

Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного Эндокринологического общества

Shlomo Melmed¹, Felipe F. Casanueva², Andrew R. Hoffman³, David L. Kleinberg⁴, Victor M. Montori⁵, Janet A. Schlechte⁶, and John A. H. Wass⁷

¹Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, USA (Лос Анджелес, США)

²University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain (Сантьяго-де Компостела, Испания)

³VA Palo Alto Health Care System, Palo Alto, USA (Пало Альто, США)

⁴New York University School of Medicine, New York, USA (Нью-Йорк, США)

⁵Mayo Clinic Rochester, Rochester, USA (Рочестер, США)

⁶University of Iowa, Iowa City, USA (Айова-сити, США)

⁷Churchill Hospital, Headington, Oxford, United Kingdom (Оксфорд, Великобритания)

Резюме.

Цель: Создать клинические рекомендации по диагностике и лечению гиперпролактинемии.

Участники: В состав Рабочей группы входили эксперты, назначенные Эндокринологическим обществом, специалист по методологии и писатель медицинских текстов.

Доказательность: Настоящие Клинические рекомендации основаны на принципах доказательной медицины и были разработаны с использованием системы классификации рекомендаций, разработок и оценок (GRADE), позволяющей оценить силу рекомендаций и качество используемых доказательств.

Процесс достижения консенсуса: Одно собрание Рабочей группы, несколько телефонных конференций и контакты между специалистами и экспертами по электронной почте позволили достичь консенсуса. Предварительные варианты данных Клинических рекомендаций были рецензированы комитетами и членами международного Эндокринологического общества (The Endocrine Society), Европейского эндокринологического общества (The European Society of Endocrinology) и Общества по исследованию гипофиза (The Pituitary Society).

Выводы: Представлены Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с повышенным уровнем пролактина. В этом труде использован доказательный подход к оценке этиологии гиперпролактинемии, лечению лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии, а также пролактином у беременных и небеременных женщин. Рассмотрены вопросы выбора лекарственных средств для лечения пролактином, показаний к их использованию и побочных эффектов.

(*J Clin Endocrinol Metab* 96: 273–288, 2011)

Методы разработки доказательных клинических рекомендаций

Подкомитет по разработке клинических руководств Эндокринологического общества определил вопросы диагностики и лечения гиперпролактинемии как приоритетную клиническую проблему, требующую создания клинических рекомендаций и назначил Рабочую группу для разработки такого руководства и формулировки рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. Рабочая группа придержива-

лась подхода, рекомендованного международной экспертной группой по разработке и практической реализации клинических руководств на основе системы классификации рекомендаций, разработок и оценок (GRADE) [1]. Детальное описание этой системы было представлено в ряде публикаций [2]. Для выработки своих рекомендаций Рабочая группа использовала наиболее убедительные научные доказательства, доступные экспертам.

Силу рекомендаций и качество доказательств Рабочая группа классифицировала с помощью

Разрешенный перевод всего избранного содержания из 'Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline.' Melmed, S. et al, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, ссылка: <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/96/2/273>. Авторские права принадлежат The Endocrine Society 2011. Все права защищены.

Идеи и мнения, выраженные в журнале *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, в данной переведенной статье не обязательно отражают таковые The Endocrine Society или Издательства. Упоминание какого-либо продукта, услуги или лечения в данной публикации или любой рекламы в данной публикации не должно быть истолковано как одобрение упомянутых продуктов/услуг. The Endocrine Society не несет ответственность за любой вред, причиненный людям или их собственности, вследствие или связанный с любым использованием материала данной публикации, или вследствие любых ошибок и опечаток в данном переводе, который не был осуществлен The Endocrine Society.

согласованных графических и лингвистических символов. Так, настоятельные рекомендации выражались фразой: «Мы рекомендуем ...» и цифрой «1», предложения и советы выражались фразой «Мы предлагаем...» и цифрой 2. Значок означает степень качества доказательств, следовательно, комбинация ⊕○○○ означает очень низкое качество доказательств; комбинация ⊕⊕○○ — низкое качество доказательств; комбинация ⊕⊕⊕○ — среднее качество и комбинация ⊕⊕⊕⊕ — высокое качество доказательств.

Эксперты Рабочей группы убеждены, что эффективность медицинской помощи, оказанной в соответствии с нашими настоятельными («сильными») рекомендациями, будет в среднем выше, чем без соблюдения этих рекомендаций. «Слабые» рекомендации (предложения, советы) требуют более тщательной оценки индивидуальных особенностей пациента, его предпочтений и результатов обследования, на основании чего лечащий врач сам должен выработать оптимальную тактику ведения больного.

В тексте руководства каждую рекомендацию сопровождают значок ее силы и описание качества доказательств; в некоторых разделах имеются также *ремарки*, в которых автор дополнительно рекомендует те или иные лечебно-диагностические мероприятия, основываясь на лучших имеющихся доказательствах, применимых к данной типичной клинической ситуации. Иногда доказательства основаны на несистематизированном опыте самого автора его предпочтениях: в таком случае данные ремарки следует рассматривать как предложения.

Введение и обзор естественного течения заболевания

Пролактин синтезируется лактотрофными клетками аденогипофиза и секретируется в кровь. Секреция пролактина постоянно тормозится гипоталамическим дофамином, поступающим в воротную венозную систему гипофиза и связывающимся с дофаминовыми рецепторами 2 типа (D2-рецепторами) на клетках лактотрофов [3]. Синтез и секреция пролактина усиливаются под действием эстрогенов, тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ), эпидермального фактора роста и антагонистов рецепторов к дофамину. Пролактин был впервые выделен в 1970 г., благодаря разработке метода радиоиммунного анализа (РИА) [4, 5], что позволило выделить гиперпролактинемия как самостоятельное заболевание и отличить пролактин-секретирующие опухоли от нефункционирующих аденом [6]. Пролактин индуцирует и поддерживает лактацию после родов. Не связанная с родами гиперпролактинемия вызывается лактотрофными аденомами гипофиза (пролактиномами), которые составляют почти 40% всех опухолей гипофиза.

Гиперпролактинемия может также быть следствием фармакологического прерывания гипоталамо-гипофизарных дофаминэргических путей или иметь идиопатическое происхождение. Независимо от этиологии гиперпролактинемия может сопрово-

ждаться гипогонадизмом, бесплодием, галактореей или протекать бессимптомно [7–9]. Потеря костной ткани при гиперпролактинемии происходит вторично из-за опосредованного этим состоянием снижения секреции половых гормонов. У женщин с гиперпролактинемией плотность костной ткани в позвоночнике снижается на 25% [10] и не всегда восстанавливается после нормализации уровня пролактина.

По данным аутопсий, скрытые клинически бессимптомные аденомы гипофиза встречаются у порядка 12% людей [11]. Опубликованные данные по частоте симптоматических пролактином варьируют от 6–10 до 50 случаев на 100 000 населения [12, 13]. При анализе 1607 пациентов, получавших лечение по поводу гиперпролактинемии, расчетная средняя распространенность ее у мужчин составила приблизительно 10 на 100 000, у женщин 30 на 100 000, с пиком распространенности у женщин в возрасте 25–34 лет [14]. Вместе с тем, реальная распространенность учтенных гиперпролактинемий была 20 на 100 000 среди мужчин и 90 на 100 000 среди женщин.

Среди женщин в возрасте 25–34 лет регистрируемая заболеваемость гиперпролактинемией составляет 23,9 случаев на 100 000 человек в год. Пролактиномы могут изредка проявляться в детском или подростковом возрасте. У девочек это чаще всего выражается в нарушении менструальной функции и галакторее, у мальчиков — в виде задержки полового развития и гипогонадизма. Принципы лечения те же, что и у взрослых.

Диагностика гиперпролактинемии проста и основана на определении пролактина в сыворотке крови. Соответственно, для лечения этого относительно редкого эндокринного заболевания необходим экономически взвешенный подход, основанный на принципах доказательной медицины.

1.0. Диагностика гиперпролактинемии

Рекомендация

1.1. Для установления диагноза гиперпролактинемии мы рекомендуем однократное определение пролактина в сыворотке крови; уровень пролактина выше нормы подтверждает диагноз при условии, что венопункция произведена без излишнего стресса для пациента. Мы не рекомендуем динамическое тестирование секреции пролактина для диагностики гиперпролактинемии (1; ⊕⊕⊕⊕).

1.1. Доказательства

Определение пролактина сыворотки производится с помощью метода, который дает точные результаты, и их оценка обычно не представляет трудностей в клинических условиях.

