під час початого визначення пролактину в сироватці слід уникати надмірного стресу від венепункції, і дослідження можуть бути зроблені в будь-який час доби. Одного визначення зазвичай достатньо для встановлення діагнозу, але коли є сумнів, забір крові може бути повторений в інший день із 15–20-хвилинними інтервалами для виявлення можливої пульсації пролактину [15, 16].

Рекомендація

1.2. У пацієнтів із безсимптомною гіперпролактинемією ми пропонуємо оцінити макропролактин³ (2|⊕⊕○○).

1.2. Доказова база

Хоча 85 % пролактину, що циркулює, є мономером (23,5 kDa), сироватка містить також ковалентно зв'язаний димер, «великий пролактин» і набагато більше — його полімерної форми, «великого-великого пролактину». Термін «макропролактинемія» позначає ситуацію, за якої переважає пролактин, що циркулює, який складається з цих великих молекул. Антипролактинові аутоантитіла також можуть асоціюватися з макропролактинемією [19]. Великі форми пролактину (макропролактин) менш біологічно активні, і макропролактинемію слід запідозрити, коли типові симптоми гіперпролактинемії відсутні [20, 21]. Багато комерційних аналізів не виявляють макропролактин. Преципітація з поліетилен-гліколем — це недорогий метод для виявлення макропролактинемії в сироватці крові. Ретроспективний аналіз пацієнтів з гіперпролактинемією встановив, що приблизно 40 % з них мають макропролактинемію [22, 23]. Хоча менша частка хворих з макропролактинемією має ознаки й симптоми гіперпролактинемії, галакторея присутня у 20 %, оліго/амеорея — у 45 % і аденоми гіпофіза — у 20 % [22]. Тому, враховуючи, що макропролактинемія виступає частою причиною гіперпролактинемії, рутинний скринінг на макропролактин може запобігти непотрібному діагностичному тестуванню й лікуванню [24]. Оскільки справжню гіперпролактинемію

мію і макропролактинемію не можна надійно відрізнити за клінічними критеріями, ми пропонуємо проводити скринінг на макропролактин в обстеженні осіб із безсимптомною гіперпролактинемією.

Рекомендація

1.3. Коли є невідповідність між дуже великою пухлиною гіпофіза і помірно підвищеним рівнем пролактину, ми рекомендуємо серійне розведення зразків сироватки, щоб усунути артефакт, який може статися з деякими імунорадіометричними аналізами, що можуть призвести до хибно низьких значень пролактину (hook-ефект) (1|⊕⊕⊕⊕).

1.3. Доказова база

Для пролактином рівень пролактину сироватки зазвичай пов'язаний з розміром пухлини, і в більшості пацієнтів рівень пролактину, вищий за 250 мкг/л, може свідчити на користь пролактиноми. Макропролактиноми (10 мм у діаметрі) зазвичай асоціюються з рівнем пролактину, що перевищує 250 мкг/л. Ця асоціація між рівнем пролактину й розміром пухлини існує не завжди, і може бути невідповідність між розміром пухлини й рівнем пролактину [15, 16]. До потенційних причин розбіжності належить hook-ефект¹, погіршність аналізу, який може спостерігатися при високих концентраціях пролактину, коли у двохсайтовому імунорадіометричному аналізі сироватка насичена антитілами. Друге (сигнальне) антитіло зв'язується безпосередньо з надлишком пролактину, який залишається в розчині і, отже, менш доступний для пролактину, вже пов'язаного з першим (з'єднаним) антитілом. Унаслідок цього отримують неприродно низькі результати. Ми рекомендуємо в разі не таких високих, як очікувалося, показників пролактину повторити аналіз після розведення зразка сироватки 1 : 100, щоб подолати потенційний hook-ефект. Надалі, після зв'язування пролактину з першим антитілом, вимивання може бути виконано для видалення надлишку незв'язаного пролактину перед додаванням другого антитіла. Помірне підвищення пролактину може виникнути у хворих з великою неактивною аденомою внаслідок зниження допаміну, який пригнічує секрецію пролактину нормальними лактотрофами внаслідок дисфункції гіпоталамічної осі. Коли в пацієнта з великою макроаденомою значення пролактину не такі високі, як очікуються, аналіз варто повторити після розведення зразка сироватки 1 : 100. Цей крок дасть змогу подолати потенційний hook-ефект та допоможе відрізнити великі пролактиноми й великі неактивні аденоми. Ми рекомендуємо, щоб цей артефакт було виключено в пацієнтів з макроаденомами гіпофіза і, можливо, нормальними або помірно підвищеними рівня-

ми пролактину [25, 26]. Нові аналізи можуть усунути цю проблему, також можуть бути використані альтернативні референс-лабораторії [27].

2.0. ПРИЧИНИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Рекомендація

2.1. У пацієнтів із симптоматичною нефізіологічною гіперпролактинемією ми рекомендуємо вважати причиною використання ліків, ниркову недостатність, гіпотиреоз, пухлини гіпофіза та пухлини, які розташовані близько до турецького сідла (1|⊕⊕⊕⊕).

2.1. Доказова база

Низка фізіологічних станів, зокрема вагітність, годування груддю, стрес, фізичні вправи і сон, може призвести до збільшення рівня пролактину, а також ліки (таблиця) [28]. У хворих з нирковою недостатністю може визначатися помірна гіперпролактинемія внаслідок недостатньої деградації пролактину нирками і зміненої центральної регуляції пролактину [29, 30]. Приблизно у третини пацієнтів із хворобою нирок гіперпролактинемія розвивається внаслідок зниження кліренсу та підвищеного утворення гормону [30, 31]. Діаліз не збільшує рівень у сироватці, але пролактин нормалізується після трансплантації нирок. Гіперпролактинемія може сприяти появі симптомів гіпогонадізму, які супроводжують хронічну хворобу нирок, і менструальний цикл може відновитися після терапії бромокриптином. Деякі пацієнти з первинним гіпотиреозом мають помірну гіперпролактинемію [6, 32, 33]. Тривалий або з неадекватним лікуванням первинний гіпотиреоз може призвести до гіперплазії гіпофіза, яка може імітувати пухлину гіпофіза. Гіперпролактинемія й гіпертрофія гіпофіза внаслідок тиреоїдної недостатності можуть зазнати зворотного розвитку завдяки лікуванню L-тироксина [34, 35], що може також зменшити стимуляцію з боку TRH. Враховуючи, що секреція пролактину постійно пригнічується допаміном гіпоталамуса, руйнування чи компресія ніжки гіпофіза пухлинами гіпофіза, що не секретують пролактин, або іншими розташованими близько до турецького сідла утвореннями призведе до гіперпролактинемії.

У пацієнтів з великими пухлинами гіпофіза, що не функціонують, краніофарингіомами або гранулематозною інфільтрацією гіпоталамуса може розвиватися гіперпролактинемія внаслідок компресії ніжки гіпофіза або пошкодження дофамінергічних нейронів. У 226 пацієнтів з гістологічно підтвердженими макроаденомами гіпофіза, що не функціонують, рівень пролактину понад 94 мкг/л надійно розрізняв пролактиноми й функціонально неактивні аденоми [36].

¹ Цей ефект спричиняє хибне зменшення рівня пролактину (прим. перекладача).

Терапія агоністами допаміну знижує рівень пролактину й покращує симптоми в пацієнтів з компресією ніжки гіпофіза, але ця терапія не остаточна для аденом, що не функціонують. Майже у 10 % пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією в кінцевому підсумку виявляють приховану мікроаденому, і рідко відбувається трансформація мікроаденоми в макроаденому [37]. Спонтанна нормалізація рівня пролактину відбувається приблизно у 30 % пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією [38]. Важливо визначити, чи мають пацієнти з гіперпролактинемією також і акромегалію [39], оскільки пролактин підвищений майже у 50 % пацієнтів з пухлинами, що секретують гормон росту [6].

