



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Г.Р. ВАГАПОВА

Казанская государственная медицинская академия

615.03:577.175.3

Современные принципы лечения пролактином

Вагапова Гульнар Рифатовна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии

420012, г. Казань, ул. Ульянова-Ленина, д. 57/2, кв. 5, тел.: (843) 273-48-83

В лекции приводятся сведения о современных принципах лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза. Обсуждаются показания, противопоказания, цели, возможные исходы и осложнения медикаментозного, хирургического и лучевого методов лечения пролактином.

Ключевые слова: пролактинома, лечение.

G.R. VAGAPOVA

Kazan State Medical Academy

Modern principles of the treatment of prolactinoma

The lecture produce information on the modern principles of treatment of prolactin-secreting adenomas. The indications, contraindications, aims, possible results and complications of drug therapy, surgery and radiotherapy of prolactinomas are discussed.

Keywords: prolactinoma, treatment.

Основные принципы консервативного лечения пролактином

В настоящее время основным методом лечения пролактином является медикаментозный, при неэффективности которого применяется хирургическое лечение, лучевая терапия или комбинация нескольких методов. Медикаментозное лечение позволяет нормализовать уровень пролактина (ПРЛ) и контролировать размеры аденомы, что в большинстве случаев дает возможность избежать нейрохирургического вмешательства и/или лучевой терапии.

В 70-х годах прошлого столетия в качестве гипопрولاكتинических средств начато применение производных спорыньи, оказывающих дофаминергическое действие. За прошедшие годы в результате совершенствования препаратов агонистов дофамина (ДА) возросла их селективность, удобство применения и улучшилась переносимость. В настоящее время клиницисты в своем арсенале имеют три поколения агонистов ДА. Первое поколение агонистов ДА включает: бромокриптин (бромэргон, парлодел) и абергин (2-бром-альфа-эргокриптин и 2-бром-бета-эргокриптин мезилат). Второе поколение агони-

стов ДА представляет «Норпролак» (квинаголида гидрохлорид), который по химической структуре относится к группе октабензохинолинов. Третье поколение агонистов ДА представляет «Достинекс» (каберголин), который является синтетическим производным эрголина и по своей химической структуре близок к бромокриптину.

Первым полусинтетическим алкалоидом спорыньи, нашедшим широкое применение в клинике, стал открытый в 1972 году бромокриптин. Бромокриптин стимулирует D2- и блокирует D1-рецепторы ДА. Стимуляция D2-рецепторов дофаминергическими препаратами с помощью кальций-зависимого механизма угнетает активность аденилатциклазы, в результате чего снижается внутриклеточное содержание цАМФ и угнетается выброс ПРЛ. Помимо снижения выброса ПРЛ, стимуляторы дофаминовых рецепторов угнетают его синтез, подавляя транскрипцию соответствующего гена. На фоне терапии препаратами данной группы отмечается протеолитическое расщепление ПРЛ лизосомальными ферментами, что при длительном применении вызывает периваскулярный фиброз и парциальный некроз клеток аденомы.



Прием бромокриптина позволяет восстанавливать нормальный уровень ПРЛ и функцию гонад у больных с идиопатической гиперпролактинемией и с микропролактиномами в 80-85% случаев. При макропролактиномах уровень ПРЛ нормализуется более чем в 60% случаев, а функция гонад восстанавливается более чем у 50% больных. Терапия бромокриптином вызывает дистрофические изменения и некроз в опухолевых клетках, при этом уменьшение размера макропролактином достигается примерно в 70% случаев. Бромокриптин подавляет транскрипцию ДНК в лактотрофах гипофиза, причем этот эффект сохраняется и после прекращения приема препарата. Бромокриптин является короткодействующим препаратом (при однократном пероральном приеме уровень ПРЛ снижается в среднем на 9 часов), поэтому для достижения терапевтического эффекта его необходимо принимать 2-3 раза в сутки, его суточная доза составляет 2,5-7,5 мг.