Нормальные значения пролактина у женщин выше, чем у мужчин, и в целом не должны превышать 25 мкг/л. При использовании стандарта Всемирной организации здравоохранения 84/500, 1 мкг/л эквивалентен 21,2 мМЕ/л [15, 16]. Динамическое тестирование секреции пролактина с использова-

нием ТРГ, L-дофа, номифензина и домперидона не имеет диагностических преимуществ перед однократным определением пролактина в сыворотке крови [15, 16].

Уровень пролактина выше 500 мкг/л указывает на наличие макропролактиномы [17]. Несмотря на то, что уровень пролактина выше 250 мкг/л обычно характерен для пролактиномы, некоторые лекарственные препараты, такие, как рисперидон и метоклопрамид, могут вызвать увеличение пролактина выше 200 мкг/л без наличия аденомы гипофиза [18].

Даже минимальное повышение уровня пролактина может соответствовать наличию пролактиномы, однако, в первую очередь стоит подумать об опухоли, не продуцирующей пролактин. В то же время, наличие микропролактиномы может быть ассоциировано со значительным повышением уровня пролактина в крови.

1.1. Ремарки

Первоначальное определение пролактина сыворотки должно проводиться без чрезмерного стресса при венопункции и может выполняться в любое время суток. Обычно однократного определения достаточно для постановки диагноза гиперпролактинемии, однако, при наличии сомнений анализ можно повторить в другой день с 15–20 минутным интервалом для исключения пульсаторных колебаний пролактина [15, 16].

Рекомендация

1.2. У пациентов с бессимптомной гиперпролактинемией мы предлагаем определять макропролактин (2; ⊕⊕○○).

1.2. Доказательства

Несмотря на то, что около 85% циркулирующего пролактина представлено в виде мономера (23,5 кД), сыворотка также содержит ковалентно связанный димер, «большой пролактин», и еще большую по размерам полимерную форму, «большой-большой пролактин». Термин макропролактинемия означает ситуацию, при которой циркулирующий пролактин представлен преимущественно в виде этих крупных молекул. Антипролактиновые антитела также могут встречаться при макропролактинемии [19]. Большие формы пролактина (макропролактин) обладают меньшей биологической активностью, поэтому заподозрить макропролактинемия можно при отсутствии типичных проявлений гиперпролактинемии [20, 21]. Многие коммерческие реактивы не определяют макропролактин. Недорогим методом выявления макропролактина в сыворотке является метод преципитации с полиэтиленгликолем. Ретроспективный анализ пациентов с гиперпролактинемией обнаружил, что примерно 40% из них имеют макропролактинемия [22, 23]. Симптоматика гиперпролактинемии присутствует у относительно небольшой части больных макропролактинемией, при этом галак-

тория наблюдается у 20% больных, аменорея — у 45%, аденома гипофиза — у 20% [22]. Поскольку макропролактинемия является частой причиной гиперпролактинемии, рутинный скрининг на макропролактин позволяет избежать ненужных диагностических мероприятий и лечения [24]. Поскольку достоверно отличить гиперпролактинемия от макропролактинемии по клиническим признакам невозможно, мы предлагаем проводить скрининг на макропролактин во всех случаях бессимптомной гиперпролактинемии.

Рекомендация

1.3. Когда имеется несоответствие между большими размерами опухоли гипофиза и небольшим повышением уровня пролактина, мы рекомендуем производить серийное разведение образцов, чтобы элиминировать артефакты, которые могут встречаться при использовании некоторых иммунорадиометрических тест-систем и давать ложно заниженные значения уровней пролактина («hook-эффект» или «эффект ловушки») (1; ⊕⊕⊕⊕).

1.3. Доказательства

При пролактиномах уровень пролактина в сыворотке крови обычно соответствует размеру опухоли, и у большинства пациентов с содержанием пролактина более 250 мкг/л высока вероятность наличия пролактиномы. Макропролактинемия диаметром более 10 мм обычно сопровождается повышением уровня пролактина более 250 мкг/л. Связь между уровнем пролактина и размерами опухоли не всегда линейна [15, 16]. Одна из возможных тому причин кроется в «эффекте ловушки» — лабораторном артефакте, который может наблюдаться при высокой концентрации пролактина, когда происходит насыщение антител в двустороннем иммунорадиометрическом исследовании.

Вторичные (сигнальные) антитела связываются непосредственно с избыточным пролактином, остающимся в растворе и, таким образом, становятся менее доступными для пролактина, уже связанного с первичными (сопряженными) антителами. В результате на выходе получаются ложно низкие значения пролактина. Мы рекомендуем в случаях, когда концентрация пролактина значительно ниже ожидаемой, повторить анализ с сывороткой разведенной 1:100 для исключения потенциального «эффекта ловушки», или после связывания с первичными антителами провести вымывание избыточного несвязанного пролактина перед добавлением вторичных антител. Умеренное повышение пролактина может наблюдаться у пациентов с большими нефункционирующими аденомами из-за снижения уровня дофамина, который ингибирует секрецию пролактина нормальными лактотрофами вследствие дисфункции гипофизарной ножки.

В случае, когда уровень пролактина у пациента с макроаденомой не такой высокий, как можно было ожидать, также необходимо повторить определение пролактина после разведения сыворотки

Таблица 1

Причины гиперпролактинемии
Физиологические
Половой акт
Физическая нагрузка
Лактация
Беременность
Сон
Стресс
Патологические
<i>Повреждение гипоталамо-гипофизарной ножки</i>
Гранулемы
Инфильтрация
Облучение
Киста кармана Ратке
Травма: пересечение гипофизарной ножки, хирургические вмешательства на супраселлярной области
Опухоли: краниофарингиома, герминома, метастазы в гипоталамус, менингиома, супраселлярный рост опухолей гипофиза
<i>Патология гипофиза</i>
Акромегалия
Идиопатическая гиперпролактинемия
Лимфоцитарный гипофизит или параселлярные опухоли
Макроаденома (с компрессией хиазмы)
Макропролактинемия
Плюригормональная аденома
Пролактинома
Операции на гипофизе
Травма гипофиза
<i>Системные расстройства</i>
Грудная клетка – нейрогенная травма грудной клетки, оперативные вмешательства, herpes zoster
Хроническая почечная недостаточность
Цирроз печени
Облучение головы
Эпилептические припадки
Поликистоз яичников
Ложная беременность
<i>Лекарственные причины</i>
Анестетики
Противосудорожные
Антидепрессанты
Антигистаминные (H2)
Антигипертензивные
Холинергические агонисты
Лекарственно-индуцированная гиперсекреция
Стимуляторы высвобождения катехоламинов
Блокаторы дофаминовых рецепторов
Ингибиторы синтеза дофамина
Эстрогены: оральные контрацептивы; отмена оральных контрацептивов
Нейролептики/антиспихотики
Нейропептиды
Опиаты и антагонисты опиатов

Адаптировано из Melmed and Kleinberg [28].

систем, а также использование альтернативных референсных лабораторий [27].

2.0. Причины гиперпролактинемии

Рекомендация

2.1. Мы рекомендуем у пациентов с симптоматической нефизиологической гиперпролактинемией исключать медикаментозные причины повышения пролактина, наличие почечной недостаточности, гипотиреоза, параселлярных опухолей (1; ⊕⊕⊕⊕).

2.1. Доказательства

Рост уровня пролактина могут вызывать разнообразные физиологические состояния, такие, как беременность, кормление грудью, стресс, физическая нагрузка, сон, прием ряда медикаментов (Таблица 1) [28]. У пациентов с почечной недостаточностью также может наблюдаться умеренная гиперпролактинемия, вызванная нарушением деградации пролактина в почках и расстройством центральной регуляции уровня пролактина [29, 30]. Гиперпролактинемия развивается у одной трети пациентов с заболеваниями почек из-за сниженного клиренса и усиленной продукции гормона [30, 31]. Проведение диализа не влияет на уровень пролактина в сыворотке, но после трансплантации почки концентрация пролактина нормализуется. Гиперпролактинемия может усугублять проявления гипогонадизма, характерные для хронических заболеваний почек, и применение бромкриптина может способствовать восстановлению менструальной функции. У некоторых пациентов, страдающих первичным гипотиреозом, наблюдается умеренная гиперпролактинемия [6, 32, 33]. Длительное течение заболевания без лечения или неадекватное лечение первичного гипотиреоза может вызвать гиперплазию гипофиза, имитирующую опухоль. Гиперпролактинемия и увеличение гипофиза вследствие нарушения функции щитовидной железы могут быть обратимыми при назначении L-тироксина [34, 35], что может также снизить стимуляцию лактотрофов ТРГ. Поскольку секреция пролактина тонически ингибируется дофамином гипоталамуса, деструкция или компрессия гипофизарной ножки опухолью гипофиза, не секретизирующей пролактин, или другим параселлярным образованием приводит к гиперпролактинемии.

