

Современный взгляд на проблему гиперпролактинемии

ПИМУ

**Доцент кафедры терапии и кардиологии
Дурыгина Елена Митрофановна**

10 июня 2021 Нижний Новгород

ДОСТИНЕКС®

в лечении нарушений, связанных с синдромом гиперпролактинемии (ГПРЛ)

**Презентация подготовлена при поддержке
компании Pfizer**



Актуальность проблемы гиперпролактинемии

- Эндокринное заболевание (E 22.1)
- Одна из наиболее частых эндокринных факторов нарушения менструального цикла у женщин (обращаются к гинекологу)
- Часто сопровождается галактореей (обращаются к маммологу)
- Может быть причиной эректильной дисфункции у мужчин (обращаются к урологу или андрологу)
- Может быть причиной нарушения сперматогенеза (обращаются к андрологу или репродуктологу)
- Причины повышения уровня пролактина разнообразны, но наиболее частая причина – пролактинсекретирующие опухоли гипофиза (могут быть направлены к нейрохирургу)
- Гиперпролактинемия может быть вызвана приемом нейролептиков (проблему должны знать психиатры)

Причины гиперпролактинемии



Физиологические



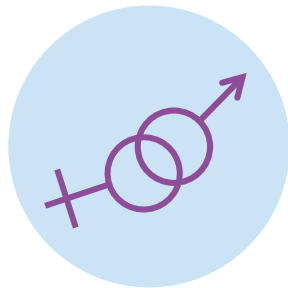
Фармакологические



Патологические

Физиологические причины гиперпролактинемии

Многие физиологические стимулы могут повышать уровень пролактина



Коитус



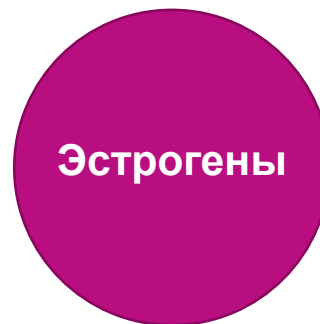
Беременность



Лактация



Стресс



Физиологические состояния, сопровождаящиеся повышенным уровнем ПРЛ

- ❖ Сон (независимо от времени суток)
- ❖ Прием пищи, богатой белками
- ❖ Физическая нагрузка
- ❖ Гипогликемия
- ❖ Стресс (в т.ч. медицинские манипуляции)
- ❖ Половой акт (у женщин)
- ❖ Поздняя фолликулярная и лютеиновая фазы менструального цикла
- ❖ Беременность (в 7-10 раз)
- ❖ Первые 3-4 недели после родов
- ❖ Неонатальный период (2-3 недели после рождения)
- ❖ Акт сосания, раздражение соска молочной железы

Физиологические причины гиперпролактинемии

Фармакологическая (или лекарственная) гиперпролактинемия

Препараты, нарушающие синтез дофамина или стимулирующие синтез пролактина:

- *Антипсихотические препараты*
- *Нейролептики*
- *Пероральные контрацептивы с эстрогенами*
- *Верапамил*
- *Резерпин*

Патологические причины гиперпролактинемии

Самые распространенные патологические причины включают:

- ❖ Прولاктин-секретирующие опухоли гипофиза
- ❖ Недостаток дофамина при других заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы
- ❖ Гипотиреоз
- ❖ Почечная недостаточность

Клинические проявления ГПРЛ, являющиеся показаниями к определению ПРЛ

Женщины		Мужчины	
			
Частота, %		Частота, %	
Бесплодие	20-60%	Снижение или отсутствие либидо и потенции	50-85%
Аменорея	70-90%	Бесплодие	до 15%
Олигоменорея	15-20%	Гипогонадизм	до 21%
Ановуляция	5-10%	Гинекомастия	до 23%
Галакторея	70%	Галакторея	до 8%
Гирсутизм	15-20%		
Гиперплазия молочных желез	52%		
Ожирение			40-60%
Остеопения			30-32%
Психоземotionalные нарушения (склонность к депрессии, нарушение сна)			20-30%
Нарушения зрения и головные боли при наличии макроопухоли гипофиза			

Диагностика гиперпролактинемии



ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ:

- ❖ Оценка клинической симптоматики
- ❖ Подтверждение и оценка выраженности гиперпролактинемии
- ❖ Установление генеза гиперпролактинемии
- ❖ Выявление эндокринно-обменных нарушений