Бромокриптин обладает широким спектром фармакологической активности, что обусловлено сродством препарата к рецепторам различного типа, находящимся в центральной нервной системе и периферических тканях. Помимо D2-рецепторов препарат взаимодействует с D1-рецепторами ДА, $\alpha 1$ -адренорецепторами и с серотониновыми рецепторами. Этим обусловлено появление побочных эффектов на фоне его приема. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта могут проявляться тошнотой, сухостью во рту, рвотой, запорами, рефлюкс-эзофагитом. У 25% больных возникает ортостатическая гипотония и обмороки. Реже возникают симптомы нарушения функции нервной системы (головная боль, бессонница), а при повышении дозы возможны психические нарушения в виде спутанности сознания, психомоторного возбуждения, галлюцинаций. При длительном лечении высокими дозами бромокриптина описаны случаи развития синдрома Рейно. В среднем побочные эффекты наблюдаются у 23% больных (согласно данным фирмы производителя, до 69%) в течение первых недель приема препарата. Около 6% больных бывают вынуждены прерывать прием бромокриптина из-за выраженных побочных эффектов, что, возможно, связано с быстрым всасыванием препарата в желудочно-кишечном тракте и резким колебанием его концентрации в крови. При лечении больных с макропролактиномами, сопровождающимися, как правило, значительной гиперпролактинемией, для достижения клинического эффекта требуется назначение высоких доз бромокриптина, достигающих иногда до 40 мг/сутки, что также часто сопровождается серьезными побочными эффектами. Для снижения риска развития побочных эффектов бромокриптин рекомендуется принимать после еды, начиная с 1/4 таблетки, постепенно увеличивая дозу на 1/4 таблетки каждую неделю. Однако такая схема не позволяет быстро достичь терапевтического эффекта.

Другой проблемой в терапии бромокриптином является резистентность к препарату, которая наблюдается у 5-17% больных. На основании результатов исследований *in vitro*, около 17% пролактином устойчивы к бромокриптину, что связано с низкой плотностью D2-рецепторов в опухоли. Для подавления секреции ПРЛ в этих случаях требуются высокие дозы препарата.

Другие агонисты ДА не получили широкого применения. Перголид, использующийся при болезни Паркинсона, хорошо переносится больными и действует более продолжительно (до 24 часов), но экспериментальные данные, указывающие на риск новообразований матки на фоне приема, ограничили его применение при синдроме гиперпролактинемии. Антисеротонинергический препарат метерголин практически не влияет на размеры пролактином, поэтому может применяться при идиопатической гиперпролактинемии. Отечественный препарат

абергин, отличающийся продолжительным действием, хорошей переносимостью и менее выраженным гипотоническим эффектом, в целом не имеет преимуществ в лечении пролактином по сравнению с бромокриптином. Все перечисленные препараты — стимуляторы дофаминовых рецепторов — не являются избирательными в отношении D2-рецепторов. К избирательным стимуляторам дофаминовых рецепторов относятся каберголин и хинаголид, однако последний отсутствует на российском фармацевтическом рынке.

«Достинекс» (каберголин) является синтетическим производным эрголина и по своей химической структуре близок к бромокриптину. Механизм его действия основан на прямом взаимодействии с дофаминовыми рецепторами лактотрофов. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано высокое сродство каберголина к D2-рецепторам. Каберголин подвергается метаболизму в печени и около 72% перорально принятого препарата в течение 10 дней в виде метаболитов выводится с калом. С мочой экскретируется менее 14% препарата в неизмененном виде. Прием пищи заметно влияет на всасывание каберголина, с белками плазмы связывается около 41-42% препарата. После однократного приема каберголина период полувыведения его из плазмы у здоровых добровольцев составляет 63-68 часов, у больных с гиперпролактинемией он удлиняется до 79-115 часов. При гиперпролактинемии однократный прием 0,3-0,6 мг каберголина уже через 3 часа вызывает снижение уровня ПРЛ в сыворотке крови, максимальное действие наблюдается со вторых по пятые сутки. В более высоких дозах препарат действует до 14 суток. Каберголин не оказывает статистически значимого влияния на уровни СТГ, ЛГ, ТТГ и кортизола ни у здоровых лиц, ни у больных с гиперпролактинемией. На фоне терапии каберголином может наблюдаться незначительное снижение выброса ЛГ и ФСГ в ответ на стимуляцию ГнРГ. После нормализации уровня ПРЛ на фоне терапии каберголином наблюдается повышение ранее сниженных уровней эстрогенов у женщин и тестостерона у мужчин.

Начинать терапию каберголином рекомендуют с дозы 0,25 мг, которая принимается два раза в неделю, а затем через неделю она увеличивается до 0,5 мг 2 раза в неделю. При отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 1,0 мг 2 раза в неделю, могут применяться и более высокие дозы до 4,5 мг в неделю. Считается, что при лечении аменореи, связанной с гиперпролактинемией, каберголин обладает более высокой эффективностью по сравнению с бромокриптином. Стабильная нормализация уровня ПРЛ в сыворотке крови наблюдалась у 83% женщин, получавших каберголин в дозе 0,5-1 мг 2 раза в неделю, и у 59%, получавших бромокриптин в дозе 2,5-5 мг 2 раза в сутки. Появление овуляторных менструальных циклов или наступление беременности наблюдались у 72% женщин, получавших каберголин, и у 52%, получавших бромокриптин. Во многих работах было показано уменьшение размера макро- и микропролактином или улучшение зрительных функций на фоне приема каберголина. Уменьшение размера микропролактиномы отмечалось у 74% больных, макропролактиномы — у 91%, полное исчезновение опухоли — у 18% больных с микропролактиномой и у 2% — с макропролактиномой. Эффект от терапии наблюдался уже через месяц после начала лечения. Механизмы обратного развития опухоли на фоне терапии каберголином аналогичны таковым, вызываемым другими стимуляторами дофаминовых рецепторов. Однако была показана эффективность каберголина у больных с пролактиномами, нечувствительными к бромокриптину, что вероятнее всего, связано с более высоким, чем у бромокриптина, сродством к D2-рецепторам.