У пациентов с большими нефункционирующими опухолями гипофиза, краниофарингиомами или гранулематозной инфильтрацией гипоталамуса может развиваться гиперпролактинемия вследствие компрессии гипофизарной ножки или повреждения дофаминергических нейронов. У 226 пациентов с гистологически верифицированными нефункционирующими макроаденомами гипофиза уровень пролактина выше 94 мкг/л надежно отличал их от нефункционирующих аденом [36]. Лечение агонистами дофамина снижает уровень пролактина и улучшает симптоматику у пациентов с компрессией гипофизарной ножки, но не явля-

1:100. Эта методика позволяет избежать «эффекта ловушки» и дифференцировать пролактиному от крупной нефункционирующей аденомы гипофиза. Мы рекомендуем исключать вышеописанный артефакт у пациентов, имеющих макроаденому гипофиза и нормальный или умеренно повышенный уровень пролактина [25, 26]. Помочь в решении данной проблемы может внедрение новых тест-

ется методом лечения нефункционирующих аденном гипофиза.

Менее чем у 10% пациентов с идиопатической гиперпролактинемией впоследствии обнаруживаются микроаденомы, но они редко прогрессируют до размеров макроаденом [37]. Спонтанная нормализация уровня пролактина встречается примерно у 30% пациентов с идиопатической гиперпролактинемией [38]. У пациентов с гиперпролактинемией важно исключить наличие акромегалии [39], поскольку повышение пролактина наблюдается практически у 50% пациентов с соматотропин-секретирующими опухолями [6].

3.0. Лечение лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии

Рекомендация

3.1. У пациентов с подозрением на лекарственно-индуцированную гиперпролактинемию и наличием симптомов гиперпролактинемии мы предлагаем отменить подозрительное лекарство на 3 дня или заменить его альтернативным препаратом с последующим определением уровня пролактина в сыворотке крови (2; ⊕⊕○○). Отмена или замена антипсихотических препаратов должна производиться только после консультации с психиатром. Если препарат нельзя отменить и появление гиперпролактинемии не совпадает с началом применения лекарственного средства, мы рекомендуем проведение магнитно-резонансную томографии (МРТ) для дифференциальной диагностики между лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией и симптоматической гиперпролактинемией вследствие объемного образования гипофиза или гипоталамуса (1; ⊕⊕○○).

3.1. Доказательства

Наиболее частой причиной неопухоловой гиперпролактинемии является применение лекарственных препаратов. Чаще всего гиперпролактинемию вызывают нейролептики/антипсихотические препараты (Таблица 1). Среди пациентов, принимающих типичные антипсихотики (фенотиазиды или бутирофеноны), у 40–90% наблюдается гиперпролактинемия, при лечении рисперидоном — у 50–100% [18, 40]. При лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии уровень пролактина после приема лекарственного препарата растет медленно, и, как правило, возвращается к нормальным цифрам в течение 3 суток после отмены препарата [41, 42]. Хотя у многих пациентов лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия протекает бессимптомно, все же у некоторых женщин она может сопровождаться галактореей и аменореей, а у мужчин проявляться снижением либидо и эректильной дисфункцией [43–45]. Имеются также сообщения о повышенном риске потери массы костной ткани при гиперпролактинемии, индуцированной антипсихотическими средствами [46, 47].

Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия обычно сопровождается уровнем пролактина

в пределах 25–100 мкг/л, однако, метоклопрамид, рисперидон и фенотиазины способны повышать уровень пролактина до 200 мкг/л [45, 48]. Причиной тому является антидофаминовый эффект этих медикаментов. При некоторых вариантах строения гена дофаминовых D2 рецепторов гиперпролактинемический эффект указанных препаратов может еще больше усиливаться [40]. В группе из 106 пациентов, получавших антипсихотики, гиперпролактинемия наблюдалась у 81, 35, 29 и 38% человек, принимавших рисперидон, оланзапин, zipразидон и типичные антипсихотики, соответственно [49]. Верапамил вызывает гиперпролактинемию у 8,5% пациентов [50], преимущественно за счет блокирования гипоталамического дофамина. Опиаты и кокаин, воздействуя на μ-рецепторы [51–53], приводят к легкой гиперпролактинемии [54]. Роль эстрогенов в инициации гиперпролактинемии вызывает противоречивые мнения [50]. От 12 до 30% женщин, принимающих оральные контрацептивы, содержащие высокие дозы эстрогенов, могут иметь небольшое увеличение уровня пролактина, но этот факт редко служит основанием для назначения терапии [55].

3.1. Оценки и предпочтения

Пациенты с лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией должны обсудить изменение лекарственной терапии вместе со своим лечащим врачом. Необходимо рассмотреть возможность альтернативного лечения, например, назначение антипсихотических препаратов с меньшей антидофаминовой активностью [56, 57] или арипипразола, атипичного антипсихотика, являющегося одновременно дофаминовым агонистом и антагонистом [58], что может снизить уровень пролактина и уменьшить связанные с гиперпролактинемией побочные эффекты [59]. При подборе терапии следует соотносить положительное влияние препаратов, побочные эффекты и потенциальные неблагоприятные исходы длительной гиперпролактинемии.

Рекомендация

3.2. Мы предлагаем не назначать специального лечения пациентам с бессимптомной лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией (2; ⊕⊕○○). При длительно существующем гипогонадизме или остеопорозе, связанном с лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией, мы предлагаем назначать препараты эстрогенов или тестостерона (2; ⊕⊕○○).

3.2. Доказательства

По мнению ряда авторов, лицам с бессимптомной лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией специального лечения не требуется. Если лекарство нельзя отменить или заменить, а у пациента имеются симптомы гипогонадизма или потери костной массы, необходимо рассмотреть возможность назначения препаратов эстрогенов или тестостерона [60].

Рекомендация

3.3. В качестве первого этапа помощи при лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии мы предлагаем отменить лекарственный препарат, если это клинически возможно. В противном случае, следует заменить препарат на аналогичный, но не вызывающий гиперпролактинемии. При невозможности перевода на другое лекарственное средство мы советуем рассмотреть целесообразность назначения агонистов дофамина после консультации с лечащим врачом пациента (2; ⊕⊕○○).

3.3. Доказательства

Вопрос о необходимости лечения агонистами дофамина пациентов с гиперпролактинемией, вызванной приемом нейролептиков, остается спорным. Данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что при терапии препаратами агонистов дофамина нормализация уровня пролактина достигается только у менее 75% пациентов, но может приводить к обострению психического заболевания [61–64].

3.3. Оценки и предпочтения

Не рекомендуя применение агонистов дофамина при гиперпролактинемии, вызванной приемом лекарственных препаратов, которые невозможно отменить или заменить, мы основываем свое мнение на низкой ценности профилактики неблагоприятных последствий гиперпролактинемии, низкой ценности отказа от потенциальных положительных эффектов агонистов дофамина и высоком значении риска нежелательных эффектов такого лечения, включая обострение психотического состояния.

4.0. Лечение пролактиномы**Рекомендация**

4.1. Мы рекомендуем проводить терапию агонистами дофамина для снижения уровня пролактина, уменьшения размеров опухоли, восстановления функции гонад у пациентов с симптоматическими пролактин-секретирующими микроаденомами или макроаденомами (1; ⊕⊕⊕⊕). Мы рекомендуем при выборе препарата агонистов дофамина отдавать предпочтение каберголину, потому что он более эффективен в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли гипофиза (1; ⊕⊕⊕⊕).

4.1. Доказательства

По поручению Международного Эндокринологического общества был подготовлен систематический обзор литературы с целью оценки терапевтических эффектов агонистов дофамина у пациентов с гиперпролактинемией (Wang, A., R. mullan, M. Lane, C. Prasad, N. Mwirigi, M. Fernandez, A. Bagatto, A. Hazem, F. Coto-Iglsias, J. Carey, M. Kovalaske, P. Erwin, G. Ghandhi, M.H. Murad, and V.M. Montori, неопубликованные данные). В этом обзоре убедительно продемонстрированы преимущества в отношении основных клинических исходов, а также

суррогатных критериев (медиана; диапазон) в виде уменьшения размеров опухоли (62%; 20–100%), коррекции дефектов полей зрения (67%; 33–100%), восстановления менструального цикла (78%; 40–100%) и фертильности (53%; 10–100%), улучшения сексуальной функции (67%; 6–100%), прекращения галактореи (86%; 33–100%) и нормализации уровня пролактина (68%; 40–100%).