3.0. ВЕДЕННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Рекомендація

3.1. У пацієнта із симптомами й підозрою на медикаментозно-індуковану гіперпролактинемію ми пропонуємо припинити вживання препарату

протягом 3 днів або замінити його на альтернативний препарат, а потім повторно виміряти рівень пролактину в сироватці (2|⊕⊕⊕⊕). Припинення або заміна антипсихотичних засобів не повинні здійснюватися без консультації з лікарем пацієнта. Якщо препарат не може бути відміненим і початок гіперпролактинемії не збігається з початком терапії, ми рекомендуємо провести МРТ гіпофіза, щоб відрізнити медикаментозно-індуковану гіперпролактинемію та симптоматичну гіперпролактинемію внаслідок пухлини гіпофіза або гіпоталамуса (1|⊕⊕⊕⊕).

3.1. Доказова база

Найчастішою причиною непухлинної гіперпролактинемії стають медикаменти. Нейролептики/антипсихотичні агенти найчастіше викликають гіперпролактинемію (див. таблицю). Серед пацієнтів, що приймають типові нейролептики (наприклад, фенотіазини або бутирофенони), 40–90 % з них мають гіперпролактинемію, як і 50–100 % пацієнтів на рисперидоні [18, 40]. У разі медикаментозної гіперпролактинемії рівні пролактину поступово збільшуються після перорального прийому, і зазвичай вона досягає втричі вищого рівня з подальшим поверненням до нормального після відміни препарату [41, 42]. Хоча деякі пацієнти з

Таблиця 1
Етіологія гіперпролактинемії (за матеріалами Melmed і Kleinberg [28])

ФІЗІОЛОГІЧНА	ПАТОЛОГІЧНА
<ul style="list-style-type: none"> • Статевий акт • Вправи • Лактація • Вагітність • Сон • Стрес 	<p><i>Пошкодження гіпоталамо-гіпофізарної осі:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Гранульоми • Інфільтрація • Опроміювання • Кіста Ратке • Травма: переривання ніжки гіпофіза, хірургічні втручання в супраселярній ділянці • Пухлини: краніофарингіома, гермінома, метастази гіпоталамуса, менінгіоми, пухлини гіпофіза, що виходять за межі вище турецького сідла <p><i>Патологія гіпофіза:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Акромегалія • Ідіопатичний • Лімфоцитарний гіпофізит або пухлина, розташована близько до турецького сідла • Макроаденоми (з компресією) • Макропролактинемія • Полігормональна аденома • Пролактинома • Хірургія • Травма <p><i>Системні порушення:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Грудна клітка – нейрогенна травма грудної клітки, хірургія, оперізувальний герпес • Хронічна ниркова недостатність • Цироз • Опромінення черепа • Епілептичні напади • Синдром полікістозних яєчників • Хибна вагітність
<p>ФАРМАКОЛОГІЧНА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Анестетики • Протисудомні засоби • Антидепресанти • Антигістамінні препарати (H2) • Антигіпертензивні препарати • Холінергічні агоністи • Медикаментозна гіперсекреція • Виснаження катехоламінів • Блокатори допамінових рецепторів • Інгібітор синтезу допаміну • Естрогени: оральні контрацептиви; відміна оральних контрацептивів • Нейролептики/антипсихотичні • Нейропептиди • Опіати й антагоністи опіатів 	

медикаментозною гіперпролактинемією залишаються безсимптомними, у жінок може розвинути-ся галакторея та аменорея, а в чоловіків може спостерігатися зниження лібідо й еректильна дисфункція [43–45]. Є також повідомлення щодо збільшення ризику втрати кісткової маси в жінок з гіперпролактинемією, зумовленою антипсихотичними засобами [46, 47].

Медикаментозна гіперпролактинемія зазвичай асоціюється з рівнем пролактину в межах від 25 до 100 мкг/л, але вживання метоклопраміду, рисперидону й фенотіазину може призвести до збільшення рівня пролактину понад 200 мкг/л [45, 48]. Механізмом дії цих препаратів є ефект антагоністів допаміну. Варіації гена допамінового рецептора-D2 у пацієнтів, що приймають цей антагоніст, можуть перевищувати гіперпролактинемічний ефект [40]. В одній групі зі 106 пацієнтів, які отримували нейролептики, гіперпролактинемія була у 81, 35, 29 і 38 % пацієнтів, які приймали рисперидон, оланзапін, зипрасидон і типові нейролептики відповідно [49].

Верапаміл спричиняє гіперпролактинемію у 8,5 % пацієнтів [50], імовірно, унаслідок блокування гіпоталамічного допаміну. Опіати й кокаїн діють через рецептор [51–53], що спричиняє помірну гіперпролактинемію [54]. Роль естрогенів у виникненні гіперпролактинемії спірна [50]. Від 12 до 30 % жінок, що приймають оральні контрацептиви з високим вмістом естрогенів, можуть мати невелике збільшення рівня пролактину в сироватці, але ці знахідки рідко слугують показанням до терапії [55].

3.1. Значення та переваги

Пацієнти з медикаментозною гіперпролактинемією повинні оцінити достоїнства призначеної програми терапії з їх лікарями. Оцінка повинна передбачати можливість альтернативних препаратів, таких як антипсихотичні засоби з нижчим потенціалом антагоністу допаміну [56, 57] або арипіпразолу, атипів антипсихотичні, які мають активність і агоністів допаміну, і антагоністів допаміну [58], що може призвести до зниження рівня пролактину і зворотного розвитку побічних ефектів, спричинених гіперпролактинемією [59], та їх відносні переваги й недоліки та потенційні негативні наслідки тривалої гіперпролактинемії.

Рекомендація

3.2. Ми вважаємо, що лікарі не повинні лікувати пацієнтів із безсимптомною медикаментозно-індукованою гіперпролактинемією (2|⊕⊕○○). Ми пропонуємо в пацієнтів із тривалим гіпогонадізмом (симптоми гіпогонадізму або низька кісткова маса), пов'язаним з медикаментозно-індукованою гіперпролактинемією, використовувати естрогени або тестостерон (2|⊕○○○).

3.2. Доказова база

Жодне лікування не є необхідним у безсимптомних пацієнтів з ятрогенною гіперпролактинемією. Якщо препарат не може бути припинений або замінений і пацієнт має симптоми гіпогонадізму чи низьку кісткову масу, слід розглянути можливість терапії естрогенами або тестостероном [60].

Рекомендація

3.3. Ми вважаємо, що перший крок у лікуванні медикаментозно-індукованої гіперпролактинемії — це припинення вживання препарату, якщо це клінічно можливо. Якщо це неможливо здійснити, слід замінити його на препарат із подібною дією, який не викликає гіперпролактинемії, і, якщо це неможливо, розглянути можливість обережного призначення агоністів допаміну з узгодженням лікаря, який лікує пацієнта (2|⊕○○○).

3.3. Доказова база

Залишається дискусійною терапія агоністами допаміну пацієнтів з гіперпролактинемією, спричиноюю антипсихотичними засобами. Деякі дослідження показують, що терапія агоністами допаміну нормалізує рівень пролактину лише в менш ніж 75 % таких хворих, але може призвести до загострення основного психозу [61–64].

3.3. Значення та переваги

У рекомендаціях проти використання агоністів допаміну ми надаємо мале значення уникненню негативних наслідків гіперпролактинемії через ліки, які не можуть бути замінені або відмінені, мале значення — відмові від потенційних переваг агоністів допаміну, а також вагоме значення — запобіганню побічним ефектам такої терапії, зокрема загостренню психозу.