Каберголин, как и другие дофаминергические препараты, вызывает ряд побочных эффектов, частота которых составляет



до 68% у больных с гиперпролактинемией и до 16% — при подавлении послеродовой лактации. Более чем в 60% случаев побочные эффекты наблюдаются в первые 2 недели лечения, причем степень их выраженности и переносимости широко варьирует у разных больных. Наиболее часто встречаются снижение артериального давления, в основном диастолического, в среднем на 10 мм рт. ст. (до 50%), тошнота или рвота (до 35%), головная боль (до 30%) и головокружение (до 25%). Другие побочные эффекты включают: диарею, запор, боль в груди, слабость, абдоминальные симптомы, сонливость, парестезии, диспноэ, ощущение удушья. У женщин с гиперпролактинемией на фоне терапии каберголином иногда отмечается снижение уровня гемоглобина в среднем на 6,5%, что, вероятно, связано с возобновлением менструальных кровотечений после периода олиго- или аменореи. Описанные в литературе единичные случаи плеврорегочных изменений, связанных с применением высоких доз каберголина при лечении болезни Паркинсона, встречаются и при лечении другими алкалоидами спорыньи. Как указывалось выше, каберголин подвергается метаболизму в печени, поэтому при его длительном приеме можно ожидать развития гепатотоксического эффекта. В отдельных работах приводятся сообщения о транзитном повышении уровня щелочной фосфатазы, печеночных трансаминаз и билирубина на фоне приема каберголина, однако это не подтверждается данными других клинических исследований. Для снижения риска развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта препарат рекомендуется принимать во время приема пищи. Во многих исследованиях приводятся данные о хорошей переносимости каберголина больными, не переносящими другие дофаминергические препараты. Возможно, это связано с длительным периодом полураспада каберголина, что обеспечивает менее выраженные, чем у других коротко действующих агонистов ДА, колебания концентрации препарата в плазме.

При назначении медикаментозной терапии синдрома гиперпролактинемии необходимо исключать феномен макропролактинемии, поскольку в настоящее время признано, что дозировка агонистов ДА должна рассчитываться по уровню мономерного ПРЛ. В период определения оптимальной дозы препарата уровень ПРЛ измеряют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии — 1 раз в 3-6 месяцев. При пролактономах, когда существует возможность ремиссии, плановая отмена агонистов ДА сроком на 1-2 месяца возможна 1 раз в 2 года под контролем уровня ПРЛ и клинической симптоматики. При идиопатической форме гиперпролактинемии подобные плановые отмены препаратов целесообразно проводить ежегодно. МРТ головного мозга проводится 1 раз в год. В большинстве случаев медикаментозная терапия пролактином назначается на длительный срок (до 2-4 лет), а иногда пожизненно.

Главные цели, которые ставятся в процессе консервативного лечения пролактином, это: 1) контроль гиперпролактинемии и связанных с ней клинических проявлений в виде бесплодия, нарушения менструального цикла, сексуальной дисфункции и другие; 2) контроль размеров опухоли с целью восстановления дефектов полей зрения и функции черепно-мозговых нервов; 3) сохранение или улучшение остаточной функции гипофиза; 4) предотвращение вероятности рецидива и прогрессирования болезни.

Цели лечения при микро- и макропролактономах не отличаются, однако для большинства микропролактоном контроль над размером опухоли имеет меньшее клиническое значение, поскольку они не вызывают неврологических нарушений и имеют низкий риск увеличения размеров в течение длительного времени. Макропролактономы, напротив, представляют опасность в плане развития неврологических осложнений, поэтому предотвращение дальнейшего роста опухоли или сокращение

ее размеров становится более важной задачей по сравнению с лечением гипогонадизма.

Критерии, на основании которых решается вопрос о назначении лечения пролактином, могут быть разделены на две категории: 1) абсолютные, обусловленные масс-эффектами опухоли: гипопитуитаризм, хиазмальный синдром, дисфункция черепно-мозговых нервов, головные боли; 2) относительные, обусловленные эффектами гиперпролактинемии: гипогонадизм, аменорея или олигоменорея, бесплодие, импотенция, снижение либидо, остеопороз или остеопения, упорный гирсутизм, упорная галакторея.

