

Эректильная дисфункция у пациентов с гиперпролактинемией

Erectile Dysfunction In Patients With Hyperprolactinemia

Efremov E.A., Gusakova D.A., Mel'nik Ya.I.

Relevance. In males with sexual disorders hyperprolactinemia is determined in 0,4–11% of cases, and in some studies achieves 20%, due to which assessment of the prolactin level in blood is an important part of erectile dysfunction diagnostics.

Objective. To study frequency of occurrence and general clinical presentation of hyperprolactinemia in patients with erectile dysfunction (ED). **Materials and methods.** We have examined a big group of patients with ED of different etiology. Hyperprolactinemia was detected in 69 (9%) patients of general group. Retrospectively in these patients with hyperprolactinemia clinical presentation was dominantly of an endocrine character. Decrease or absence of libido in 58 (84%), gynecomastia – 12 (17,4%), galactorrhea – 2 (2,9%), a rare beard growth were observed in 4 (5,8%) patients. Prolactin level in blood serum was in range 360 – 8000 mU/l (average 1200 mU/l, normal values < 360). Hypophysis visualization was performed in case of prolactin level increase. CT (62%) or MRI (38%) revealed pituitary macroadenomas in 30 (43,5%) patients, pituitary microadenomas in 21 (30,4%) patients and did not reveal any pathologic changes in 18 (26,1%) patients. 20 patients (28,9%) with hyperprolactinemia had low levels of testosterone. During the treatment (bromocriptine 1,25 mg 2-3 times daily, gradually increasing the dose of 5-10 mg / day for 1-2 months) we found that at the background of hyperprolactinemia erectile function is inhibited regardless of androgen status.

Conclusion. Thus we can say that evaluation of prolactin concentration in blood is an important part in diagnostics of ED etiology and must be performed in all patients complaints of erection quality reduce.

Е.А. Ефремов, Д.А. Гусакова, Я.И. Мельник

НИИ урологии Минздрава России, Москва

Пролактин – один из гормонов передней доли гипофиза. По химическому строению является пептидным гормоном, состоящим из 199 аминокислотных остатков. Пролактин секретируется в лактотропных клетках передней доли гипофиза, которые составляют от 11 до 29% всего клеточного состава аденогипофиза. Существует также внегипофизарная секреция пролактина, значение которой, однако, окончательно не установлено [1].

Подобно гормону роста человека, гипофизарная секреция пролактина находится под непосредственным гипоталамическим контролем и не регулируется по механизму обратной связи. Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию пролактина через нейроэндокринные, аутокринные и паракринные механизмы [2]. Секреция пролактина постоянно тормозится гипоталамическим гормоном дофамином. Дофамин образуется в нейронах паравентрикулярных и серобугорных ядер, а также в нейронах ядра воронки и дугообразного ядра гипоталамуса.

Ингибирующее действие дофамина реализуется посредством стимуляции дофаминовых рецепторов, локализованных на лактотропных клетках. Различают 2

типа дофаминовых рецепторов: D₁ и D₂. Рецепторы D₁ стимулируют аденилатциклазу, а рецепторы D₂ ее угнетают. Дофамин и его агонисты стимулируют D₂ рецепторы, что приводит к ингибированию аденилатциклазы, уменьшению количества внутриклеточного цАМФ и снижению секреции пролактина. Именно на этом стимулировании D₂-рецепторов основан эффект терапевтического действия агонистов дофамина (L-дофа, апоморфин, дофамин, бромокрептин, каберголин) в лечении гиперпролактинемии. Стимулирующим пролактин эффектом обладают эстрогены, дофаминовые антагонисты (фенотиазины, метоклопрамид), серотонинергические агонисты (5-гидрокситриптофан), адренергические ингибиторы, симпатолитики (резерпин, α-метилдофа), опиаты, ацетилхолин, окситоцин, серотонин, меланостимулирующий гормон, ТТРГ (тиреотропин-релизинг гормон), нейротензин, а также гипогликемия [3].

Пролактин, как и другие гормоны, обладает циркадным ритмом секреции. Максимальная концентрация пролактина у человека в плазме крови отмечается во время сна, минимальный уровень – в утренние часы, в период пробуждения [4].

Существует целый ряд физиологических состояний, сопровождающихся подъемом уровня

пролактина. К таким состояниям относятся, в первую очередь, беременность и кормление грудью. У мужчин физиологический подъем уровня пролактина может наблюдаться в период сна, во время приема белковой пищи, физической нагрузки, в ответ на стресс.