4.0. ВЕДЕННЯ ПРОЛАКТИНОМИ

Рекомендація

4.1. Ми рекомендуємо терапію агоністом допаміну для досягнення низьких рівнів пролактину, зменшення розміру пухлини й відновлення функції статевих залоз у пацієнтів з діагностованими мікроаденомами або макроаденомами, що секретують пролактин (1|⊕⊕⊕⊕). Ми рекомендуємо в лікуванні надавати більшу перевагу каберголіну, ніж іншим агоністам допаміну, тому що він має вищу ефективність у нормалізації рівнів пролактину, а також вищу частоту зменшення розмірів пухлин гіпофіза (1|⊕⊕⊕⊕).

4.1. Доказова база

Системний огляд літератури був проведений за дорученням Ендокринологічного товариства для

оцінки лікувальних ефектів агоністів допаміну в пацієнтів з гіперпролактинемією (A. Wang, R. Mullan, M. Lane, C. Prasad, N. Mwirigi, M. Fernandez, A. Bagatto, A. Azem, F. Coto-Iglsias, J. Carey, M. Kovalaske, P. Erwin, G. Ghandhi, M.H. Murad і V.M. Montori, неопубліковані дані). У цьому огляді були продемонстровані чіткі переваги за результатами обстежень кількох пацієнтів і сурогатних результатів. Показники (середній; діапазон) щодо хворих із поліпшенням результатів: зменшення розміру пухлини (62 %; 20–100 %), зменшення дефектів полів зору (67 %; 33–100 %), усунення аменореї (78 %; 40–100 %), безпліддя (53 %; 10–100 %), поліпшення сексуальної функції (67 %; 6–100 %), припинення галактореї (86 %; 33–100 %) і нормалізація рівня пролактину (68 %; 40–100 %).

Ці свідчення в основному отримано від спостережних досліджень, які часто були неконтрольованими. Кілька менших порівняльних досліджень показали неточність оцінки й короткий період спостереження. Незважаючи на те, що ці дані могли бути упередженими, значний лікувальний ефект агоністів допаміну, потенційний дозозалежний ефект (вищі дози часто ефективніші), біологічна достовірність, тимчасовість між лікуванням і ефектом, узгодженості між дослідженнями, налаштування й методи, а також когерентність (узгодженість різних агентів усередині самого класу) [66], усе впевнювало авторів в оцінках лікувального ефекту агоністів допаміну у хворих з гіперпролактинемією.

Пролактиноми асоціюються з галактореєю, сексуальною дисфункцією [6], зниженням щільності кісткової тканини в разі зниження рівня гормонів статевих залоз [67–70]. За наявності пролактиноми рівень пролактину сироватки зазвичай відповідає розміру пухлини. Проте пролактинома може асоціюватися з будь-яким рівнем пролактину. У пацієнтів з макроаденомами пролактин сироватки зазвичай вищий, ніж у пацієнтів з мікроаденомами. Серед 46 чоловіків з пролактиномами пролактин сироватки був підвищеним у 12 пацієнтів з мікроаденомами в середньому до 99 мкг/л (у діапазоні 16 – 385 мкг/л) порівняно із середнім рівнем 1415 мкг/л (у діапазоні 387 – 67,900 мкг/л) у 34 пацієнтів з макропролактиномами [71].

Серед 271 жінки з гіперпролактинемією, яких спостерігали впродовж 29 років, 240 отримували агоністи допаміну (зокрема бромокриптин, каберголін і хінаголід). Рівні пролактину нормалізувались у 71 % цих пацієток, у 80 % визначено повне або часткове скорочення розміру пухлини [72]. Серед 17 пацієнтів, які перенесли хірургічне лікування, в основному з причини непереносимості препаратів або резистентності, у 53 % визначено довгострокову нормалізацію рівня пролактину без додавання препаратів.

У плацебоконтрольованому дослідженні пацієнтів з мікроаденомами, що секретують пролак-

тин, лікування каберголіном (0,125–1,0 мг два рази на тиждень) протягом 12–24 місяців зумовило нормалізацію рівня пролактину у 95 % з них. Каберголін відновлював менструації у 82 % жінок з аменореєю [73]. У проспективному дослідженні за участю 26 нелікованих пацієнтів з макропролактиномами у 81 % пацієнтів, які отримували каберголін 0,25–2 мг на тиждень, протягом 6 місяців було досягнуто нормопролактинемії, і в 92 % визначено суттєве зменшення пухлини [74]. У ретроспективному дослідженні 455 пацієнтів каберголін нормалізував рівень пролактину у 92 % пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією або мікропролактиномою і в 77 % з 181 пацієнта з макроаденомами [75].

У 80 % чоловіків з макроаденомами або мікроаденомами відбувалася нормалізація рівня пролактину після лікування бромокриптином, каберголіном або іншими агоністами допаміну [71]. У чоловіків, які протягом 6 місяців отримували лікування каберголіном (0,5–1 мг два рази на тиждень), відновилося нічне набухання статевого члена [76], а також кількість і рухливість сперматозоїдів [77, 78].

У проспективному дослідженні 150 пацієнтів (122 жінок і 28 чоловіків) щодо нарощування дози у 93 хворих з мікроаденомами і 57 – з макроаденомами гіперпролактинемія нормалізувалась у 149 пацієнтів незалежно від розміру пухлини. У цілому лікування гіперпролактинемії потребує дози каберголіну від 0,25 до 3 мг/тиждень, проте іноді пацієнти можуть потребувати дози до 11 мг/тиждень [79–82].

Незрозуміло, чому каберголін ефективніший, ніж бромокриптин, але більша ефективність може бути пов'язана з тим, що каберголін має вищу спорідненість до ділянок зв'язування з допаміновими рецепторами. Оскільки частота небажаних побічних ефектів нижча в каберголіну, у медикаментозному лікуванні перевага може бути віддана цьому препарату [75]. Відсутні клінічні випробування порівняння безпосереднього впливу різних агоністів допаміну на зменшення маси пухлин. Проте результати різних досліджень [83] показують, що бромокриптин знижує розмір пухлини гіпофіза приблизно на 50 % у двох третин пацієнтів порівняно зі зниженням на 90 % у разі лікування каберголіном.

4.1. Значення та переваги

Рекомендуючи каберголін, ми менше зважаємо на вартість лікування й більшого значення надаємо зручності пацієнтів і зворотному розвитку гіпогонадізму.

4.1. Зауваження

У пацієнтів, які починають терапію агоністами допаміну, спостереження охоплює: 1) регулярне вимірювання пролактину, починаючи з 1 місяця після терапії, для регулювання інтенсифікації лікування, для досягнення нормального рівня пролактину і зворотного розвитку гіпогонадізму; 2) повто-

рення МРТ через 1 рік (або через 3 місяці в пацієнтів з макропролактиновою, якщо рівень пролактину продовжує зростати під час прийому пацієнтом дофамінергічних засобів або якщо спостерігаються нові симптоми, наприклад галакторея, порушення зору, головний біль чи інші гормональні порушення); 3) визначення полів зору в пацієнтів з макроаденомами й ризиком здавлювання зорового перехресту і 4) оцінку та управління супутніми захворюваннями, наприклад, втратою кісткової маси, яка пов'язана зі статевими гормонами, персистентною галактореєю на тлі нормального рівня пролактину, а також гормональним резервом гіпофіза.

Рекомендація

4.2. Ми вважаємо, що лікарі не повинні лікувати агоністами допаміну безсимптомних пацієнтів з діагностованими макропролактиномами (2|⊕○○○). Ми вважаємо за необхідність лікувати агоністами допаміну або оральними контрацептивами пацієток з мікроаденомами, які мають аменорею (2|⊕○○○).