Считается, что пациенты с асимптоматическим течением микропролактинемии не имеют абсолютных показаний для назначения лечения. Наблюдение за течением микропролактинемии без лечения показало, что для них характерно отсутствие существенного роста в динамике. Только в 7% случаев микропролактономы имеют тенденцию к росту, поэтому назначение лечения только с целью контроля размеров микропролактономы считается неоправданным. Но в этой ситуации должно проводиться пристальное наблюдение за размерами аденомы, для того чтобы гарантировать отсутствие ее роста.

Поскольку увеличение размеров пролактином практически всегда сопровождается повышением уровня ПРЛ в сыворотке крови, то большинству пациентов с микропролактономами достаточно отслеживать в динамике только уровень ПРЛ. Существенное повышение уровня ПРЛ является индикатором роста аденомы и требует внеочередного проведения МРТ. Появление признаков масс-эффекта (например, головных болей) также является показанием для проведения МРТ. Микроаденома с подтвержденной тенденцией к росту требует проведения лечения с целью контроля ее размеров, поскольку она может входить в указанные 7% риска развития макроаденомы. До настоящего времени нет единого мнения о частоте проведения МРТ при микроаденомах после достижения нормопролактинемии. Большинство клиницистов рекомендуют 1 раз в год проводить МРТ-контроль для того, чтобы подтвердить отсутствие роста аденомы и убедиться, что уровень ПРЛ является надежным индикатором размера опухоли.

Обнаружение макроаденомы указывает на высокую вероятность, что опухоль имеет биологические особенности, обуславливающие склонность к росту, и это требует назначения лечения с целью контроля ее размеров. Кроме того, большинство макропролактоном сопровождаются значительным повышением уровня ПРЛ с появлением клинических признаков, требующих назначения лечения. Поэтому в большинстве случаев при отсутствии специфических противопоказаний при макропролактономах показана медикаментозная терапия. Локальная или диффузная инвазия опухоли с компрессией прилежащих структур мозга (стебля гипофиза, перекреста зрительных нервов) является дополнительным показанием для назначения лечения. Другие показания для терапии являются относительными и обусловлены гиперпролактинемией.

Женщины без гипогонадизма с транзиторной галактореей не имеют абсолютных показаний для назначения терапии. Женщина с пролактиномой, аменореей и ановуляцией, желающая забеременеть, имеет все основания для назначения лечения. Если женщина в подобной ситуации не планирует беременность, то лечение назначается с целью профилактики остеопороза или восстановления либидо.

Возможность тщательного контроля пациентов с исследованием уровня ПРЛ, проведением МРТ и определением минеральной плотности кости, а также знание эффективности различных способов терапии позволяют высоко индивидуализировать тактику ведения пациентов с выбором наиболее адекватного способа лечения. В связи с этим появилась воз-



возможность назначения заместительной терапии гипогонадизма, возникающего у больных с пролактиномами. Тактика проведения подобного лечения представляет определенные сложности для клиницистов. Для компенсации гипогонадизма пациенткам с микропролактиномами могут быть назначены оральные контрацептивы, но при условии, что это не будет приводить к существенному увеличению уровня ПРЛ и размеров опухоли. Подобные рекомендации стали возможными после проведения серии наблюдений, которые не обнаружили существенного риска роста пролактином у женщин, получавших оральные контрацептивы по поводу гипогонадизма. Однако были зарегистрированы и отдельные случаи увеличения размеров пролактином на фоне подобной терапии. Осталось недоказанным, было ли это связано с применением эстрогенов либо явилось результатом естественного течения опухоли. В связи с этим рекомендуется тщательно контролировать пациенток, получающих оральные контрацептивы, с периодическим определением уровня ПРЛ. При сохранении проявлений гипогонадизма у мужчин, несмотря на нормализацию уровня ПРЛ, или в случае отсутствия нормопролактинемии на фоне максимальных доз агонистов ДА, возможно назначение заместительной терапии препаратами тестостерона. Однако в ряде случаев введение экзогенного тестостерона может привести к повышению уровня ПРЛ в результате превращения тестостерона в эстрадиол в процессе ароматизации.