Патологическая гиперпролактинемия – повышение уровня пролактина на фоне того или иного заболевания либо приема лекарственных средств. Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате анатомических или функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы. В соответствии с происхождением патологическая гиперпролактинемия может быть условно подразделена на гиперпролактинемию опухолевого генеза (пролактиномы) и неопухолевого генеза. В некоторых случаях, когда не удается установить причину патологической гиперпролактинемии, говорят об идиопатической форме гиперпролактинемии, при которой повышается функция гипофизарных клеток, однако их количество при этом не изменяется [2].

По уровню пролактина можно предположить характер гиперпролактинемии. Повышение уровня пролактина в 1,5-3 раза обычно свидетельствует о гиперпролактинемии неопухолевого характера. Гиперпролактинемия с повышением уровня пролактина от 2000 до 4500 мМЕ/л наблюдается, как правило, при микроаденомах гипофиза, повышение пролактина более 4500 мМЕ/л характерно для макроаденом гипофиза [5].

Пролактин оказывает действие практически на все органы и системы, поэтому клиническая картина гиперпролактинемии крайне полиморфна.

Одним из основных проявлений гиперпролактинемии является нарушение сексуальной и репродуктивной функции, обусловленные снижением секре-

ции гонадотропинов на фоне гиперпролактинемии. У мужчин данные нарушения выражаются в снижении полового влечения и эректильной дисфункции (ЭД) (50-85%), бесплодии вследствие олигозооспермии и нарушения эякуляции (3-15%), гинекомастии (6-23%). При сексуальной дисфункции у мужчин гиперпролактинемия выявляется в 0,4-11% случаев, а в некоторых исследованиях достигает 20%, поэтому исследование уровня пролактина в крови является важным этапом в диагностике причин нарушения сексуальной функции у мужчин и ЭД в особенности, как наиболее частого проявления сексуальной дисфункции. В большинстве случаев ЭД является лишь симптомом заболевания, поэтому лечение должно быть комплексным и направленным на устранение основной проблемы. В случае с гиперпролактинемией даже небольшое повышение уровня про-

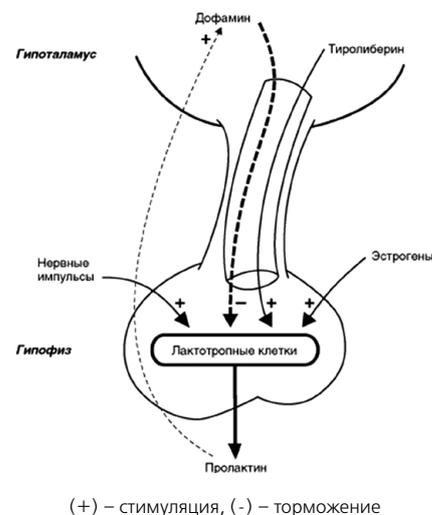


Рисунок 1. Регуляция секреции пролактина

лактина может приводить к нарушению эрекции. Поэтому, во многих случаях ЭД может являться маркером гиперпролактинемии [7]. При этом диагностика гиперпролактинемии у мужчин затруднена тем, что характерные жалобы (снижение либидо, ЭД и бесплодие) не всегда ассоциируются с

Таблица 1. Этиологические факторы гиперпролактинемии

<p>Патологическая гиперпролактинемия</p>	<p>Первичные заболевания гипоталамуса и гипофиза</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гипоталамус <p>Краниофарингиомы Саркоидоз и другие гранулематозы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гипофиз <p>Микроаденома (диаметр до 10 мм) Макроаденома (диаметр более 10 мм) Разрыв или перерезка ножки гипофиза Синдром «пустого» турецкого седла Неврогенная стимуляция Травма или операции на грудной клетке Опоясывающий лишай Избыток ТТРГ (тиреотропин-релизинг гормона) Первичный гипотиреоз Идиопатическая гиперпролактинемия Метаболические причины</p> <ul style="list-style-type: none"> • системная красная волчанка • цирроз печени <p>Хроническая почечная недостаточность и системный гемодиализ Эктопическая секреция пролактина Новообразования</p>
<p>Лекарственная гиперпролактинемия</p>	<p>Гипотензивные препараты (резерпин, метилдофа, верапамил) Блокаторы дофаминовых рецепторов</p> <ul style="list-style-type: none"> • фенотиазины и другие нейролептики (прохлорперазин, хлорпромазин, трифторперазин, тиоридазин, галоперидол, сульпирид) • противорвотные средства (метоклопрамид) <p>Антидепрессанты Эстрогены Наркотики (морфин, героин, кокаин) Противоязвенные препараты (циметидин)</p>

Калинченко С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Избранные лекции. М., 2010.[2]