4.2. Доказова база

Мікроаденоми рідко збільшуються в розмірі [38]. Пременопаузальні жінки з гіпогонадізмом, які мають мікроаденоми й не бажають вагітніти, можуть замість терапії агоністами допаміну отримувати лікування оральними контрацептивами. Проте контрольовані дослідження з порівняння цих двох варіантів відсутні. Важливо зазначити, що в пацієнтів, які отримували оральні контрацептиви, аменорея не слугуватиме показником рецидиву гіперпролактинемії. Жінки з мікроаденомами, які не бажають вагітніти, можуть отримувати лікування агоністами допаміну або оральними контрацептивами. Відсутні контрольовані дослідження щодо порівняння цих двох варіантів, проте оральні контрацептиви дешевші й мають менше побічних ефектів. Не досліджувався в рандомізованому контрольованому дослідженні вплив терапії пероральними естрогенами на збільшення розмірів мікроаденом. Проте в пацієнтів, які отримували оральні контрацептиви й естроген/прогестеронову замісну терапію протягом 2 років, не було показано збільшення розміру пухлини [84, 85].

4.2. Значення та переваги

Ця пропозиція надає малого значення будь-якому потенціалу, але водночас вельми сумнівна користь досягається завдяки лікуванню, і високого значення — уникненню незручностей, збиткам і витратам на медикаментозне або хірургічне лікування цієї категорії хворих.

Рекомендація

4.3. Ми вважаємо, що за умови ретельного клініко-біохімічного контролю терапія може ско-

рочуватись і, можливо, припинятись у пацієнтів, які отримували агоністи допаміну принаймні 2 роки, які більше не мають підвищеного рівня пролактину в сироватці й не мають видимих залишків пухлини на МРТ (2|⊕○○○).

4.3. Доказова база

Чотири останніх дослідження [86–89] показують, що в підгрупі пацієнтів, які отримували агоністи допаміну, відміна може бути безпечно проведена після 2 років у пацієнтів, котрі досягли нормопрولاктинемії і значного зменшення об'єму пухлини. Ризик рецидиву після відміни коливається від 26 до 69 % [86, 89], і всі дослідження показали, що рецидив прогнозується за рівнем пролактину в крові, як при постановці діагнозу, та за розміром пухлини. Рецидиви найбільш вірогідні протягом року після відміни, а в одному дослідженні ризик рецидиву склав 18 % на міліметр пухлини [89]. Припинення терапії асоціювалося з відсутністю ознак росту пухлини, але до 28 % таких хворих можуть мати розвиток гіпогонадізму [89], що вказує на необхідність довгострокового спостереження та лікування цих пацієнтів.

4.3. Зауваження

Для пацієнтів, які після 2 років терапії досягли нормального рівня пролактину, не мають видимих залишків пухлини і для кого агоністи допаміну були зменшені до найменшої дози або відмінені, подальше спостереження передбачає: 1) вимірювання рівня пролактину в сироватці крові кожних 3 місяці протягом першого року й потім щорічно, а також 2) МРТ, якщо рівень пролактину збільшується вище нормального рівня [87, 90]. У жінок із мікропролактиномами є можливість припинити дофамінергічну терапію, коли настає менопауза. Нагляд за збільшенням розміру пухлини гіпофіза слід продовжувати на періодичній основі.

5.0. РЕЗИСТЕНТНА ТА ЗЛОЯКІСНА ПРОЛАКТИНОМА

Рекомендація

5.1. Для пацієнтів із клінічними виявами, які не досягають нормального рівня пролактину або значного зниження розміру пухлини на стандартних дозах агоністів допаміну (резистентні пролактинідами), ми рекомендуємо збільшити дозу, а не передавати пацієнта для хірургічного лікування (1|⊕⊕⊕⊕).

5.1. Доказова база

Відповідь на агоністи допаміну варіабельна. Більшість пацієнтів з пролактинідами, яких лікували стандартними дозами агоністів допаміну, відповідали нормалізацією рівня пролактину і зниженням розмірів пухлини. Однак деякі пацієнти

не реагують на таке лікування задовільно [91]. Резистентність до агоністів допаміну охоплює неможливість досягти нормального рівня пролактину на максимально переносимих дозах агоністів допаміну й неможливість досягти зменшення розміру пухлини на 50 % [7].

Крім того, неможливість відновити фертильність у пацієнтів, які отримують стандартні дози агоніста допаміну, може відображати резистентність до лікування. Деякі пацієнти можуть мати суперечливі відповіді на лікування, наприклад, скорочення розміру пухлини без нормалізації рівня пролактину й навпаки, а інші можуть бути частково нечутливими до лікування і для досягнення відповіді вимагати вищих, ніж звичайно, доз агоністів допаміну. Резистентність до агоністів допаміну відрізняється від непереносимості, коли виникнення побічних ефектів агоністів унеможливорює їх використання.

Механізм резистентності до агоністів допаміну вивчено не повністю. Зокрема, це зменшення кількості D2-рецепторів на резистентних пролактиномах [92, 93], але цей висновок не остаточний [94]. Зв'язування допаміну з рецептором є нормальним, і на пролактиномах не було ідентифіковано мутації рецептора допаміну. Співвідношення ізозформ рецепторів D2 можуть відрізнятися, і молекулярні зміни можуть виникати нижче рецептора D2 (у пострецепторному сегменті). Таким чином, цілком імовірно, що в основі резистентності до агоністів допаміну при пролактиномах лежать різні механізми. Мікроаденоми мають меншу резистентність до агоністів допаміну, ніж макроаденоми. Десять відсотків пацієнтів з мікроаденомами і 18 % пацієнтів з макроаденомами не досягають нормальних рівнів пролактину на каберголіні [79, 80]. Крім того, чоловіки частіше, ніж жінки, виявляють резистентність до агоністів допаміну [95].

Збільшення дози каберголіну аж до 11 мг/тиждень з метою подолання резистентності було необхідне в кількох пацієнтів. Хоча високі дози каберголіну можуть бути необхідними для подолання резистентності, слід бути обережним у рекомендаціях щодо тривалого використання високих доз каберголіну через потенційний ризик розвитку серцевої клапанної регургітації. Пацієнти з хворобою Паркінсона, які приймають щонайменше 3 мг каберголіну на добу, мають ризик виникнення від помірної до тяжкої серцевої клапанної регургітації [96, 97]. На відміну від цього шість із семи досліджень, присвячених аналізу серцевих клапанів у більш ніж 500 пацієнтів із пролактиномами, які приймали стандартні дози каберголіну, показали відсутність доказів клінічно значущих хвороб клапанів [98–103]. В одному дослідженні, яке повідомляло про 57 % випадків трикуспідальної регургітації в пацієнтів, котрі отримували каберголін, також відмічено значну трикуспідальну регургітацію в контрольній групі [104].

5.1. Зауваження

Збільшення дози повинно відбуватися поступово й з огляду на рівень пролактину. У пацієнтів, які потребують дуже високих доз протягом тривалого часу, для оцінки аномалій клапанів може бути необхідною ехокардіографія. Хоча точна доза і тривалість не можуть бути визначеними на цей час, пацієнти, котрі отримують типові дози каберголіну (1–2 мг/тиждень), імовірно, не вимагатимуть регулярного ехокардіографічного скринінгу.

Рекомендація

5.2. Ми рекомендуємо пацієнтів, резистентних до бромокриптину, переводити на каберголін (1|⊕⊕⊕⊕).