Пациенты с макропролактиномами в сочетании с гипопитуитаризмом нуждаются в проведении общепринятой заместительной гормональной терапии. При дефиците СТГ заместительная терапия препаратами гормона роста может назначаться только после компенсации гипопитуитаризма и гиперпролактинемии, поскольку существует вероятность, что компенсация указанных состояний может привести к восстановлению его продукции. Кроме того, продукция гормона роста может восстановиться на фоне приема агонистов ДА, которые в отсутствие акромегалии стимулируют его продукцию. В случае, если медикаментозное лечение пролактиномы не приводит к существенному сокращению размеров опухоли и восстановлению продукции СТГ, можно рассмотреть вероятность назначения заместительной терапии препаратами гормона роста. Однако, исходя из теоретического риска увеличения опухоли, которое может быть вызвано СТГ и факторами роста, терапия препаратами гормона роста в этой ситуации должна проводиться с большой осторожностью.

Одним из критериев эффективности лечения пролактином у женщин репродуктивного возраста является восстановление менструального цикла, фертильности и наступление беременности. Выбор тактики ведения наступившей беременности и родов представляет собой ответственную и сложную задачу для клиницистов. В подавляющем большинстве случаев наступления беременности у больных с пролактиномами агонисты ДА отменяют. При отсутствии роста опухоли ведение беременности и родов обычные. Учитывая высокий уровень самопроизвольных аборт у пациенток с гиперпролактинемией в анамнезе, им показано применение натуральных прогестагенов в течение первого триместра беременности. Грудное вскармливание, как правило, разрешено, подавление лактации в послеродовом периоде требуется только при продолженном росте опухоли. В течение первого месяца после родов проводится контрольная МРТ головного мозга и решается вопрос о необходимости возобновления терапии агонистами ДА.

Однако, на фоне беременности у 1,6-2% женщин с микроаденомой и у 16% женщин с макропролактиномой может отмечаться увеличение размеров опухоли, сопровождающееся в ряде случаев головной болью, сужением полей зрения. Эти симптомы, как правило, купируются при назначении агонистов ДА. Увеличение размеров пролактином во время беременности

возможно в результате воздействия двух факторов: прекращения приема агонистов ДА и стимуляции синтеза и секреции ПРЛ высокими концентрациями эстрогенов, продуцируемых плацентой. Риск увеличения размеров пролактиномы во время беременности зависит от: исходных размеров опухоли (при микропролактиномах риск низкий — 2,6%, при макропролактиномах — высокий и составляет 31%, в 8,5% случаев требуется хирургическое лечение) и предшествующего лечения (при проведении трансфеноидальной аденомэктомии и/или лучевой терапии риск снижается до 2,5%, при медикаментозном лечении риск составляет 31%, но может быть существенно снижен при применении агонистов ДА в течение года перед планируемым зачатием).

Определение концентрации ПРЛ во время беременности для оценки состояния пролактиномы не показано, поскольку в этот период наблюдается значительное физиологическое повышение гормона, которое не коррелирует с размерами аденомы. Проведение МРТ для оценки размеров аденомы возможно только после 12 недели беременности, поэтому у женщины с пролактиномой должны отслеживаться косвенные признаки продолженного роста опухоли в виде появления и прогрессирования головных болей и/или зрительных нарушений. При макроаденомах проведение периметрии на цвета рекомендуется 1 раз в 1-3 месяца в зависимости от размеров опухоли.

Применение агонистов ДА во время беременности оправдано только в случае продолженного роста аденомы, поскольку ПРЛ влияет на синтез сурфактанта и медикаментозная нормопролактинемия может спровоцировать развитие респираторного дистресс-синдрома у новорожденного. При отсутствии положительной динамики неврологической и нейроофтальмологической симптоматики на фоне консервативного лечения необходимо решение вопроса о хирургическом лечении, которое считается более безопасным во второй половине беременности.

При изучении безопасности бромкриптина в клинических исследованиях, в которых участвовали в общей сложности 2 437 женщин (2 587 беременностей), было показано, что данный препарат не увеличивает риск развития самопроизвольного аборта, многоплодной беременности, врожденных аномалий или нарушения послеродового развития детей. К настоящему времени имеется мало данных о беременностях, индуцированных на фоне терапии хинаголидом. Несмотря на то, что до настоящего времени не выявлено неблагоприятного влияния препарата на течение беременности и родов, недостаточное количество данных о безопасности применения хинаголида с целью индукции беременности не позволяет считать его препаратом выбора для лечения бесплодия, обусловленного гиперпролактинемией. Многие авторы рекомендуют применение механических методов контрацепции на фоне приема хинаголида и отмену препарата в случае наступления беременности.