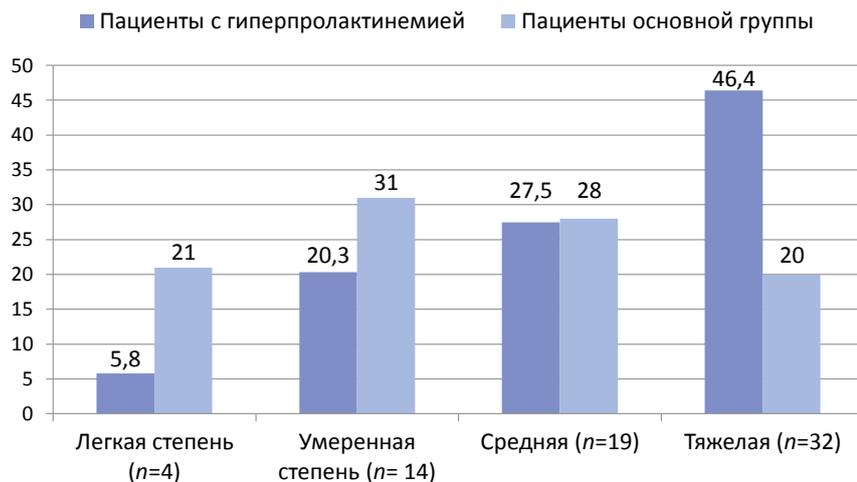


Рисунок 2. Баллы эректильной функции по шкале МИЭФ в основной группе пациентов с ЭД ($n = 1148$) и группе пациентов с гиперпролактинемией ($n = 69$)

наличием серьезной эндокринопатии. По данным Buvat J., Lemaire A. (1997) гиперпролактинемия была выявлена у 3,18% мужчин с ЭД [8]. О высокой частоте гиперпролактинемии (19,3%) среди мужчин с половыми расстройствами сообщают N. Grafeille (1997).

Другими клиническими проявлениями гиперпролактинемии являются психоэмоциональные расстройства, такие как раздражительность, тревожность, депрессия, ухудшение памяти и настроения, нарушение сна.

Неврологические симптомы встречаются у пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области и обусловлены непосредственно опухолевым ростом. К таким симптомам относятся: головная боль, головокружение, зрительные нарушения (ограничение полей зрения, двоение в глазах, снижение остроты зрения).

У пациентов с пролактинемией могут встречаться те или иные симптомы эндокринных нарушений, обусловленные выпадением других функций гипофиза (симптомы гипофизарной недостаточности), такие как симптомы гипотиреоза (при снижении секреции ТТГ), симптомы надпочечниковой недостаточности (при снижении

секреции АКТГ), симптомы сахарного диабета (при снижении секреции антидиуретического гормона), симптомы гипогонадизма (связанные со снижением секреции ЛГ, ФСГ). Некоторые эндокринные симптомы обусловлены непосредственно повышением содержания пролактина. К ним относятся галакторея, ожирение, инсулинорезистентность.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

При всех формах гиперпролактинемии, в т.ч. и опухолевого генеза, основным методом лечения является медикаментозный. Медикаментозное лечение проводится с использованием агонистов дофамина, среди которых препаратом выбора в настоящее время является каберголин (агонист дофамина III поколения). К агонистам дофамина I поколения относятся производные лизергиновой кислоты (бромкриптин, метисергид), производные аминоэрголина (лизурид, тергурид, месулергин), производные клавина (перголид, метерголин). Бромкриптин – наиболее распространенный аналог дофамина I поколения, который долгое время оставался «золотым стандартом» в лечении гиперпролактинемии,

эффективным в снижении уровня пролактина, восстановлении репродуктивной и сексуальной функции. У большинства пациентов лечение бромкриптином приводит к ряду побочных эффектов, таких как сонливость, головокружение, головная боль, ортостатическое снижение АД, тошнота, рвота, что является причиной отказа от лечения у 12% больных.

Несовершенство аналогов дофамина I поколения стало основанием для создания новых агонистов дофамина II (квинаголид) и III поколений (каберголин), которые сегодня являются препаратами выбора при лечении любых форм гиперпролактинемии, более селективных в отношении D_2 -рецепторов и характеризующихся большей эффективностью и лучшей переносимостью.