5.2. Доказова база

Хоча ми рекомендуємо каберголін як першу лінію лікування пацієнтів із пролактиномами, приблизно 10 % хворих резистентні до цього препарату. Водночас близько 25 % стійкі до бромокриптину [75, 82, 105], і 80 % цих пацієнтів можуть досягти нормалізації пролактину каберголіном [75, 80, 106]. Відсутні клінічні випробування щодо безпосереднього порівняння впливу різних агоністів допаміну на зменшення маси пухлин. Утім результати різних досліджень [83, 107] показують, що бромокриптин знижує розмір пухлини гіпофіза приблизно на 50 % у двох третин пацієнтів, тоді як на тлі лікування каберголіном більш ніж 90 % пацієнтів зазнають зменшення розмірів пухлини.

Рекомендація

5.3. Ми вважаємо, що лікарям слід пропонувати трансфеноїдальне оперативне лікування пролактиномами пацієнтам із клінічними симптомами, які не переносять високих доз каберголіну або не відповідають на терапію агоністами допаміну. Пацієнтам, які погано переносять пероральну терапію бромокриптином, може бути здійснено інтравагінальне його введення. Пацієнтам із безуспішним хірургічним лікуванням або з виявами агресивних чи злоякісних пролактином ми пропонуємо променеву терапію (2|⊕○○○).

5.3. Доказова база

Відсутні контрольовані дослідження щодо результатів хірургічного лікування пухлин, резистентних до медикаментозного лікування. Проте 7–50 % пухлин, що секретують пролактин, після хірургічної резекції рецидивують [108, 109]. До побічних ефектів операції, які рідше зустрічаються в хірургів, досвідчених на операціях на гіпофізі, належать гіпопітуїтаризм, нецукровий діабет, витік спинномозкової рідини, а також місцеві інфекції [108].

Променева терапія повинна бути резервом для резистентних або злоякісних пролактином. Нор-

малізація гіперпролактинемії спостерігається приблизно в одній третині пацієнтів, які отримували опромінення [7]. Хоча променева терапія може контролювати зростання пухлини, для досягнення максимального ефекту це може потребувати до 20 років, і можливо, що рівень пролактину ніколи не досягне норми. Променева терапія пов'язана з побічними ефектами, зокрема гіпопітуїтаризмом і, рідше, пошкодженням черепно-мозкових нервів або утворенням другої пухлини [110].

Рекомендація

5.4. Пацієнтам зі злоякісними пролактиномами ми пропонуємо терапію темозоломідом (2|⊕○○○).

5.4. Доказова база

Злоякісна пролактинома визначається як така, що має метастазування в межах чи за межами центральної нервової системи. Злоякісні пролактиноми досить рідкісні — описано близько 50 випадків [111, 112]. Гістологічно неможливо диференціювати карциному від аденоми. На сьогодні немає достовірних патологічних маркерів, завдяки яким можна передбачити злоякісний потенціал пролактиноми. Найчастіше пацієнт з інвазивною пролактиномою вже пройшов медикаментозне лікування, хірургічне лікування та/або променеву терапію, що тривали часто кілька років, перш ніж стало очевидним, що сталося прогресування і справді метастазування. Дуже нехарактерна явно злоякісна пролактинома *ab initio*¹ [113].

Лікування злоякісних пухлин складне, виживання, як правило, становить близько 1 року [113]. Хірургічне втручання може бути необхідним для зменшення ефектів компресії ураження. Хіміотерапія, яка включає прокарбазин, вінкристин, цисплатинум і етопозид, використовувалася з незначним ефектом [111]. Кілька клінічних випадків показали ефективність використання темозоломіду та алкілдувальних агентів [114, 115]. Темозоломід показав зменшення рівня пролактину і контроль зростання пухлини, якщо пухлинні зразки не виявляють метилгуанін-ДНК-метилтрансферази [115–117], але прогностична цінність цього тесту слабка [118].

6.0. ВЕДЕННЯ ПРОЛАКТИНОМИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Рекомендація

6.1. Ми рекомендуємо, щоб жінки з пролактиномами були інструктовані, що вони повинні припинити терапію агоністами допаміну, як тільки виявлять, що вагітні (1|⊕⊕○○).

У деяких пацієнток з макроаденомами, які вагітніють під час терапії дофамінергічними препаратами і яким раніше не проводилась хірургічна або променева терапія, можуть обережно продовжувати дофамінергічну терапію протягом вагітності, особливо якщо пухлина інвазивна або тисне на зоровий перехрест (1|⊕○○○).

6.1. Доказова база

Оскільки бромокриптин проникає через плаценту [119], вплив препаратів на плід відбувається, імовірно, до перших 4-х тижнів після зачаття, у критичний період раннього органогенезу. У більш ніж 6000 випадків вагітностей, зареєстрованих у жінок, які приймали бромокриптин для лікування гіперпролактинемії, частота вроджених вад розвитку або абортів не була збільшеною [120]. Довготривале спостереження до 9 років за обмеженою кількістю дітей, які зазнали впливу препарату в період внутрішньоутробного розвитку, не виявило жодних шкідливих наслідків [121]. Каберголін також показав безпечність у разі його використання для лікування безпліддя в жінок із гіперпролактинемією, але набагато менше опубліковано досвіду роботи із цим препаратом [122–125]. У проспективному дослідженні 85 жінок, з яких 80 досягли вагітності під час прийому каберголіну з відміною препарату на 5-му тижні вагітності, всі діти народилися здоровими, і в жодній з матерів не відбулося росту пухлин [124]. Таким чином, існують вагомі докази відсутності шкоди для плода від дії бромокриптину або каберголіну на ранніх термінах вагітності [126]. Натомість хінаголід має низький профіль безпеки порівняно з відносно невеликою кількістю вагітностей, які були зареєстровані, і його не слід призначати жінкам, котрі бажають завагітніти [127].

6.1. Значення та переваги

Наша рекомендація припинити терапію бромокриптином або каберголіном у жінок, які стають вагітними, надає відносно високого значення потенційному ризику пошкодження плода від екзогенного препарату й відносно низького значення ризику росту пухлини гіпофіза.

Рекомендація

6.2. У вагітних хворих із пролактиномами ми не рекомендуємо проводити вимірювання пролактину в сироватці під час вагітності (1|⊕⊕⊕⊕).

6.2. Доказова база

Протягом вагітності рівні пролактину сироватки збільшуються в 10 разів [128], із часом досягаючи рівня від 150 до 300 мкг/л. Крім того, гіпофіз збільшується в об'ємі більше ніж у 2 рази, в основному за рахунок стимуляції естрогенами збільшення кількості лактотрофів [129]. Коли з почат-

¹ Від початку (лат.) (прим. перекладача).

ком вагітності припиняється прийом агоністів допаміну, рівні пролактину в сироватці збільшуються, і подальше зростання рівня пролактину не відображає правдиво зміни у збільшенні розміру пухлини чи її активності. Крім того, рівні пролактину в сироватці можуть не збільшуватися під час вагітності у всіх пацієнтів із пролактиномами [130]. Вагітність може поліпшити допологову гіперпролактинемію, оскільки післяпологовий рівень пролактину сироватки часто нижчий, ніж рівні, які спостерігалися до зачаття; у деяких пацієнтів гіперпролактинемія може повністю зникнути після вагітності [131, 132].

6.2. Значення та переваги

Наша рекомендація утриматися від вимірювання пролактину сироватки під час вагітності в пацієнтів із пролактиномами надає великого значення уникненню впливу непотрібної інтерпретації лабораторних тестів і непотрібних досліджень, метою яких є підвищені понад норму рівні пролактину.

Рекомендація

6.3. Ми не рекомендуємо проводити МРТ гіпофіза як рутинне дослідження під час вагітності у хворих із мікроаденомами або інтраселлярними макроаденомами, якщо немає клінічних даних щодо росту пухлини, таких як звуження полів зору (1|⊕⊕○○).