Что нужно помнить перед исследованием уровня пролактина в сыворотке крови

- ❖ **У женщин** выработка ПРЛ зависит от фазы МЦ: уровень ПРЛ в лютеиновую фазу несколько выше, чем в фолликулярную. Для исключения ошибки более целесообразно проведение анализа на ПРЛ в первую фазу МЦ (2-5 день)
- ❖ **У мужчин** ПРЛ может определяться в любой день, вне зависимости от полового воздержания
- ❖ За 1 день до исследования исключить сексуальные контакты и тепловые воздействия (сауна), за 1 час – курение
- ❖ Забор крови рекомендуется проводить натощак
- ❖ Перед анализом на ПРЛ нельзя допускать травмирования груди. Исключается гинекологическое обследование и осмотр молочных желез перед взятием крови

Уровень ПРЛ и пролактиномы

review

Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia

Desafios e armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia

Lucio Vilar¹, Maria Fleseriu², Marcello D. Bronstein³

ABSTRACT

The definition of the etiology of hyperprolactinemia often represents a great challenge and an accurate diagnosis is paramount before treatment. Although prolactin levels > 200-250 ng/mL are highly suggestive of prolactinomas, they can occasionally be found in other conditions. Moreover, as much as 25% of patients with microprolactinomas may present prolactin levels < 100 ng/mL, which are found in most patients with pseudoprolactinomas, drug-induced hyperprolactinemia, or systemic diseases. On the other hand, some conditions may lead to falsely low PRL levels, particularly the so-called hook effect, that is an assay artifact caused by an extremely high level of PRL, and can be confirmed by repeating assay after a 1:100 serum sample dilution. The hook effect must be considered in all patients with large pituitary adenomas and PRL levels within the normal range or only modestly elevated (e.g., < 200 ng/mL). An overlooked hook effect may lead to incorrect diagnosis and unnecessary surgical intervention in patients with prolactinomas. Another important challenge is macroprolactinemia, a common finding that needs to be identified, as it usually requires no treatment. Although most macroprolactinemic patients are asymptomatic, many of them may present galactorrhea or menstrual disorders, as well as neuroradiological abnormalities, due to the concomitance of other diseases. Finally, physicians should be aware that pituitary incidentalomas are found in at least 10% of adult population. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(1):9-22

Keywords

Hyperprolactinemia; diagnostic pitfalls; hook effect; macroprolactinemia; pituitary incidentalomas

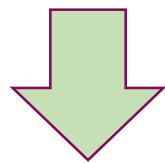
¹ Division of Endocrinology, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil
² Departments of Medicine and Neurological Surgery, and Northwest Pituitary Center, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA
³ Neuroendocrine Unit, Division of Endocrinology and Metabolism, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

Уровень ПРЛ до 2 000 мЕд/л (100 нг/дл) более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза, но м.б. у 25% больных с пролактиномами.

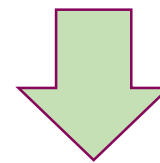
Диагностика гиперпролактинемии

- Для постановки диагноза гиперпролактинемии рекомендовано однократное определение пролактина
- При сомнительных результатах можно провести повторное тестирование уровня пролактина

Если уровень пролактина менее 2000 мЕД/л (94 нг/мл)