Приведенные доказательства в основном были получены из обсервационных исследований, которые в большей своей части не были контролируемыми. Несколько небольших сравнительных исследований характеризовались неточной оценкой эффективности и коротким периодом наблюдения. Вместе с тем, несмотря на то, что дизайн данных работ подвержен потенциальным ошибкам, неоспоримая терапевтическая эффективность агонистов дофамина, установленная дозозависимость (большие дозы чаще более эффективны), схожесть механизма действия с биологическими процессами, временная зависимость между лечением и эффектом, сопоставимость исследований, условий и методов, а также наличие класс-эффектов препаратов [66], поддержали уверенность авторов обзора в эффективности агонистов дофамина при лечении пациентов с гиперпролактинемией.

Пролактиномы проявляются галактореей, сексуальной дисфункцией [6] и уменьшением костной плотности, при снижении уровня половых стероидов [67–70]. При наличии пролактиномы содержание пролактина сыворотки обычно изменяется параллельно размеру опухоли. Между тем, пролактинома может быть ассоциирована с любым уровнем пролактина. Обычно уровень пролактина у пациентов с макроаденомами выше, чем у пациентов с микроаденомами. Из 46 мужчин с пролактиномами пролактин сыворотки был повышен в среднем до 99 мкг/л (диапазон 16–385 мкг/л) у 12 пациентов с микроаденомами против 1415 мкг/л (диапазон 387–67900 мкг/л) у 34 пациентов с макроаденомами [71].

Из 271 женщины с гиперпролактинемией, наблюдавшихся в течение 29 лет, 240 принимали агонисты дофамина (включая бромокриптин, каберголин и хинаголид). Нормализация уровня пролактина наблюдалась в 71% случаев и в 80% произошла полная или частичная регрессия опухоли [72]. Из 17 пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству вследствие непереносимости или резистентности к лекарственной терапии, у 53% достигнута стойкая нормализация уровня пролактина без медикаментозного лечения.

В плацебо контролируемом исследовании лечение каберголином (0,125–1,0 мг два раза в неделю) в течение 12–24 месяцев у пациентов с пролактин-секретирующими микроаденомами привело к нормализации уровня пролактина у 95% больных. У 82% женщин с аменореей на фоне терапии каберголином восстановился менструальный цикл [73]. В проспективном исследовании 26 пациентов с макропролактиномами, ранее не получавших лечение, после назначения ка-

берголина 0,25–2 мг ежедневно в течение 6 месяцев удалось добиться нормализации пролактина у 81% пациентов, а у 92% наблюдалась значительное уменьшение размеров опухоли [74]. В ретроспективном исследовании с участием 455 пациентов каберголин нормализовал уровень пролактина у 92% пациентов с идиопатической гиперпролактинемией или микропролактиномами, а также у 77% из 181 пациента с макроаденомами [75].

У 80% мужчин с микроаденомами или макроаденомами после лечения бромокриптином, каберголином и другими агонистами дофамина имела место нормализация уровня пролактина [71]. После 6 месяцев лечения каберголином в дозах 0,5–1,0 мг два раза в неделю у мужчин восстановились ночные эрекции [76], количество и подвижность сперматозоидов [77, 78].

В проспективном исследовании с эскалацией дозы с участием 150 пациентов (122 женщины и 28 мужчин), 93 из которых имели микроаденомы и 57 макроаденомы, пролактин нормализовался у 149 человек, независимо от размеров опухоли. В целом, контроль гиперпролактинемии требовал применение каберголина в дозах от 0,25 мг до 3 мг в неделю, тем не менее, иногда у пациентов было необходимо применение каберголина до 11 мг в неделю [79–82].

До конца не ясно, почему каберголин более эффективен, чем бромокриптин, хотя данный факт может быть объяснен тем, что каберголин имеет большее сродство к рецепторам дофамина. В виду того, что нежелательные эффекты при использовании каберголина встречаются реже, приверженность пациентов к данному препарату может быть выше [75]. Клинических исследований по прямому сравнению опухоль-редуцирующего эффекта различных агонистов дофамина не проводилось. Тем не менее результаты различных исследований [83] указывают на то, что бромокриптин у двух третей пациентов уменьшает размер опухоли гипофиза приблизительно на 50%, а каберголин на 90%.

4.1. Оценки и предпочтения

Рекомендуя каберголин, мы опираемся на низкую ценность вопроса стоимости проводимого лечения и высокую ценность удобства применения препарата пациентом и достижения коррекции гипогонадизма.

4.1. Ремарки

Наблюдение за пациентами, получающими терапию агонистами дофамина, должно включать: 1) периодическое определение уровня пролактина, первично через 1 месяц после начала лечения для коррекции дозы препарата с целью нормализации уровня пролактина и обратного развития гипогонадизма; 2) повторное проведение МРТ головного мозга через год (или через 3 месяца у пациентов с макропролактиномами при продолжении повышения уровня пролактина на фоне приема агонистов дофамина или при возникновении новых симпто-

мов, таких как галакторея, нарушение полей зрения, головные боли, появления других гормональных нарушений); 3) исследование полей зрения у пациентов с макроаденомами и риском сдавления хиазмы; 4) оценку и коррекцию сопутствующих заболеваний и осложнений, а именно потерю костной массы, обусловленную снижением уровня половых стероидов, персистирующую галакторею на фоне нормального уровня пролактина; нарушение секреции других гормонов гипофиза.

Рекомендация

4.2 Мы предлагаем не применять агонисты дофамина для лечения пациентов с микропролактиномами, не проявляющихся клинической симптоматикой (2; ⊕○○○). Мы предлагаем использовать агонисты дофамина или оральные контрацептивы у пациентов с аменореей, вызванной наличием микроаденомы (2; ⊕○○○).

4.2. Доказательства

Микроаденомы редко растут [38]. При лечении женщин пременопаузального периода с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, не планирующим беременность, вместо агонистов дофамина возможно применение оральных контрацептивов. Однако сравнительных контролируемых исследований по этим методам лечения не проводилось. Следует заметить, что аменорея не будет проявлением рецидива гиперпролактинемии у пациенток, получающих оральные контрацептивы.

Женщины с микроаденомами, не желающие забеременеть, могут получать агонисты дофамина или оральные контрацептивы. Сравнительных контролируемых исследований по этим методам лечения не проводилось, но оральные контрацептивы дешевле и имеют меньше побочных эффектов. Влияние пероральной терапии эстрогенами на рост микроаденом в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучалось. Однако у пациенток, получавших оральные контрацептивы и эстроген/прогестероновую заместительную терапию в течение 2 лет, не было отмечено увеличения размеров опухолей [84, 85].

4.2. Оценки и предпочтения

Наши предложения опираются на низкую ценность потенциальной, но очень сомнительной пользы от лечения и высокую ценность возможности избежать дорогого, неудобного, небезопасного медикаментозного или хирургического лечения этих пациентов.

Рекомендация

4.3. Мы считаем, что при тщательном клиническом и биохимическом динамическом контроле терапия агонистами дофамина может быть постепенно сокращена и даже отменена у пациентов, получавших такое лечение на протяжении не менее 2 лет, и у которых сохраняется нормальный уровень пролактина и отсутствуют признаки опухоли на МРТ (2; ⊕○○○).

4.3. Доказательства

Четыре недавних исследования [86–89] показали, что у определенной части пациентов агонисты дофамина можно безопасно отменить после 2 лет лечения, если достигнута стойкая нормопролактинемия и значительное уменьшение размеров опухоли.

Риск рецидива после отмены варьировал от 26 до 69% [86, 89] и во всех исследованиях зависел от уровня пролактина на момент постановки диагноза и от размеров опухоли. Рецидива можно ожидать в первый год после отмены медикаментозного лечения, причем в одном из исследований установлено, что риск рецидива составлял 18% на каждый миллиметр опухоли [89]. После отмены терапии не наблюдалось увеличения размеров опухоли, но у 28% больных развивался гипогонадизм [89], что свидетельствует о необходимости длительного наблюдения и лечения таких пациентов.