6.3. Доказова база

Існує побоювання, що макропролактиноми можуть збільшуватися під час вагітності. Натомість збільшення розмірів мікроаденом під час вагітності дуже малоімовірне [133, 134]. Пацієнти повідомляють про припинення терапії агоністами допаміну, коли діагностується вагітність; у результаті може скасовуватися зменшення розмірів пухлини, якого було досягнуто завдяки цим препаратам [135]. Високі рівні естрогенів, які супроводжують вагітність, стимулюють гіперплазію лактотрофів у нормальній залозі [133, 136], і це фізіологічне збільшення гіпофіза може спричинити пухлину, яка буде розташована поза турецьким сідлом. Урешті, оточення високого рівня естрогенів може безпосередньо стимулювати зростання лактотрофів пухлини [137].

Загалом мікропролактиноми й макропролактиноми, локалізовані в турецькому сідлі, не зазнають симптоматичного зростання під час вагітності. В огляді досліджень, які охоплювали 457 вагітних жінок з мікроаденомами, у 2,6 % пацієток розвивалося симптоматичне зростання пухлин [7]. У дослідженнях, які вивчали ріст пухлини за допомогою методів візуалізації, спостерігали трохи вищий ризик зростання пухлини (4,5–5 %) [7]. Оскільки ризик симптоматичного росту пухлини достатньо низький, вагітним пацієткам із мікроаденомами може надалі проводитися клінічне обстеження про-

тягом кожного триместру. Водночас ризик симптоматичного росту пухлини у вагітних хворих із макроаденомами значно вищий. У тих пацієток, яким було проведено хірургічну резекцію гіпофіза або опромінення гіпофіза до настання вагітності, ризик симптоматичного зростання становив лише 2,8 %, що істотно не відрізняється від ризику в мікроаденом [120]. Однак у пацієток з макроаденомами, яким не проведено операцію або опромінення до вагітності, ризик симптоматичного збільшення пухлин гіпофіза становив 31 % [7]. Поява або погіршення головного болю або зміни зору чи обидва вияви одночасно вимагають невідкладного формального дослідження полів зору й виконання МРТ гіпофіза без використання гадолінію.

Рекомендація

6.4. Ми рекомендуємо, що жінки із макропролактиномами, в яких не відбувається зменшення розмірів пухлини гіпофіза під час терапії агоністами допаміну або які не переносять бромокриптин чи каберголін, перш ніж планувати вагітність, повинні бути проконсультовані з приводу потенційних переваг хірургічної резекції (1|⊕⊕○○).

6.4. Доказова база

Хоча деякі ендокринологи можуть рекомендувати хірургічне лікування гіпофіза для всіх пацієток з макропролактиномами до настання вагітності [15], операція може призвести до гіпопітуїтаризму, що може зумовити необхідність використання передових репродуктивних технологій (наприклад, індукції овуляції гонадотропінами) для досягнення вагітності, а також гормональної замісної терапії протягом усього життя.

Рекомендація

6.5. Ми рекомендуємо вагітним жінкам із пролактиномами, які відчувають сильний головний біль та/або зміни полів зору, здійснювати дослідження полів зору з подальшим дослідженням МРТ без контрастування гадолінієм (1|⊕⊕○○).

6.5. Доказова база

Для більшості вагітних пацієток із пролактиномами проведення на регулярній основі МРТ та формального дослідження полів зору не показано за відсутності головного болю або змін полів зору. Для пацієнтів з макроаденомами, яким раніше не здійснювалось хірургічне лікування гіпофіза, доцільне проведення частіших клінічних оглядів і формального дослідження полів зору.

6.5. Значення та переваги

Наша рекомендація використовувати клінічне обстеження, а не МРТ, для оцінки вагітних пацієток із пролактиномами на регулярній основі

надає великого значення запобіганню потенційного ризику для плода від візуалізаційних процедур і низького значення — точному визначенню морфологічних змін у пухлині й навколишніх структурах. Проте наша рекомендація проводити МРТ, якщо в пацієнтки розвивається сильний головний біль або аномалії полів зору, надає великого значення запобіганню незворотному погіршенню зору й низького значення — запобіганню необґрунтованим ризикам зашкодити плоду МРТ.

Рекомендація

6.6. Ми рекомендуємо проводити терапію бромокриптином пацієнткам, у яких відзначається симптоматичне зростання пролактиноми під час вагітності (1|⊕⊕○○).

6.6. Доказова база

Якщо під час вагітності пухлина гіпофіза значно зростає і спричиняє симптоми здавлювання, варіанти терапії включають поновлення терапії агоністами допаміну або хірургічне зменшення розмірів пухлини. Відсутні контрольовані дослідження з вивчення цього питання, й існує мало даних з тематичних досліджень для оцінки потенційної шкоди від цих підходів. Безперервне використання бромокриптину протягом усієї вагітності описане лише у близько 100 пацієнток. Не показана шкідливість такого лікування, хоча описаний один випадок неопущеного яєчка і один — із клишоною деформацією [65, 120]. Препаратом вибору з-поміж агоністів допаміну є бромокриптин у розділених дозах, тому що він має більший опублікований досвід. У хворих, які не переносять бромокриптин, можна призначати каберголін. Якщо після відновлення терапії агоністами допаміну розмір пухлини не зменшується й не поліпшуються симптоми, може бути призначена хірургічна резекція. Відсутні опубліковані дані оцінки порівняльного ризику дофамінергічної терапії та хірургічної резекції під час вагітності, проте деякі ендокринологи віддають перевагу дофамінергічній терапії за цих обставин. Якщо плід майже доношений, це може бути обґрунтуванням, щоб спонукати до викликання пологів перед проведенням нейрохірургічного втручання.

Наша рекомендація використовувати агоністи допаміну в лікуванні пролактиноми, що росте, під час вагітності надає великого значення уникненню потенційного ризику операції під час вагітності та меншого значення — уникненню потенційної шкоди від цих препаратів для плода.

6.6. Значення та переваги

Наша рекомендація використовувати агоністи допаміну в лікуванні пролактиноми, що росте, під час вагітності надає великого значення уникненню потенційного ризику операції під час вагітності та меншого значення — уникненню потенційної шкоди від цих препаратів для плода.

ЛІТЕРАТУРА

- Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. — 2004. — 328. — P. 1490.
- Swiglo B.A., Murad M.H., Schünemann H.J. et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 666–673.
- Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary // *J. Clin. Invest.* — 2003. — 112. — P. 1603–1618.
- Frantz A.G., Kleinberg D.L. Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood // *Science*. — 1970. — 170. — P. 745–747.
- Hwang P., Guyda H., Friesen H. A radioimmunoassay for human prolactin // *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. — 1971. — 68. — P. 1902–1906.
- Kleinberg D.L., Noel G.L., Frantz A.G. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — 296. — P. 589–600.
- Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas // *Endocr. Rev.* — 2006. — 27. — P. 485–534.
- Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 362. — P. 1219–1226.
- Schlechte J.A. Clinical practice. Prolactinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 349. — P. 2035–2041.
- Schlechte J., el-Khoury G., Kathol M., Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1987. — 64. — P. 1021–1026.
- Buurman H., Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — 154. — P. 753–758.
- Daly A.F., Rixhon M., Adam C. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 4769–4775.
- Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2010. — 72. — P. 377–382.
- Kars M., Souverein P.C., Herings R.M. et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 2729–2734.
- Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2006. — 65. — P. 265–273.
- Mancini T., Casanueva F.F., Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2008. — 37. — P. 67–99.
- Vilar L., Freitas M.C., Naves L.A. et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients // *J. Endocrinol. Invest.* — 2008. — 31. — P. 436–444.
- Kearns A.E., Goff D.C., Hayden D.L., Daniels G.H. Risperidone-associated hyperprolactinemia // *Endocr. Pract.* — 2000. — 6. — P. 425–429.
- Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia // *J. Pharmacol. Sci.* — 2003. — 92. — P. 171–177.
- Chahal J., Schlechte J. Hyperprolactinemia // *Pituitary*. — 2008. — 11. — P. 141–146.
- Glezer A., Soares C.R., Vieira J.G. et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 1048–1055.
- Donadio F., Barbieri A., Angioni R. et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2007. — 37. — P. 552–557.
- McKenna T.J. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2009. — 71. — P. 466–469.
- Gibney J., Smith T.P., McKenna T.J. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 3927–3932.
- Barkan A.L., Chandler W.F. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the «high-dose hook effect»: case report // *Neurosurgery*. — 1998. — 42. — P. 913–915; discussion 915–916.
- Petakov M.S., Damjanovic S.S., Nikolajev Durovic M.M. et al. Pituitary adenoma secreting large amount of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect // *J. Endocrinol. Invest.* — 1998. — 21. — P. 184–188.