В настоящее время имеется недостаточное количество сведений о влиянии каберголина на плод. В ряде исследований на животных было обнаружено, что каберголин проникает через плаценту, но не оказывает тератогенного действия. В исследованиях на крысах показано, что каберголин в максимальной пероральной дозе не влияет на процесс родов, но вследствие своей способности снижать уровень ПРЛ резко уменьшает выработку молока, а в дозах 6 мг/кг/сутки и более вызывает замедление развития и гибель потомства. Наиболее крупное исследование по оценке репродуктивной безопасности каберголина включило 205 женщин (226 беременностей). В итоге 24 беременности закончились самопроизвольным абортom, 3 — искусственным абортom в связи с тяжелыми пороками развития плода (синдром Дауна, аномалия нижних конечностей с наличием пупочной хорды, гидроцефалия). У двух из 148 но-



ворожденных были выявлены пороки развития (мегалоуретер и скафоцефалия). Приведенная частота спонтанных аборт (11,6%) не отличается от таковой как в общей популяции, так и для беременностей, индуцированных бромокриптином. Полученные данные свидетельствуют о том, что каберголин не оказывает неблагоприятного влияния на исход возникших беременностей (как для плода, так и для самих женщин), хотя число изученных к данному времени беременностей не позволяет полностью исключить негативного влияния препарата. В связи с этим производители рекомендуют предохраняться от беременности в течение не менее 1 месяца после прекращения приема каберголина. В случае наступления беременности прием препарата необходимо прекратить.

Еще одной важной проблемой, встающей перед клиницистами в процессе лечения пролактином, является резистентность к агонистам ДА. Указанное состояние может быть обусловлено: снижением аффинности и количества D2-рецепторов, изменением соотношения изоформ D2-рецепторов в виде снижения соотношения D2S/D2L ниже 1, отсутствие продукции фактора роста нервов (NGF), обеспечивающего аутокринную регуляцию пролиферации и дифференцировки лактотрофов гипофиза. Резистентность к бромокриптину наблюдается в 24% случаев и к каберголину — в 11% случаев. Было показано, что в 80-85% случаев пролактиномы, резистентные к бромокриптину и квинголиду, являются чувствительными к каберголину. Это объясняется более высокой аффинностью каберголина к сайтам связывания ДА и более медленной элиминацией из гипофиза. Однако такие пациенты требуют назначения более высоких доз каберголина по сравнению с больными, имеющими нормальную чувствительность к бромокриптину: 1,5 и 0,5 мг/неделю соответственно. Описаны варианты изолированной резистентности к агонистам ДА, например, в виде отсутствия уменьшения размеров пролактиномы на фоне снижения уровня ПРЛ. Резистентность в виде отсутствия нормализации уровня ПРЛ ожидается у 25-50% больных, получающих бромокриптин и у 5-18% больных, получающих каберголин. Резистентность в виде отсутствия уменьшения размеров аденомы на 50% от исходного ожидается у 33% больных, получающих бромокриптин и у 5-10% больных, получающих каберголин. Описаны случаи больных с пролактиномами, которые сначала положительно отвечали на терапию агонистами ДА, а затем приобрели резистентность к ним. Описаны случаи развития поздней резистентности через 5 лет эффективного приема бромокриптина. Развитие поздней резистентности возможно в случае малигнизации аденомы.

Тактика ведения пациентов с резистентностью к агонистам ДА включает: назначение альтернативного агониста ДА (наименьшее число наблюдений резистентности к каберголину), увеличение дозы препарата (около 80-90% пациентов быстро реагируют на повышение дозы агонистов ДА, у 5% пациентов наблюдается постепенное снижение уровня ПРЛ в ответ на каждое повышение дозы), хирургическое, лучевое, экспериментальное лечение. Экспериментальное лечение пролактином включает: 1) применение молекул SOM230, способных к связыванию с SSTR1, -3, и -5, причем в 40 раз сильнее связывается с SSTR5, использование молекул-химер, способных селективно соединяться с SSTR2 и D2-рецепторами, применение молекул-химер BIM 23A387, способных снижать уровень ПРЛ в смешанных ПРЛ- и СТГ-секретирующих аденомах; 2) использование селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM) (tamoxifen и raloxifene), что вызывает ингибирование секреции ПРЛ и клеточной пролиферации, применение антагонистов эстрогеновых рецепторов (Fulvestrant) и ингибиторов ароматазы, оказывающих антипролиферативный эффект и снижающих продукцию ПРЛ; 3) применение антагонистов рецепторов ПРЛ;

4) использование возможностей генной терапии при макроаденомах с агрессивным ростом, рецидивирующим течением (доставка с помощью вирусов в аденоматозные клетки генов различных ферментов, индуцирующих клеточную гибель); 5) применение рекомбинантного фактора роста нервов (NGF) обеспечивающего аутокринную регуляцию пролиферации и дифференцировки лактотрофов гипофиза.