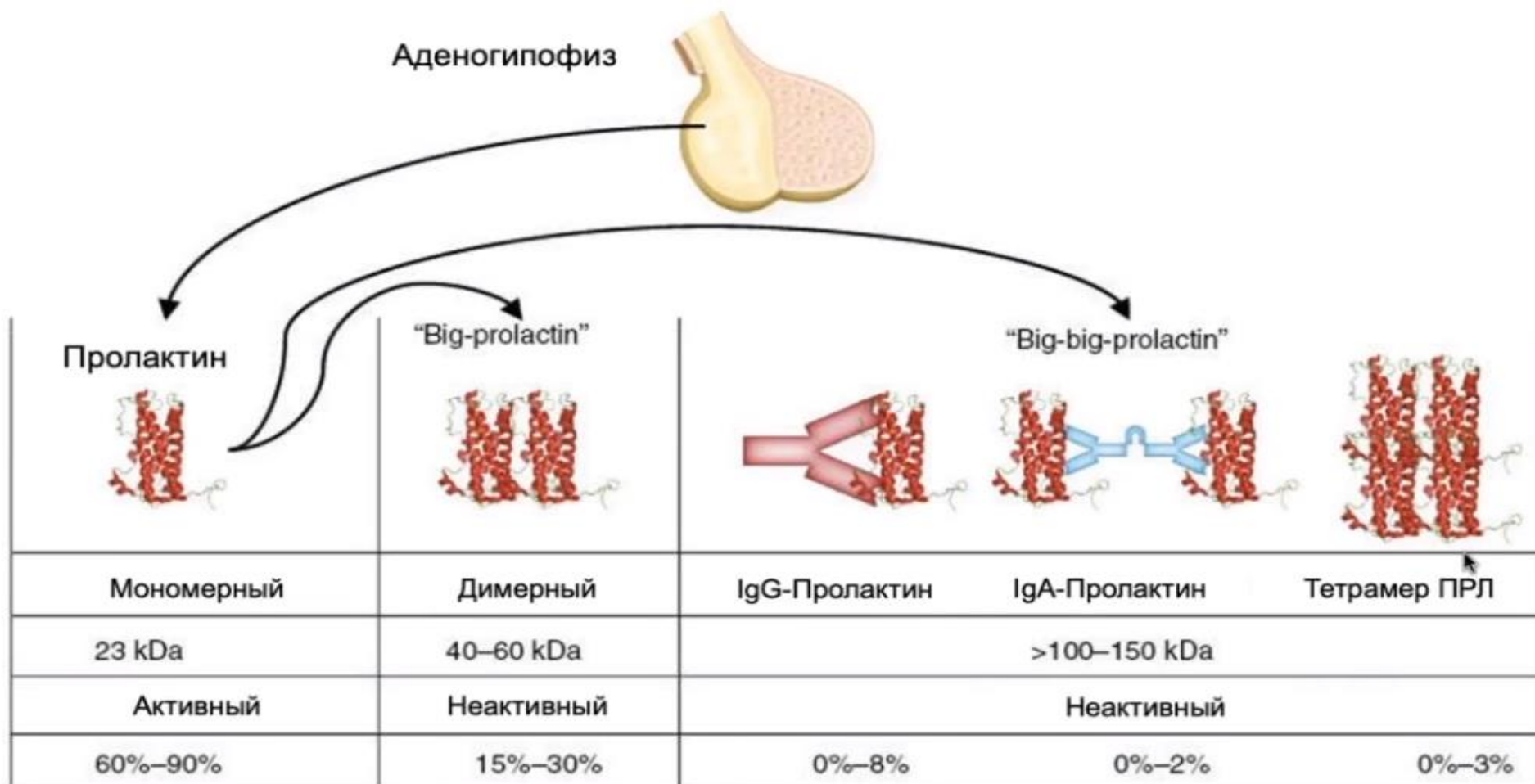


**Повторно нормальный
уровень ПРЛ –
патологической
гиперпролактинемии НЕТ**



**Повторно уровень ПРЛ
превышает референсные
значения –
обследование продолжаются**

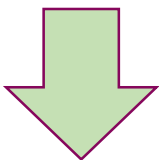
Молекулярный полиморфизм пролактина



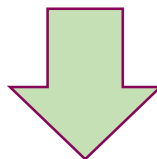
Дифференциальная диагностика вида гиперпролактинемии

У пациентов с нефизиологической гиперпролактинемией рекомендуется
исключить:

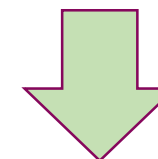
- Прием пролактин - стимулирующих препаратов
- Первичный гипотиреоз
- Почечную недостаточность
- Опухоль хиазмально-селлярной области