4.3. Ремарки

Для пациентов, у которых после 2-х лет терапии достигнут нормальный уровень пролактина и нет видимых остатков опухоли, и у которых терапия агонистами дофамина была сокращена или отменена, требуется следующий режим наблюдения: 1) измерение уровня сыровоточного пролактина каждые 3 месяца в первый год, затем ежегодно; 2) МРТ головного мозга при повышении уровня пролактина выше нормы [87, 90]. У женщин с микропролактиномами возможна отмена агонистов дофамина после наступления менопаузы. Периодически следует следить за размером опухоли гипофиза.

5.0. Резистентные и злокачественные пролактиномы

Рекомендация

5.1. Для пациентов, имеющих клинические проявления гиперпролактинемии, у которых с помощью стандартных доз агонистов дофамина не удается добиться нормализации уровня пролактина и сокращения размеров опухоли (резистентные пролактиномы), мы рекомендуем повышение дозы препаратов до максимально переносимых прежде, чем рассматривать возможность хирургического вмешательства (1; ⊕⊕⊕⊕).

5.1. Доказательства

Ответ на агонисты дофамина может быть различным. Большинство пациентов с пролактиномами отвечают на стандартные дозы агонистов дофамина нормализацией уровня пролактина и сокращением размера опухоли. Однако у части пациентов этого добиться не удастся [91]. Термин «резистентность к агонистам дофамина» означает невозможность достичь нормального уровня пролактина и 50% сокращения размеров опухоли на максимально переносимых дозах этих препаратов [7]. Отражением резистентности к лечению также может быть невозможность восстановления фертильности на стандартных дозах агонистов дофамина. Некоторые

пациенты могут давать дискордантный ответ на лечение, т.е. например, уменьшение размера опухоли без нормализации уровня пролактина и наоборот; другие могут быть частично резистентны и нуждаются в увеличении доз препаратов для достижения адекватного ответа.

Следует отличать резистентность к агонистам дофамина от непереносимости данных препаратов, когда побочные эффекты препятствуют их использованию.

Механизм резистентности к агонистам дофамина не совсем ясен. Установлено, что в резистентных пролактиномах снижено число D2 рецепторов [92, 93], но это наблюдается не во всех случаях [94]. В пролактиномах связывающая способность дофаминовых рецепторов не нарушена, и мутации рецепторов не идентифицированы. В этих опухолях может изменяться соотношение изоформ D2 рецепторов, а также имеют место молекулярные нарушения в путях передачи сигнала. Вероятно, различные механизмы лежат в основе формирования резистентности пролактином к агонистам дофамина. Микроаденомы менее резистентны к агонистам дофамина, чем макроаденомы. 10% пациентов с микроаденомами и 18% пациентов с макроаденомами не отвечают нормализацией уровней пролактина в ответ на лечение каберголином [79, 80]. У мужчин вероятность резистентности к агонистам дофамина выше, чем у женщин [95].

Для преодоления резистентности у некоторых пациентов требуется повышение дозы каберголина до 11 мг в неделю. Учитывая необходимость применения высоких доз каберголина для преодоления резистентности, необходимо соблюдать осторожность, поскольку длительное лечение высокими дозами каберголина может сопровождаться повышенным риском развития регургитаций клапанов сердца. У пациентов с болезнью Паркинсона, получающих более 3 мг каберголина в сутки, имеется риск регургитации клапанов сердца средней и даже тяжелой степени [96, 97]. С другой стороны, шесть из семи исследований, посвященных изучению состояния клапанов сердца у 500 пациентов с пролактиномами, получавших стандартные дозы каберголина, не выявили признаков клинически значимых заболеваний клапанов сердца [98–103]. В одном исследовании, где частота регургитации через трикуспидальный клапан у пациентов, получавших каберголин, была равной 57%, отмечена высокая частота регургитации и в контрольной группе [104].

5.1. Ремарки

Повышение дозы должно быть постепенным и проводиться под контролем уровня пролактина. Пациентам, нуждающимся в проведении длительной терапии высокими дозами, необходимо проведение эхокардиографии для исключения патологии клапанов сердца. Не смотря на то, что точная доза и длительность лечения в настоящее время не могут быть определены, у пациентов, принимающих

обычные дозы каберголина (1–2 мг в неделю), проведение регулярного эхокардиографического скрининга не требуется.

Рекомендация

5.2. Мы рекомендуем пациентов, резистентных к бромокriptину, переводить на каберголин (1; ⊕⊕⊕⊕).

5.2. Доказательства

Каберголин рекомендуется как препарат выбора у пациентов с пролактиномой, но около 10% больных резистентны к данному препарату. С другой стороны, 25% пациентов резистентны к лечению бромокriptином [75, 82, 105] и у 80% из них возможна нормализация уровня пролактина при использовании каберголина [75, 80, 100]. Клинических испытаний, непосредственно сравнивающих эффективность различных агонистов дофамина в уменьшении размеров опухоли, проведено не было. Однако, результаты различных исследований [83, 107] указывают, что бромокriptин приводит к уменьшению размеров опухоли на 50% у двух третей пациентов, тогда как каберголин — более чем у 90% больных.

Рекомендация

5.3. Мы рекомендуем предлагать трансфеноидальное оперативное лечение пациентам с клиническими проявлениями пролактиномы, не переносящим высокие дозы каберголина или резистентных к терапии агонистами дофамина. У пациенток с непереносимостью таблетированного бромокriptина можно попробовать интравагинальное введение препарата. Пациентам при неэффективности хирургического лечения или имеющим агрессивные или злокачественные пролактиномы мы предлагаем проводить лучевую терапию (2; ⊕○○○)

5.3. Доказательства

Мы не встретили контролируемых исследований, посвященных эффективности хирургического лечения у пациентов с лекарственно резистентными опухолями. Однако установлено, что 7–50% пролактин-секретирующих опухолей после оперативного лечения рецидивируют [108, 109]. Осложнения оперативного лечения, которые реже встречаются у опытных нейрохирургов, включают гипопитуитаризм, сахарный диабет, ликворею и локальное воспаление [108].

Лучевая терапия является резервным методом лечения резистентных или злокачественных пролактином. Нормализация уровня пролактина после лучевой терапии происходит у одной трети пациентов [7]. Не смотря на то, что с помощью лучевого метода можно контролировать рост опухоли, требуется около 20 лет для достижения максимального эффекта, а уровень пролактина не всегда приходит в норму. Лучевая терапия сопровождается рядом побочных эффектов, включающем гипопитуитаризм,

реже, повреждение черепных нервов и образование вторичных опухолей [110].

Рекомендация

5.4. У пациентов со злокачественной пролактиномой мы предлагаем проводить лечение темозоламидом (2; ⊕○○○).

5.4. Доказательства

Малигнизированная пролактинома характеризуется метастатическим распространением в центральной нервной системе и за ее пределами, встречается довольно редко, всего в литературе описано около 50 случаев [111, 112]. Гистологически отличить карциному от аденомы практически невозможно. В настоящее время не существует и надежного патоморфологического маркера, позволяющего оценить злокачественный потенциал опухоли. Чаще всего малигнизация и метастазирование происходят в виде прогрессирования уже диагностированной инвазивной пролактиномы после нескольких лет малоэффективного медикаментозного, хирургического или лучевого лечения. Очень редко пролактинома с самого начала является злокачественной [113].

Лечение малигнизированной пролактиномы представляет значительные трудности, продолжительность жизни этих пациентов составляет в среднем 1 год [113]. Некоторым пациентам требуется паллиативное хирургическое вмешательство для устранения компрессии прилежащих структур мозга. Химиотерапия прокарбазином, винкристином, цисплатином и этопозидом дает незначительный эффект [111]. Имеются сообщения о положительных результатах применения алкилирующего препарата — темозоламида [114, 115]. Темозоламид снижал уровень пролактина и сдерживал рост опухоли, если образцы опухоли не экспрессировали метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу [115–117], но предсказательная ценность этого теста ограничена [118].

6.0. Лечение пролактином во время беременности

Рекомендация

6.1. Мы рекомендуем инструктировать женщин с пролактиномами, чтобы они прекратили прием агонистов дофамина при наступлении беременности (1; ⊕⊕○○).

Однако у некоторых пациенток с макроаденомами, которые забеременели во время терапии агонистами дофамина и не подвергались ранее хирургической или лучевой терапии, целесообразно продолжить терапию агонистами дофамина во время беременности, особенно если опухоль обладает инвазивным ростом или воздействует на хиазму зрительных нервов (1; ⊕○○○).