27. Smith T.P., Suliman A.M., Fahie-Wilson M.N., McKenna T.J. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 5410–5415.
28. Melmed S., Kleinberg D. Anterior pituitary // Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. eds. *Williams textbook of endocrinology.* — 11th ed. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. — P. 185–261.
29. Hou S.H., Grossman S., Molitch M.E. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* — 1985. — 6. — P. 245–249.
30. Lim V.S., Kathpalia S.C., Frohman L.A. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — 48. — P. 101–107.
31. Sievertsen G.D., Lim V.S., Nakawatase C., Frohman L.A. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — 50. — P. 846–852.
32. Honbo K.S., van Herle A.J., Kellett K.A. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism // *Am. J. Med.* — 1978. — 64. — P. 782–787.
33. Molitch M.E. Pathologic hyperprolactinemia // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1992. — 21. — P. 877–901.
34. Ahmed M., Banna M., Sakati N., Woodhouse N. Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism: a report of 5 cases with follow-up data // *Horm. Res.* — 1989. — 32. — P. 188–192.
35. Keye W.R., Yuen B.H., Knopf R.F., Jaffe R.B. Amenorrhea, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. Successful treatment with thyroid replacement // *Obstet. Gynecol.* — 1976. — 48. — P. 697–702.
36. Karavitaki N., Thanabalasingham G., Shore H.C. et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified nonfunctioning pituitary macroadenoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2006. — 65. — P. 524–529.
37. Sluijmer A.V., Lappöhn R.E. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia // *Fertil. Steril.* — 1992. — 58. — P. 72–77.
38. Schlechte J., Dolan K., Sherman B. et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. — 68. — P. 412–418.
39. Bonert V.S., Melmed S. Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 2. — P. 408–412.
40. Calarge C.A., Ellingrod V.L., Acion L. et al. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2009. — 19. — P. 373–382.
41. Pollock A., McLaren E.H. Serum prolactin concentration in patients taking neuroleptic drugs // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1998. — 49. — P. 513–516.
42. Spitzer M., Sajjad R., Benjamin F. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy // *Obstet. Gynecol.* — 1998. — 91. — P. 693–695.
43. Cutler A.J. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment // *Psychoneuroendocrinology.* — 2003. — 28 (suppl. 1). — P. 69–82.
44. Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S. et al. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? // *Psychoneuroendocrinology.* — 2003. — 28 (suppl. 2). — P. 109–123.
45. Smith S., Wheeler M.J., Murray R., O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2002. — 22. — P. 109–114.
46. Ataya K., Mercado A., Kartaginer J. et al. Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia // *Fertil. Steril.* — 1988. — 50. — P. 876–881.
47. Misra M., Papakostas G.I., Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism // *J. Clin. Psychiatry.* — 2004. — 65. — P. 1607–1618.
48. Meltzer H.Y., Fang V.S., 1976. Serum prolactin levels in schizophrenia: effect of antipsychotic drugs: a preliminary report // *Sachar E.J., ed. Hormones, behavior, and psychopathology.* — New York: Raven Press.
49. Johnsen E., Kroken R.A., Abaza M. et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2008. — 28. — P. 686–690.
50. Molitch M.E. Medication-induced hyperprolactinemia // *Mayo. Clin. Proc.* — 2005. — 80. — P. 1050–1057.
51. Bart G., Borg L., Schluger J.H. et al. Suppressed prolactin response to dynorphin A1–13 in methadonemaintained versus control subjects // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — 306. — P. 581–587.
52. Tolis G., Hickey J., Guyda H. Effects of morphine on serum growth hormone, cortisol, prolactin and thyroid stimulating hormone in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1975. — 41. — P. 797–800.
53. Zis A.P., Haskett R.F., Albala A.A., Carroll B.J. Morphine inhibits cortisol and stimulates prolactin secretion in man // *Psychoneuroendocrinology.* — 1984. — 9. — P. 423–427.
54. Mendelson J.H., Mello N.K., Teoh S.K. et al. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal, and adrenal hormones // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. — 69. — P. 1256–1260.
55. Luciano A.A., Sherman B.M., Chapler F.K. et al. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study // *Obstet. Gynecol.* — 1985. — 65. — P. 506–510.
56. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H., Halbreich U.M. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone // *Psychoneuroendocrinology.* — 2003. — 28 (suppl. 2). — P. 55–68.
57. Volavka J., Czobor P., Cooper T.B. et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol // *J. Clin. Psychiatry.* — 2004. — 65. — P. 57–61.
58. Lu M.L., Shen W.W., Chen C.H. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2008. — 32. — P. 1978–1981.
59. Saitis M., Papazisis G., Katsigiannopoulos K., Kouvelas D. Aripiprazole resolves amisulpride and ziprasidone-induced hyperprolactinemia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2008. — 62. — P. 624.
60. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 1995–2010.
61. Cavallaro R., Cocchi F., Angelone S.M. et al. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* — 2004. — 65. — P. 187–190.
62. Cohen L.G., Biederman J. Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* — 2001. — 11. — P. 435–440.
63. Smith S. Neuroleptic-associated hyperprolactinemia. Can it be treated with bromocriptine? // *J. Reprod. Med.* — 1992. — 37. — P. 737–740.
64. Tollin S.R. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders // *J. Endocrinol. Invest.* — 2000. — 23. — P. 765–770.
65. Konopka P., Raymond J.P., Mercer R.E., Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1983. — 146. — P. 935–938.
66. Glasziou P., Chalmers I., Rawlins M., McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise // *BMJ.* — 2007. — 334. — P. 349–351.
67. Antunes J.L., Housepian E.M., Frantz A.G. et al. Prolactin-secreting pituitary tumors // *Ann. Neurol.* — 1977. — 2. — P. 148–153.
68. Kleinberg D.L., Frantz A.G. Human prolactin: measurement in plasma by in vitro bioassay // *J. Clin. Invest.* — 1971. — 50. — P. 1557–1568.
69. Klibanski A., Greenspan S.L. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — 315. — P. 542–546.
70. Melmed S., Braunstein G.D., Chang R.J., Becker D.P. Pituitary tumors secreting growth hormone and prolactin // *Ann. Intern. Med.* — 1986. — 105. — P. 238–253.
71. Pinzone J.J., Katznelson L., Danila D.C. et al. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 3053–3057.
72. Berinder K., Stackenäs I., Akre O. et al. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2005. — 63. — P. 450–455.
73. Webster J., Piscitelli G., Polli A. et al. Dosedependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Dose-finding Study Group // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1992. — 37. — P. 534–541.
74. Colao A., Di Sarno A., Landi M.L. et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 2247–2252.
75. Verhelst J., Abs R., Maiter D. et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84. — P. 2518–2522.
76. De Rosa M., Zarrilli S., Vitale G. et al. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 621–625.
77. Colao A., Vitale G., Cappabianca P. et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 1704–1711.