При лечении эректильной дисфункции у пациентов с гиперпролактинемией на первый план выступает нормализация уровня пролактина. С этой целью применяются агонисты дофамина, которые используются на первом этапе лечения в качестве монотерапии. В большинстве случаев монотерапия агонистами дофамина восстанавливает эректильную функцию. При неэффективности монотерапии агонистами дофамина, которая чаще всего обусловлена сопутствующим гиперпролактинемией гипогонадизмом, назначается терапия, направленная на нормализацию уровня тестостерона, а также терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). Так по данным Carani C. et al. (1996), лечение бромкриптином восстанавливало эректильную функцию раньше, чем повышался уровень тестостерона в крови (снижение либидо может являться следствием как дисгормональных нарушений, так и, возможно, прямого воздействия пролактина на мозг) [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами была обследована большая выборка пациентов с ЭД различной этиологии (n=1148). Гиперпролактинемия была выявлена среди пациентов общей группы в 69 (9%) наблюдениях. При ретроспективном изучении у 69 взрослых мужчин с гиперпролактинемией доминирующими клиническими симптомами по своему характеру были преимущественно эндокринные. Снижение или отсутствие либидо выявлялось у 58 (84%), гинекомастия – 12 (17,4%), галакторея – 2 (2,9%), редкий рост бороды отмечен у 4 (5,8%) пациентов. Очаговая церебральная симптоматика присутствовала у 23 (33,3%), головная боль у 15 (21,7%), ограничение полей зрения у 4 (5,8%), диплопия у 2 (2,9%) пациентов. Объем яичек был в норме (> или = 15 см³) у всех пациентов, кроме пяти, имеющих признаки позднего пубертатного развития. Снижение остроты зрения отмечено у 32 (46,4%) пациентов. Повышенная утомляемость среди пациентов с гиперпролактинемией выявлена у 29 (42%) больных, нарушения сна у 31 (44,9%). Уровень пролактина в сыворотке крови был в пределах от 360 до 8000 мЕд/л (в среднем 1200 мЕд/л, диапазон нормы

< 360). Визуализация гипофиза производилась в тех случаях, когда уровень пролактина был увеличен. Проведение компьютерной томографии (62%) или магниторезонансной томографии (38%) выявило макроаденому гипофиза у 30 (43,5%) пациентов, микроаденому у 21 (30,4%), и не выявила каких-либо патологических изменений у 18 (26,1%) пациентов. Таким образом, гиперпролактинемия у мужчин является гетерогенным нарушением – имеется широкая вариантность присутствующих симптомов, физикальных признаков и результатов биохимических и визуализирующих гипоталамо-гипофизарную область исследований.

Данные сексологического тестирования (шкала МИЭФ) демонстрировали распространенность более выраженных симптомов ЭД среди пациентов с гиперпролактинемией по сравнению со всеми пациентами общей группы (рисунок 2).

При обследовании 20 (28,9%) пациентов с гиперпролактинемией имели низкие уровни тестостерона (≤ 11 нмоль/л). В ходе лечения (бромкриптин по 1,25 мг 2-3 раза в сутки, с постепенным увеличением дозы до 5-10 мг/сут. на протяжении 1-2 месяцев) выявлено, что на фоне

гиперпролактинемии эректильная функция ингибируется независимо от уровня тестостерона в сыворотке крови. Таким образом, нарушение эректильной функции у мужчин с гиперпролактинемией в большей степени обусловлено непосредственным патологическим эффектом повышенного уровня пролактина, а не только гиперпролактинемическим гипогонадизмом, имеющим место у мужчин с гиперпролактинемией в нашем исследовании лишь в 28,9% случаев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании гиперпролактинемия выявлена в 9% случаев, клинически проявлялась широким спектром нейровегетативных нарушений на фоне выраженных проявлений ЭД. Данные патологические симптомы успешно купировались на фоне 1-2 месячного курса патогенетической терапии препаратами, снижающими уровень пролактина плазмы крови.

Таким образом, исследование концентрации пролактина в крови является важным этапом в диагностике причин ЭД и должно быть выполнено у всех пациентов с жалобами на снижение качества эрекции. ■

Ключевые слова: эректильная дисфункция, гиперпролактинемия, лечение, агонисты дофамина, бромкриптин, квинаголид, каберголин.

Keywords: erectile dysfunction, hyperprolactinemia, treatment, dopamine agonists, Bromocriptine, quinagolide, cabergoline.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М. 2004.
2. Калинин С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Избранные лекции. М. 2010.
3. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение: Дис. ... д.-ра мед. наук. М. 2007.
4. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М. 1992.
5. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A., Abs R., Bonert V., Bronstein M.D., Brue T., Cappabianca P., Colao A., Fahlbusch R., Fideleff H., Hadani M., Kelly P., Kleinberg D., Laws E., Marek J., Scanlon M., Sobrinho L.G., Wass J.A., Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin Endocrinol (Oxf). 2006. Vol. 65. № 2. P. 265-73.
6. Bhasin S., Enzlin P., Coviello A., Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9561. P. 597-611.
7. Johri A.M., Heaton J.P., Morales A. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia // Int J Impot Res. 2001. Vol. 13. № 3. P. 176-82.
8. Buvat J., Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy // J Urol. 1997. Vol. 158. № 5. P. 1764-1767.
9. Carani C., Granata A.R., Fustini M.F., Marrama P. Prolactin and testosterone: their role in male sexual function // Int J Androl. 1996. Vol. 19. № 1. P. 48-54.