6.1. Доказательства

Поскольку бромокriptин проникает через плацентарный барьер [119], возможно воздействие

препарата на плод в первые 4 недели после зачатия, т.е. в критический период для раннего органогенеза. Вместе с тем, при анализе 6000 беременностей у женщин, принимавших бромокриптин по поводу гиперпролактинемии, увеличения частоты выкидышей или врожденных дефектов обнаружено не было [120]. Длительное (до 9 лет) наблюдение за детьми, которые во внутриутробном периоде подвергались воздействию бромокриптина, также не выявило каких-либо неблагоприятных эффектов этого препарата [121]. Каберголин также представляется вполне безопасным при лечении бесплодия у женщин с гиперпролактинемией, но количество публикаций по этому препарату гораздо меньше [122–125]. В проспективном исследовании с участием 85 женщин, из которых 80 пациенток забеременели в период лечения каберголином, препарат был отменен на 5 неделе беременности. Все дети родились здоровыми, и ни у одной из матерей не произошло увеличения размеров опухоли [124]. Таким образом, преобладают доказательства того, что воздействие на плод бромокриптина или каберголина в раннем периоде беременности не приносит вреда [126]. С другой стороны, квинаголид имел худший профиль безопасности по данным относительно небольшого числа наблюдений у беременных, и его не следует назначать женщинам, планирующим беременность [127].

6.1. Оценки и предпочтения

Наши рекомендации прекращения приема бромокриптина или каберголина при наступлении беременности базируются на относительно большей ценности возможности избежать риска для плода при приеме экзогенного препарата по сравнению с более низкой ценностью риска роста опухоли.

Рекомендация

6.2. У беременных женщин с пролактиномами мы не рекомендуем определять уровень пролактина сыворотки во время беременности (1; ⊕○○○).

6.2. Доказательства

Во время нормальной беременности уровень пролактина повышается в 10 раз [128], достигая значений 150–300 мкг/л в конце третьего триместра. Кроме этого, объем гипофиза увеличивается более чем в 2 раза, в основном за счет стимулированного эстрогенами роста числа лактотрофов [129]. Когда в начале беременности мы отменяем агонисты дофамина, уровень пролактина сыворотки увеличивается, и последующий рост пролактина неточно отражает изменения в размерах и активности опухоли. Более того, у некоторых пациенток с пролактиномами может не происходить роста имеющегося уровня пролактина во время беременности [130]. Беременность может даже уменьшать родовую гиперпролактинемия, при этом послеродовой уровень пролактина часто меньше, чем был до зачатия; у некоторых пациенток после беременности гиперпролактинемия может полностью разрешиться [131, 132].

6.2. Оценки и предпочтения

Наша рекомендация воздержаться от определения уровня сывороточного пролактина во время беременности у пациенток с пролактиномами опирается на высокую ценность возможности избежать ошибочной интерпретации лабораторных тестов и связанных с этим ненужных дополнительных анализов.

Рекомендация

6.3. Мы рекомендуем воздержаться от проведения МРТ головного мозга во время беременности у пациенток с микроаденомами или интраселлярными макроаденомами, если нет признаков симптоматического роста опухоли, таких, как нарушения полей зрения (1; ⊕⊕○○).

6.3. Доказательства

Существуют опасения, что макролактиномы могут расти во время беременности. Микроаденомы редко увеличиваются во время беременности [133, 134]. Поскольку пациенткам рекомендуют во время беременности отказаться от приема агонистов дофамина, уменьшение объема опухоли, индуцированное этими препаратами, может иметь обратное развитие [135]. Высокий уровень эстрогенов, сопутствующий беременности, стимулирует гиперплазию лактотрофов гипофиза [133, 136], и этот физиологический феномен может вызвать распространение опухоли за пределы турецкого седла. В конечном итоге, высокая концентрация эстрогенов может напрямую стимулировать рост пролактиномы [137].

Однако в большинстве случаев микропролактиномы и макропролактиномы, расположенные в пределах турецкого седла, не демонстрируют симптоматический рост во время беременности. В обзоре исследований, включавшем наблюдение 457 беременных с микроаденомами, только у 2,6% пациенток был отмечен симптоматический рост опухоли [7]. В исследованиях, где учитывались результаты инструментальных методов визуализации, рост опухоли регистрировался чаще (4,5–5%) [7]. Поскольку риск симптоматического роста опухоли во время беременности относительно низок, беременные женщины с микроаденомами могут проходить только клиническое обследование в каждом триместре. При наличии макроаденомы риск симптоматического роста опухоли во время беременности выше. У пациенток, подвергшихся до беременности хирургическому лечению или лучевой терапии, риск симптоматического роста опухоли составил 2,8%, т.е. как при микроаденомах [120]. Тем не менее, у пациентов с макроаденомами, которым ранее не проводилось оперативное или лучевое лечение, риск симптоматического роста опухоли составлял 31% [7]. Появление или усиление головных болей, нарушений полей зрения, или и того и другого, является показанием к проведению офтальмологического обследования и МРТ головного мозга, но без применения контрастного усиления.

Рекомендация

6.4. Мы рекомендуем, чтобы перед планированием беременности женщины с макропролактино-

мами, у которых лечение агонистами дофамина не привело к уменьшению размеров опухоли, или с непереносимостью бромокриптина или каберголина, были проконсультированы на предмет целесообразности хирургического вмешательства. (1; ⊕⊕○○).

6.4. Доказательства

Хотя некоторые эндокринологи рекомендуют хирургическое вмешательство на гипофизе всем пациенткам с макропролактиномами, планирующим беременность [15], операция может привести к гипопитуитаризму и необходимости использования сложных репродуктивных технологий (например, индукция овуляции гонадотропинами) для достижения беременности, а также как и пожизненной заместительной терапии гормональными препаратами.

Рекомендация

6.5. Мы рекомендуем рутинное исследование полей зрения с последующим проведением МРТ головного мозга без применения контраста беременным с пролактиномами, испытывающим сильные головные боли или нарушение полей зрения (1; ⊕⊕○○).

6.5. Доказательства

При отсутствии головных болей и изменений полей зрения проведение МРТ головного мозга в динамике и рутинного офтальмологического обследования большинству беременных пациенток с пролактиномами не показаны. Пациенткам с макроаденомами, не подвергавшимся ранее хирургическому лечению, целесообразно проводить более частое клиническое обследование и рутинное исследование полей зрения.

6.5. Оценки и предпочтения

Наши рекомендации проводить стандартное клиническое обследование вместо МРТ головного мозга у беременных с пролактиномами опираются на высокую ценность возможности избежать потенциального риска для плода, связанного с инструментальными методами визуализации, и низкую ценность точного определения морфологических изменений опухоли и окружающих структур. Однако наши рекомендации проводить МРТ пациенткам, испытывающим сильные головные боли или нарушения полей зрения, опираются на высокую ценность предупреждения стойких нарушений зрения и низкую ценность предупреждения недостаточно обоснованного вреда МРТ для плода.

Рекомендация

6.6. Мы рекомендуем лечение бромокриптином пациенток с симптоматическим ростом пролактиномы во время беременности (1; ⊕⊕○○).

6.6. Доказательства

Если опухоль гипофиза во время беременности проявляет выраженный рост с появлением сим-

птомов сдавления окружающих структур, показано возобновление терапии агонистами дофамина или хирургическое уменьшение объема аденомы. В настоящее время нет контролируемых исследований по данному вопросу, имеются только отдельные сообщения по оценке потенциальных рисков каждого из подходов. Продолжение лечения бромокриптином во время беременности было описано только примерно у 100 пациенток. Серьезных осложнений такого лечения не отмечено, но у детей был впоследствии зарегистрирован один случай крипторхизма и один случай врожденной косолапости [65, 120]. Бромокриптин в разделенных дозах является препаратом выбора ввиду значительного опыта его использования. У пациенток с непереносимостью бромокриптина можно использовать каберголин. Если возобновление терапии агонистами дофамина не уменьшает размер опухоли и не приводит к улучшению симптомов, показано хирургическое лечение. Мы не встретили опубликованных работ по сравнительной оценке рисков терапии агонистами дофамина и хирургического лечения пролактином во время беременности, однако некоторые эндокринологи предпочитают в данной ситуации медикаментозное лечение. На поздних сроках беременности более целесообразным может быть индукция родов до выполнения нейрохирургического вмешательства.