Основные принципы хирургического и лучевого лечения пролактином

До середины 80-х годов прошлого столетия, пока не была доказана эффективность бромокриптина в терапии пролактином, хирургическая резекция была предпочтительным способом лечения. В настоящее время в подавляющем большинстве случаев предпочтение отдается медикаментозной терапии, а хирургическое лечение применяется по специальным показаниям. Показанием для хирургического лечения пролактином являются: 1) апоплексия гипофиза с тяжелой степенью выраженности зрительных нарушений; 2) отсутствие эффекта от медикаментозной терапии (на фоне приема адекватных доз дофаминомиметиков) в виде недостаточного снижения уровня ПРЛ для восстановления функции гонад или продолжающегося роста опухоли, несмотря на достаточное снижение уровня ПРЛ; 3) абсолютная непереносимость дофаминомиметиков; 4) продолжающийся рост опухоли во время беременности, сопровождающийся клинической симптоматикой, резистентный к возобновлению приема дофаминомиметиков.

Апоплексия гипофиза — потенциально опасный для жизни клинический синдром, вызванный инфарктом или кровоизлиянием в аденому гипофиза, сопровождающийся зрительными расстройствами, интенсивной головной болью, потерей сознания, сосудистым коллапсом и острой гипофизарной недостаточностью. Появление выраженных, прогрессирующих расстройств зрения требует проведения неотложного хирургического вмешательства. Однако пациенты со стабильным зрительным дефицитом могут лечиться консервативно агонистами ДА (под тщательным контролем офтальмолога) с последующим полным восстановлением зрительных функций, тем более что хирургическое вмешательство не гарантирует излечения пролактином. Другие показания для хирургического лечения включают неэффективность медикаментозной терапии, в виде неадекватного снижения уровня ПРЛ в ответ на высокие дозы агонистов ДА, или продолжающийся рост опухоли, несмотря на достаточное снижение ПРЛ. Наконец, хирургическое лечение может потребоваться у беременных женщин с продолженным ростом пролактином, сопровождающимся нейроофтальмологическими нарушениями резистентными к бромокриптину.

При выборе хирургического лечения микропролактином общепризнанным является трансфеноидальный доступ, который также используется в подавляющем большинстве случаев макропролактином. Краниотомия используется в редких случаях, когда удаление опухоли трансфеноидальным доступом не представляется возможным. Это случаи с большими опухолями, имеющими супраселлярное, параселлярное, нетипичное интракраниальное распространение в лобную или височную доли. В последние годы появился положительный опыт применения разновидностей трансфеноидального подхода в случаях инвазии в кавернозный синус и в параселлярную зону, что стало альтернативой транскраниальному доступу. Гигантские пролактиномы с инвазивным ростом не могут быть полностью вылечены хирургическим путем (независимо от нейрохирургического оборудования и опыта нейрохирурга), поэтому если и решается вопрос о проведении хирургического лечения, то только с целью уменьшения объема опухоли и связанных с ним масс-эффектов.



Результаты хирургического лечения зависят от многих факторов: нейрохирургического оборудования, опыта нейрохирурга, предшествующего лечения агонистами ДА, которые усложняют процесс удаления аденомы, вызывая фиброзные изменения в аденоме, что признается не всеми исследователями, размеров опухоли (при микроаденомах ремиссия достигается по данным разных авторов от 38 до 100% случаев, при макроаденомах — от 6,7 до 80%, у пациентов с гигантскими аденомами, инвазией в кавернозный синус и в твердую мозговую оболочку вероятность ремиссии равна нулю), исходного уровня ПРЛ (уровень ПРЛ более 200 нг/мл является фактором риска низкой эффективности хирургического лечения, независимо от размеров аденомы), морфо-функциональных свойств опухоли (низкая плотность грануляции клеток аденомы рассматривается как фактор риска рецидива после оперативного вмешательства).

Главным предиктором ремиссии пролактином после хирургического лечения является низкий уровень ПРЛ (ниже 5-10 нг/мл) в первые сутки после аденомэктомии, что более значимо, чем уровень ПРЛ до операции. После удаления микропролактиномы содержание ПРЛ нормализуется в течение 24 часов у 80-90% больных, при этом вероятность рецидива составляет в среднем 17-18%. После оперативного вмешательства по поводу макропролактиномы концентрация ПРЛ снижается у 23-33% пациентов, частота рецидивов достигает 23-80%. Восстановление функции гонад наблюдается после достижения нормопролактинемии или при сохранении незначительной гиперпролактинемии (последние составляют группу риска по рецидиву болезни). У пациентов с макроаденомами гипопитуитаризм еще до оперативного лечения может наблюдаться изолированный гипопитуитаризм, который после оперативного лечения в 30% случаев может усугубиться, а в трети случаев функция гипофиза может восстановиться. У пациентов без гипопитуитаризма только в 78% случаев после операции сохраняется нормальная функция гипофиза. Пангипопитуитаризм после оперативного лечения не подвергается обратному развитию. Зрительные нарушения могут подвергнуться обратному развитию у 74% больных с макроаденомами.