**Пролактин – секретирующие
опухоли гипофиза
Другие опухоли
хиазмально-селлярной
области**



**Симптоматическая
гиперпролактинемия
(гипотиреоз, почечная
недостаточность)**



**Нейролептическая
гиперпролактинемия**

Инструментальная диагностика

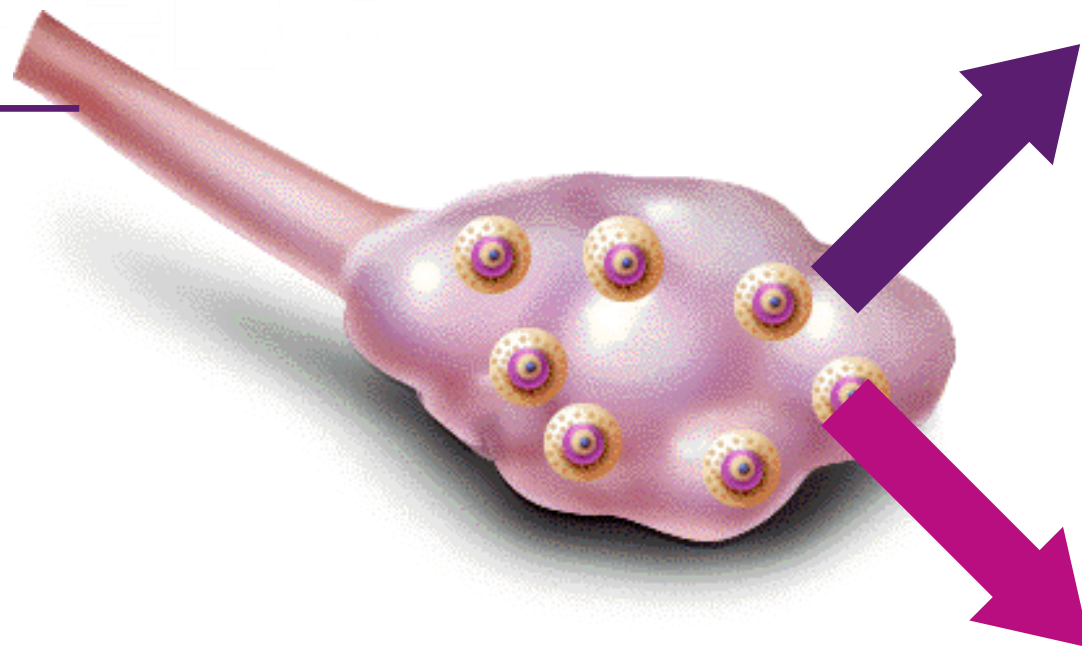
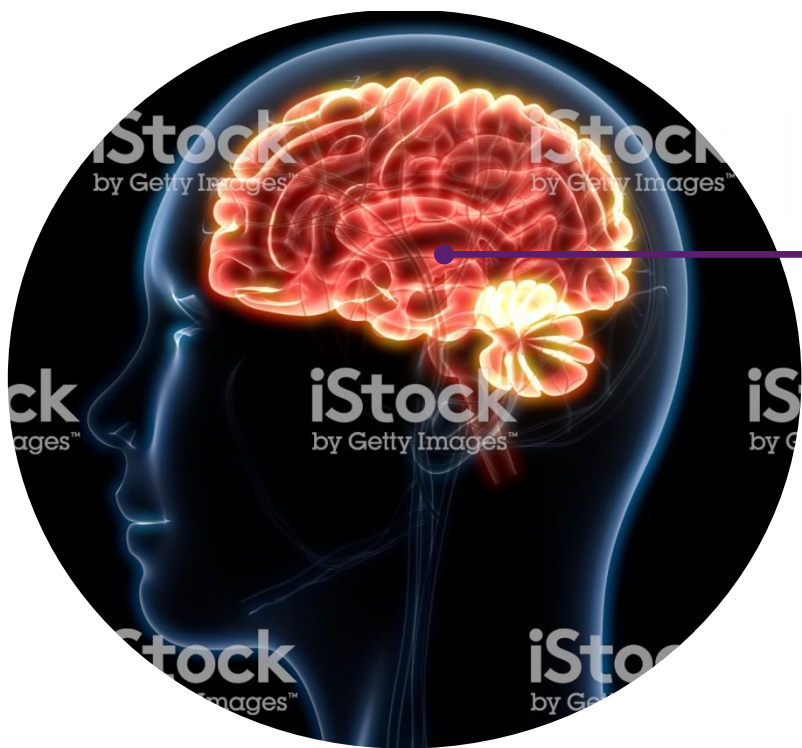
МРТ головного мозга рекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области.

- ❖ Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии:

Прибегнуть к данному исследованию следует после исключения вторичных причин гиперпролактинемии или при первичном подозрении на имеющуюся опухоль (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения).

Лечение гиперпролактинемии



Основные задачи лечения

- ❖ Нормализация уровня пролактина
- ❖ Восстановление фертильности у женщин и мужчин, а также половой функции у мужчин
- ❖ Устранение галактореи
- ❖ Восстановление овуляторного менструального цикла
- ❖ При наличии пролактин-секретирующей аденомы гипофиза – достижение регрессии или стабилизации роста опухоли

Лечебная тактика при гиперпролактинемии

- **1-ая линия терапии – лечение агонистами дофаминовых рецепторов (1А)**
 - для нормализации уровня пролактина
 - для стабилизации размеров опухоли
- **Препарат выбора среди агонистов – каберголин**
(оригинальный препарат Достинекс) (1А)
 - более высокая эффективность при снижении уровня пролактина
 - частое уменьшение размеров опухоли
- **Доза препарата подбирается индивидуально по уровню ПРЛ**

Эволюция агонистов дофамина

Продолжительность действия



Каберголин
115 часов (~5 дней)