6.6. Оценки и предпочтения

Наши рекомендации использовать агонисты дофамина для лечения растущей пролактиномы во время беременности опираются на высокую ценность возможности избежать потенциального риска хирургического вмешательства во время беременности и низкой ценности возможности избежать потенциального неблагоприятного воздействия агонистов дофамина на плод.

Краткий обзор рекомендаций

1.0. Диагностика гиперпролактинемии

1.1. Для установления диагноза гиперпролактинемии мы рекомендуем однократное определение пролактина в сыворотке крови; уровень пролактина выше нормы подтверждает диагноз при условии, что венепункция произведена без излишнего стресса для пациента. Мы не рекомендуем динамическое тестирование секреции пролактина для диагностики гиперпролактинемии (1; ⊕⊕⊕⊕).

1.2. У пациентов с бессимптомной гиперпролактинемией мы предлагаем определять макропролактин (2; ⊕⊕○○).

1.3. Когда имеется несоответствие между большими размерами опухоли гипофиза и небольшим повышением уровня пролактина, мы рекомендуем производить серийное разведение образцов, чтобы элиминировать артефакты, которые могут встречаться при использовании некоторых иммунорадиометрических тест-систем и давать ложно заниженные значения уровней пролак-

тина («hook-эффект» или «эффект ловушки») (1; ⊕⊕⊕⊕).

2.0. Причины гиперпролактинемии

2.1. Мы рекомендуем у пациентов с симптоматической нефизиологической гиперпролактинемией исключать медикаментозные причины повышения пролактина, наличие почечной недостаточности, гипотиреоза, параселлярных опухолей (1; ⊕⊕○○).

3.0. Лечение лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии

3.1. У пациентов с подозрением на лекарственно-индуцированную гиперпролактинемию и наличием симптомов гиперпролактинемии мы предлагаем отменить подозрительное лекарство на 3 дня или заменить его альтернативным препаратом с последующим определением уровня пролактина в сыворотке крови (2; ⊕⊕○○). Отмена или замена антипсихотических препаратов должна производиться только после консультации с психиатром. Если препарат нельзя отменить и появление гиперпролактинемии не совпадает с началом применения лекарственного средства, мы рекомендуем проведение магнитно-резонансную томографии (МРТ) головного мозга для дифференциальной диагностики между лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией и симптоматической гиперпролактинемией вследствие объемного образования гипофиза или гипоталамуса (1; ⊕○○○).

3.2. Мы предлагаем не назначать специального лечения пациентам с бессимптомной лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией (2; ⊕⊕○○). При длительно существующем гипогонадизме или остеопорозе, связанном с лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией, мы предлагаем назначать препараты эстрогенов или тестостерона (2; ⊕⊕○○).

3.3. В качестве первого этапа помощи при лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии мы предлагаем отменить лекарственный препарат, если это клинически возможно. В противном случае, следует заменить препарат на аналогичный, но не вызывающий гиперпролактинемию. При невозможности перевода на другое лекарственное средство мы советуем рассмотреть целесообразность назначения агонистов дофамина после консультации с лечащим врачом пациента (2; ⊕○○○).

4.0. Лечение пролактиномы

4.1. Мы рекомендуем проводить терапию агонистами дофамина для снижения уровня пролактина, уменьшения размеров опухоли, восстановления функции гонад у пациентов с симптоматическими пролактин-секретирующими микроаденомами или макроаденомами (1; ⊕⊕⊕⊕). Мы рекомендуем при выборе препарата агонистов дофамина отдавать предпочтение каберголину, потому что он более эффективен в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли гипофиза (1; ⊕⊕⊕⊕).

4.2. Мы предлагаем не применять агонисты дофамина для лечения пациентов с микропролактиномами, не проявляющихся клинической симптоматикой (2; ⊕○○○). Мы предлагаем использовать агонисты дофамина или оральные контрацептивы у пациентов с аменореей, вызванной наличием микроаденомы (2; ⊕○○○).

4.3. Мы считаем, что при тщательном клиническом и биохимическом динамическом контроле терапия агонистами дофамина может быть постепенно сокращена и даже отменена у пациентов, получавших такое лечение на протяжении не менее 2 лет, и у которых сохраняется нормальный уровень пролактина и отсутствуют признаки опухоли на МРТ (2; ⊕○○○).

5.0. Резистентные и злокачественные пролактиномы

5.1. Для пациентов, имеющих клинические проявления гиперпролактинемии, у которых с помощью стандартных доз агонистов дофамина не удается добиться нормализации уровня пролактина и сокращения размеров опухоли (резистентные пролактиномы), мы рекомендуем повышение дозы препаратов до максимально переносимых прежде, чем рассматривать возможность хирургического вмешательства (1; ⊕⊕⊕⊕).

5.2. Мы рекомендуем пациентам, резистентным к бромокriptину, переводить на каберголин (1; ⊕⊕⊕⊕).

5.3. Мы рекомендуем предлагать трансфеноидальное оперативное лечение пациентам с клиническими проявлениями пролактиномы, не переносящим высокие дозы каберголина или резистентных к терапии агонистами дофамина. У пациенток с непереносимостью таблетированного бромокriptина, можно попробовать интравагинальное введение препарата. Пациентам при неэффективности хирургического лечения или имеющим агрессивные или злокачественные пролактиномы мы предлагаем проводить лучевую терапию (2; ⊕○○○).

5.4. У пациентов со злокачественной пролактиномой мы предлагаем проводить лечение темозоломидом (2; ⊕○○○).

6.0. Лечение пролактином во время беременности

6.1. Мы рекомендуем инструктировать женщин с пролактиномами, чтобы они прекратили прием агонистов дофамина при наступлении беременности (1; ⊕⊕○○).

Однако у некоторых пациенток с макроаденомами, которые забеременели во время терапии агонистами дофамина и не подвергались ранее хирургической или лучевой терапии, целесообразно продолжить терапию агонистами дофамина во время беременности, особенно если опухоль обладает инвазивным ростом или воздействует на хиазму зрительных нервов (1; ⊕○○○).

6.2. У беременных женщин с пролактиномами мы не рекомендуем определять уровень пролактина сыворотки во время беременности (1; ⊕⊕⊕⊕).

6.3. Мы рекомендуем воздержаться от проведения МРТ головного мозга во время беременности у пациенток с микроаденомами или интраселлярными макроаденомами, если нет признаков симптоматического роста опухоли, таких как нарушения полей зрения (1; ⊕⊕○○).

6.4. Мы рекомендуем, чтобы перед планированием беременности женщины с макропролактиномами, у которых лечение агонистами дофамина не привело к уменьшению размеров опухоли, или с непереносимостью бромокриптина или каберголина, были

проконсультированы на предмет целесообразности хирургического вмешательства (1; ⊕⊕○○).

6.5. Мы рекомендуем рутинное исследование полей зрения с последующим проведением МРТ головного мозга без применения контраста беременным с пролактиномами, испытывающим сильные головные боли или нарушения полей зрения (1; ⊕⊕○○).

6.6. Мы рекомендуем лечение бромокриптином пациенток с симптоматическим ростом пролактиномы во время беременности (1; ⊕⊕○○).

Литература

- Atkins D., Best D., Briss P.A., Eccles M., Falck-Ytter Y., Flottorp S., Guyatt G.H., Harbour R.T., Haugh M.C., Henry D., Hill S., Jaeschke R., Leng G., Liberati A., Magrini N., Mason J., Middleton P., Mrukowicz J., O'Connell D., Oxman A.D., Phillips B., Schünemann H.J., Edejer T.T., Varonen H., Vist G.E., Williams J.W., Jr, Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. – 2004. – № 328. – P. 1490.
- Swiglo B.A., Murad M.H., Schünemann H.J., Kunz R., Vigersky R.A., Guyatt G.H., Montori V.M. 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., Dempegioti A., Tichomirowa M.A., Beckers A. 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., Romijn J.A., Vandenbroucke J.P., de Boer A., Dekkers O.M. 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., 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. – № 65. – P. 265–273.
- Mancini T., Casanueva F.F., Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2008. – № 37. – P. 67–99, VIII.
- Vilar L., Freitas M.C., Naves L.A., Casulari L.A., Azevedo M., Montenegro R., Jr, Barros A.I., Faria M., Nascimento G.C., Lima J.G., Nóbrega L.H., Cruz T.P., Mota A., Ramos A., Violante A., Lamounier Filho A., Gadelha M.R., Czepielewski M.A., Glezer A., Bronstein M.D. 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 [CrossRef] [Medline].
- Chahal J., Schlechte J. Hyperprolactinemia // *Pituitary*. – 2008. – № 11. – P. 141–146.
- Glezer A., Soares C.R., Vieira J.G., Giannella-Neto D., Ribela M.T., Goffin V., Bronstein M.D. 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., Mantovani G., Beck-Peccoz P., Spada A., Lania A.G. 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., Damjanović S.S., Nikolaić-Durović M.M., Dragoljović Z.L., Obradović S., Gligorović M.S., Simić M.Z., Popović V.P. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect // *J Endocrinol Invest*. – 1998. – № 21. – P. 184–188.
- 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.
- Melmed S., Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR eds. *Williams textbook of endocrinology* / 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. – 2008. – P. 185–261.
- 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*. – 1985. – № 6. – P. 245–249.
- 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.
- 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.
- 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.
- Molitch M.E. Pathologic hyperprolactinemia // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 1992. – № 21. – P. 877–901.
- 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.
- 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.
- Karavitaki N., Thanabalasingham G., Shore H.C., Trifanescu R., Ansong O., Meston N., Turner H.E., Wass J.A. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients

- with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2006. – № 65. – P. 524–529.
37. Sluimer A.V., Lappohn 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., Chapler F., Luciano A. 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., Miller D.D., Moline J., Tansey M.J., Schlechte J.A. 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., Kluiters H., van den Bosch R.J. 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., Abbasi A., Moghissi K.S. 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. Serum prolactin levels in schizophrenia-effect of antipsychotic drugs: a preliminary report / In: Sachar EJ ed. *Hormones, behavior, and psychopathology*. – New York: Raven Press, 1976.
 49. Johnson E., Kroken R.A., Abaza M., Olberg H., Jørgensen H.A. 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., Schlager J.H., Green M., Ho A., Kreek M.J. Suppressed prolactin response to dynorphin A1–13 in methadone-maintained 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., Ellingboe J., Cochlin J. 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., Hauser K.S., Wallace R.B. 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., Sheitman B., Lindenmayer J.P., Citrome L., McEvoy J.P., Lieberman J.A. 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., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S., Montori V.M. 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., Lattuada E., Smeraldi E. 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., Merceron 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., Holub D.A., Hui R.M., Carmel P.W., Quest D.O. 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., Pauler D.K., Miller C.S., Klibanski A. 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., Hirschberg A.L., Hulting A.L. 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., D'Alborton A., Falsetti L., Ferrari C., Fioretti P., Giordano G., L'Hermite M., Ciccarelli E. Dose-dependent 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., Scavuzzo F., Cappabianca P., Pivonello R., Volpe R., Di Salle F., Cirillo S., Annunziato L., Lombardi G. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in 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., Maier D., van den Bruel A., Vandeweghe M., Velkeniers B., Mockel J., Lamberigts G., Petrossians P., Coremans P., Mahler C., Stevenaert A., Verlooy J., Raftopoulos C., Beckers A. 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., Di Somma C., Orio F., Tauchmanova' L., Lombardi G., Colao A. 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., Briganti F., Ciccarelli A., De Rosa M., Zarrilli S., Lombardi G. 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., Guerra E., Gaccione M., Di Sarno A., Lombardi G., Colao A. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males // *J Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2006. – № 64. – P. 307–313.
 79. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P., Di Salle F., Rossi F.W., Pivonello R., Di Somma C., Faggiano A., Lombardi G., Colao A. 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., Makino R., Amano K., Seki T., Kubo O., Hori T., Takano K. 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., Leclerc J. [Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of

- a national multicenter randomized double-blind study] // *Presse Med.* – 1995. – № 24. – P. 753–757.
82. Webster J., Piscitelli G., Polli A., Ferrari C.I., Ismail I., Scanlon M.F. 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., Caldwell B., Chang R.J., Jaffe R., Joplin G., Robbins R.J., Tyson J., Thorner M.O. 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 progesterin 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., Alagna F., Bianchedi D., Carlucci C., Bianchi M., Parazzini F., Crosignani P.G. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients // *Contraception.* – 1998. – № 58. – P. 69–73.
 86. Biswas M., Smith J., Jadon D., McEwan P., Rees D.A., Evans L.M., Scanlon M.F., Davies J.S. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas // *Clin Endocrinol.* – 2005 (Oxf). – № 63. – P. 26–31.
 87. Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P., Di Somma C., Pivonello R., Lombardi G. 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., Jørgensen J.O., Romijn J.A., Pereira A.M. 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., Domez C., Bascles L., Bonnet J., Verrier D., Israel J.M., Vincent J.D. 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., Rasolondranahary R., Gunz G., Bertrand P., Delivet S., Jedynak C.P., Kordon C., Peillon F., Jaquet P., Enjalbert A. Resistance to bromocriptine in prolactinomas // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1989. – № 69. – P. 500–509.
 94. Kovacs K., Stefaneanu L., Horvath E., Buchfelder M., Fahlbusch R., Becker W. 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., Abs R., Maiter D. 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., Haverkamp W., Garbe E. 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., Gentile R., Tesi S., Pezzoli G. 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., Raffaelli V., Cigni T., Lombardi M., Borelli F., Taddei S., Salvetti A., Martino E. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia // *Int J Clin Pract.* – 2008. – № 62. – P. 1864–1869.
 99. Herring N., Szmigielski C., Becher H., Karavitaki N., Wass J.A. 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., Feelders R.A., Smit J.W., Romijn J.A., Bax J.J., Pereira A.M. 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., Livadariu E., Markov M., Daly A.F., Burlacu M.C., Betea D., Pierard L., Beckers A. 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., Santagata P., Delorme S., Garfield N., Kahtani N., Beauregard H., Aris-Jilwan N., Houde G., Serri O. 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., Kallivrikbacka-Bennett A., Atkin S.L. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia 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., Faggiano A., Lombardi G., Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning 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., Ferone D., Di Renzo G., Merola B., Annunziato L., Lombardi G. 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., Khoury M., Bruce J.N., Jacobs T.P., Wardlaw S.L. 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., Gioia L., Giovanelli M. 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., Hardy J., Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy 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, XI.
 111. Kaltsas G.A., Nomikos P., Kontogeorgos G., Buchfelder M., Grossman A.B. 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., Eiter H., Komminoth P. 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., Yong W., Heaney A.P. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma // *Lancet Oncol.* – 2006. – № 7. – P. 518–520.
 115. McCormack A.I., McDonald K.L., Gill A.J., Clark S.J., Burt M.G., Campbell K.A., Braund W.J., Little N.S., Cook R.J., Grossman A.B., Robinson B.G., Clifton-Bligh R.J. 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., Hagen C., Andersen M. 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., Uribe H., Penagos L.C., Ortiz L.D., Fadul C.E. 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., Schiff D., Jane J.A., Jr, Vance M.L., Thorner M.O., Laws E.R., Jr, Lopes M.B. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: correlation of clinical outcome with O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – № 95. – P. E280–E290.
 119. Bigazzi M., Ronga R., Lancranjan I., Ferraro S., Branconi F., Buzzoni P., Martorana G., Scarselli G.F., Del Pozo E. 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, VI.
 121. Raymond J.P., Goldstein E., Konopka P., Leleu M.F., Merceron R.E., Loria Y. 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., Bárcena D.G., Chanson P., Paulus W., Kleinberg D.L. 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., Kawamata T., Seki T., Makino R., Takano K., Izumi S., Okada Y., Hori T. 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 hyperprolactinaemia 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., Saldivar D., Nanez H., Todd L.E., Villarreal J.Z. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging // Am J Med. – 1988. – № 85. – P. 217–220.
 130. Divers W.A., Jr, Yen S.S. Prolactin-producing microadenomas in pregnancy // Obstet Gynecol. – 1983 62. – P. 425–429.
 131. Crosignani P.G., Mattei A.M., Severini V., Cavioni V., Maggioni P., Testa G. 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. Long-term 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, VII.
 135. Johnston D.G., Prescott R.W., Kendall-Taylor P., Hall K., Crombie A.L., Hall R., McGregor A., Watson M.J., Cook D.B. Hyperprolactinemia. Long-term effects of bromocriptine // Am J Med. – 1983. – № 75. – P. 868–874.
 136. Scheithauer B.W., Sano T., Kovacs K.T., Young W.F., Jr, Ryan N., Randall R.V. 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.

Перевод подготовлен Воротниковой С.Ю., Пугаровой Е.А., Дзерановой Л.К.