78. De Rosa M., Ciccarelli A., Zarrilli S. et al. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2006. — 64. — P. 307–313.
79. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P. et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86. — P. 5256–5261.
80. Ono M., Miki N., Kawamata T. et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 4721–4727.
81. Pascal-Vigneron V., Weryha G., Bosc M., Leclere J. [Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized doubleblind study] // *Presse. Med.* — 1995. — 24. — P. 753–757.
82. Webster J., Piscitelli G., Polli A. et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — 331. — P. 904–909.
83. Molitch M.E., Elton R.L., Blackwell R.E. et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — 60. — P. 698–705.
84. Corenblum B., Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia // *Fertil. Steril.* — 1993. — 59. — P. 671–673.
85. Testa G., Vegetti W., Motta T. et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients // *Contraception.* — 1998. — 58. — P. 69–73.
86. Biswas M., Smith J., Jadon D. et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2005. — 63. — P. 26–31.
87. Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P. et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 349. — P. 2023–2033.
88. Dekkers O.M., Lagro J., Burman P. et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 43–51.
89. Kharlip J., Salvatori R., Yenokyan G., Wand G.S. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 2428–2436.
90. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 2247–2249.
91. Molitch M.E. Dopamine resistance of prolactinomas // *Pituitary.* — 2003. — 6. — P. 19–27.
92. Kukstas L.A., Domec C., Bascles L. et al. Different expression of the two dopaminergic D2 receptors, D2415 and D2444, in two types of lactotroph each characterised by their response to dopamine, and modification of expression by sex steroids // *Endocrinology.* — 1991. — 129. — P. 1101–1103.
93. Pellegrini I., Rasolonjanahary R., Gunz G. et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. — 69. — P. 500–509.
94. Kovacs K., Stefaneanu L., Horvath E. et al. Prolactin-producing pituitary tumor: resistance to dopamine agonist therapy. Case report // *J. Neurosurg.* — 1995. — 82. — P. 886–890.
95. Delgrange E., Daems T., Verhelst J. et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — 160. — P. 747–752.
96. Schade R., Andersohn F., Suissa S. et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 29–38.
97. Zanettini R., Antonini A., Gatto G. et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 39–46.
98. Bogazzi F., Buralli S., Manetti L. et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia // *Int. J. Clin. Pract.* — 2008. — 62. — P. 1864–1869.
99. Herring N., Szmigielski C., Becher H. et al. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2009. — 70. — P. 104–108.
100. Kars M., Delgado V., Holman E.R. et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 3348–3356.
101. Lancellotti P., Livadaru E., Markov M. et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — 159. — P. 1–5.
102. Vallette S., Serri K., Rivera J. et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas // *Pituitary.* — 2009. — 12. — P. 153–157.
103. Wakil A., Rigby A.S., Clark A.L. et al. Low dose cabergoline for hyperprolactinemia is not associated with clinically significant valvular heart disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — 159. — P. R11–14.
104. Colao A., Di Somma C., Pivonello R. et al. Medical therapy for clinically nonfunctioning pituitary adenomas // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2008. — 15. — P. 905–915.
105. Jaffe C.A., Barkan A.L. Treatment of acromegaly with dopamine agonists // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1992. — 21. — P. 713–735.
106. Colao A., Di Sarno A., Sarnacchiaro F. et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — 82. — P. 876–883.
107. Freda P.U., Andreadis C.I., Khandji A.G. et al. Long-term treatment of prolactin-secreting macroadenomas with pergolide // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 8–13.
108. Losa M., Mortini P., Barzaghi R. et al. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 3180–3186.
109. Serri O., Rasio E., Beauregard H. et al. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transphenoidal adenectomy in women with prolactinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — 309. — P. 280–283.
110. Brada M., Jankowska P. Radiotherapy for pituitary adenomas // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2008. — 37. — P. 263–275.
111. Kaltsas G.A., Nomikos P., Kontogeorgos G. et al. Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 3089–3099.
112. Kars M., Roelfsema F., Romijn J.A., Pereira A.M. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — 155. — P. 523–534.
113. Popadić A., Witzmann A., Buchfelder M. et al. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature // *Surg. Neurol.* — 1999. — 51. — P. 47–54; discussion 54–55.
114. Lim S., Shahinian H., Maya M.M. et al. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma // *Lancet Oncol.* — 2006. — 7. — P. 518–520.
115. McCormack A.J., McDonald K.L., Gill A.J. et al. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2009. — 71. — P. 226–233.
116. Hagen C., Schroeder H.D., Hansen S. et al. Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — 161. — P. 631–637.
117. Kovacs K., Horvath E., Syro L.V. et al. Temozolomide therapy in a man with an aggressive prolactin-secreting pituitary neoplasm: morphological findings // *Hum. Pathol.* — 2007. — 38. — P. 185–189.
118. Bush Z.M., Longtine J.A., Cunningham T. et al. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: correlation of clinical outcome with O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Nov. — 95 (11). — E280–290.
119. Bigazzi M., Ronga R., Lancranjan I. et al. A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal, and amniotic compartments // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — 48. — P. 9–12.
120. Molitch M.E. Pituitary disorders during pregnancy // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2006. — 35. — P. 99–116.
121. Raymond J.P., Goldstein E., Konopka P. et al. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers // *Horm. Res.* — 1985. — 22. — P. 239–246.
122. Christin-Maitre S., Delemer B., Touraine P., Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. — 2007. — 68. — P. 106–112.
123. Colao A., Abs R., Bärceña D.G. et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2008. — 68. — P. 66–71.
124. Ono M., Miki N., Amano K. et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 2672–2679.
125. Robert E., Musatti L., Piscitelli G., Ferrari C.I. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline // *Reprod. Toxicol.* — 1996. — 10. — P. 333–337.
126. Bronstein M.D. Prolactinomas and pregnancy // *Pituitary.* — 2005. — 8. — P. 31–38.
127. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition of lactation // *Drug Saf.* — 1996. — 14. — P. 228–238.
128. Rigg L.A., Lein A., Yen S.S. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1977. — 129. — P. 454–456.
129. Gonzalez J.G., Elizondo G., Saldívar D. et al. Pituitary gland

- growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging // *Am. J. Med.* — 1988. — 85. — P. 217–220.
130. Divers Jr. W.A., Yen S.S. Prolactin-producing microadenomas in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 1983. — 62. — P. 425–429.
131. Crosignani P.G., Mattei A.M., Severini V. et al. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1992. — 44. — P. 175–180.
132. Jeffcoate W.J., Pound N., Sturrock N.D., Lambourne J. Longterm follow-up of patients with hyperprolactinaemia // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1996. — 45. — P. 299–303.
133. Kupersmith M.J., Rosenberg C., Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — 121. — P. 473–477.
134. Molitch M.E. Medical treatment of prolactinomas // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1999. — 28. — P. 143–169.
135. Johnston D.G., Prescott R.W., Kendall-Taylor P. et al. Hyperprolactinemia. Long-term effects of bromocriptine // *Am. J. Med.* — 1983. — 75. — P. 868–874.
136. Scheithauer B.W., Sano T., Kovacs K.T. et al. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases // *Mayo. Clin. Proc.* — 1990. — 65. — P. 461–474.
137. Heaney A.P., Fernando M., Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis // *J. Clin. Invest.* — 2002. — 109. — P. 277–283.