Рецидивом считается повышение уровня ПРЛ в любой точке наблюдения у пациентов с хирургической ремиссией. В некоторых случаях асимптоматическая гиперпролактинемия после аденомэктомии расценивается как ремиссия, поскольку со временем она может разрешиться. Рецидив гиперпролактинемии, сопровождающийся клиническими проявлениями в виде репродуктивных нарушений, требует назначения медикаментозной терапии. Повторные трансфеноидальные вмешательства после неэффективного оперативного или лучевого лечения дают положительный результат менее чем в 50% случаев. Осложнения хирургического лечения микропролактином включают: смерть (0,6%), потерю зрения (0,1%), глазодвигательные нарушения (0,1%), инфаркт, инсульт (0,2%), асептический менингит (0,1%), ликворею (1,9%), дефицит гормона роста (30%). Осложнения хирургического лечения макропролактином включают: смерть (0,9%), потерю зрения (1,5%), глазодвигательные нарушения (0,6%), инфаркт, инсульт (0,6%), асептический менингит (0,5%), ликворею (3,3%), сахарный диабет (3,3%), гипопитуитаризм, который как результат масс-эффекта до оперативного лечения встречается у 50% больных.

Доступность и высокая эффективность медикаментозного и хирургического лечения пролактином отодвинули на второй план применение радиотерапии. Лучевая терапия пролактином в настоящее время рассматривается как дополнительный метод и назначается либо при отсутствии эффекта от других способов лечения, либо при невозможности их применения (наличие противопоказаний или отказ больного). В некоторых

случаях лучевое лечение применяется после аденомэктомии для профилактики рецидива роста аденомы. Необходимо отметить, что в течение периода, предшествующего достижению желаемого эффекта от лучевого лечения, пациенты должны принимать дофаминомиметики.

Выделяют две главные цели назначения лучевой терапии при пролактиномах — это нормализация уровня ПРЛ и прекращение роста опухоли и предотвращение прогрессирования масс-эффектов. Однако после радиотерапии возможно развитие персистирующей гиперпролактинемии, не связанной с гиперпродукцией ПРЛ остаточной опухолевой тканью, а являющейся следствием самого лучевого воздействия. Указанное явление значительно затрудняет оценку эффективности лучевого лечения.

Осложнения лучевого лечения включают: постлучевую гиперпролактинемию (после теле-гамма-терапии развивается у 52%, после протонотерапии — у 23% больных), опухоли ЦНС, височную эпилепсию, поражение зрительных нервов, развитие синдрома пустого турецкого седла, гипопитуитаризм, постлучевую энцефалопатию, цереброваскулярные поражения (риск инсульта после теле-гамма-терапии возрастает в 4 раза).

Поскольку положительные эффекты после теле-гамма-терапии и протонотерапии в виде нормопролактинемии наблюдаются в 40-50% случаев, развиваются крайне медленно (до достижения полного эффекта проходит от 12-18 месяцев до 10-15 лет), а также из-за высокого риска постлучевых осложнений возникающих в результате облучения гипоталамо-гипофизарной области, стандартная лучевая терапия пролактином применяется в исключительных случаях.

В настоящее время для лучевого лечения аденом гипофиза применяется радиохирургия с использованием узкоколлимированного высокоэнергетического тормозного (фотонного) рентгеновского излучения медицинских линейных ускорителей (гамма-установки «Gamma-Knife» или линейного ускорителя «Novalis»). Преимуществом радиохирургии является возможность проведения высокоточного, мощного облучения за 1 сеанс, наличие минимального повреждения лежащих рядом структур, быстрота наступления эффекта (до 1-2 лет). Размер одного очага, облучение которого возможно на установке «Гамма-нож» составляет от 4 до 18 мм, на установке «Новалис» — от 4 до 22 мм. Минимальное допустимое расстояние до перекреста зрительных нервов, при котором возможно проведение радиохирургии без риска лучевого повреждения хиазмы, составляет 2-3 мм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей, М.: 2007. 56 с.
2. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.
3. Banerjee A., Banerjee A., Wynne K., Tan T., [et al.] High dose cabergoline therapy for a resistant macroprolactinoma during pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68(1): 17-21.
4. Colao A., Barcena D.G. [et al.] Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68(1): 66-71.
5. Gillam M.P., Molitch M.E. [et al.] Advances in the Treatment of Prolactinomas. Endocrine Reviews, August 2006; 27 (5): 485-534.;