Хинаголид
24 часа

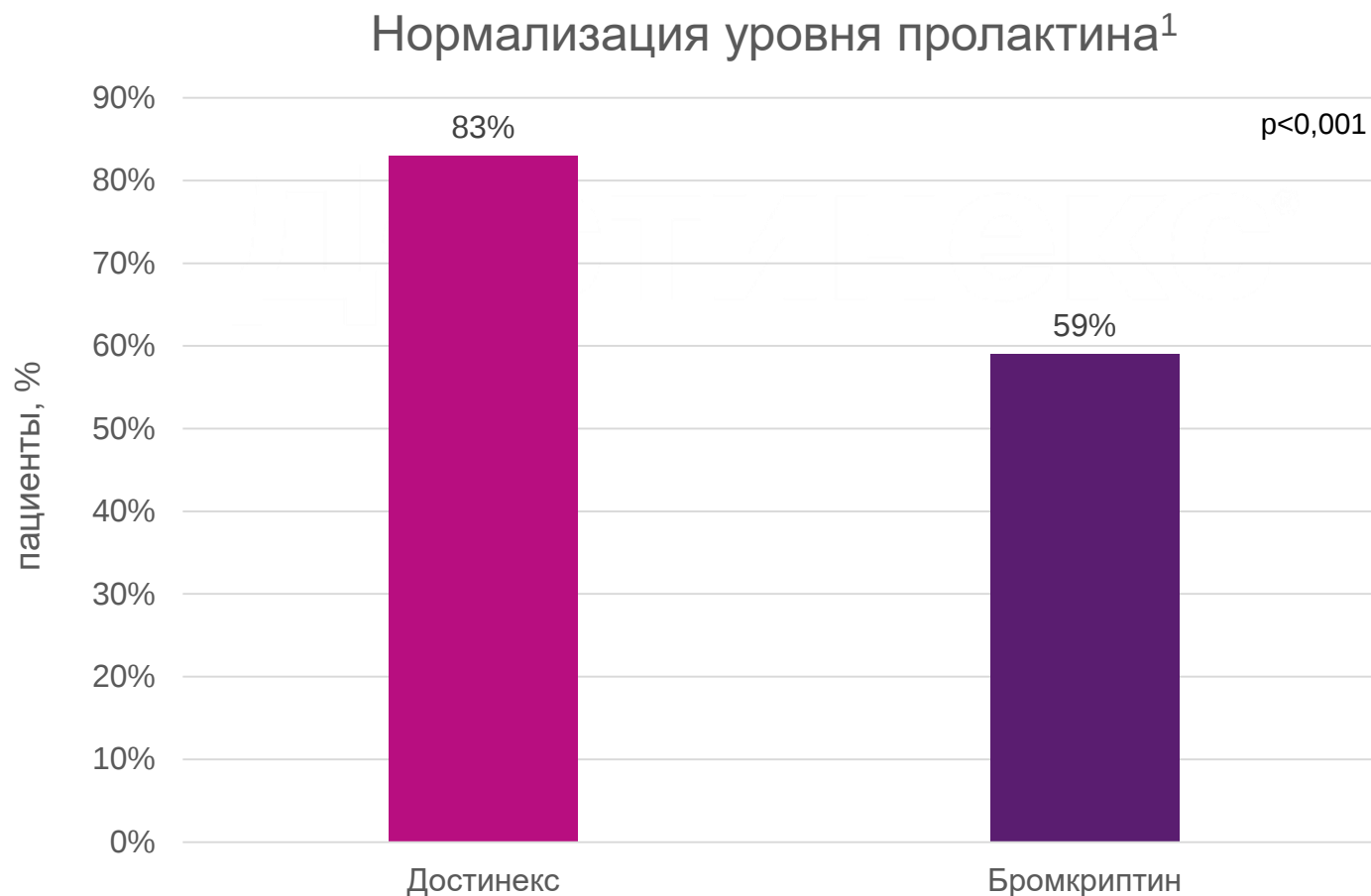


Бромокриптин
12 часов

ДОСТИНЕКС® (каберголин)

- ❖ Дофаминергическое производное алкалоида спорыньи **с сильной продолжительной пролактинснижающей активностью**
- ❖ **Избирательное и прямое** действие на D2-дофаминовые рецепторы гипофиза
- ❖ **Действует дольше** других агонистов дофамина – до 28 дней у пациентов с ГПРЛ

Сравнительная эффективность ДОСТИНЕКС® и бромокриптина в лечении синдрома ГПРЛ



Снижение концентрации пролактина в плазме крови отмечается в течение 3 часов после приёма ДОСТИНЕКС® и сохраняется в течение 7-28 дней у пациентов с гиперпролактинемией²

Период наблюдения: 24 недели

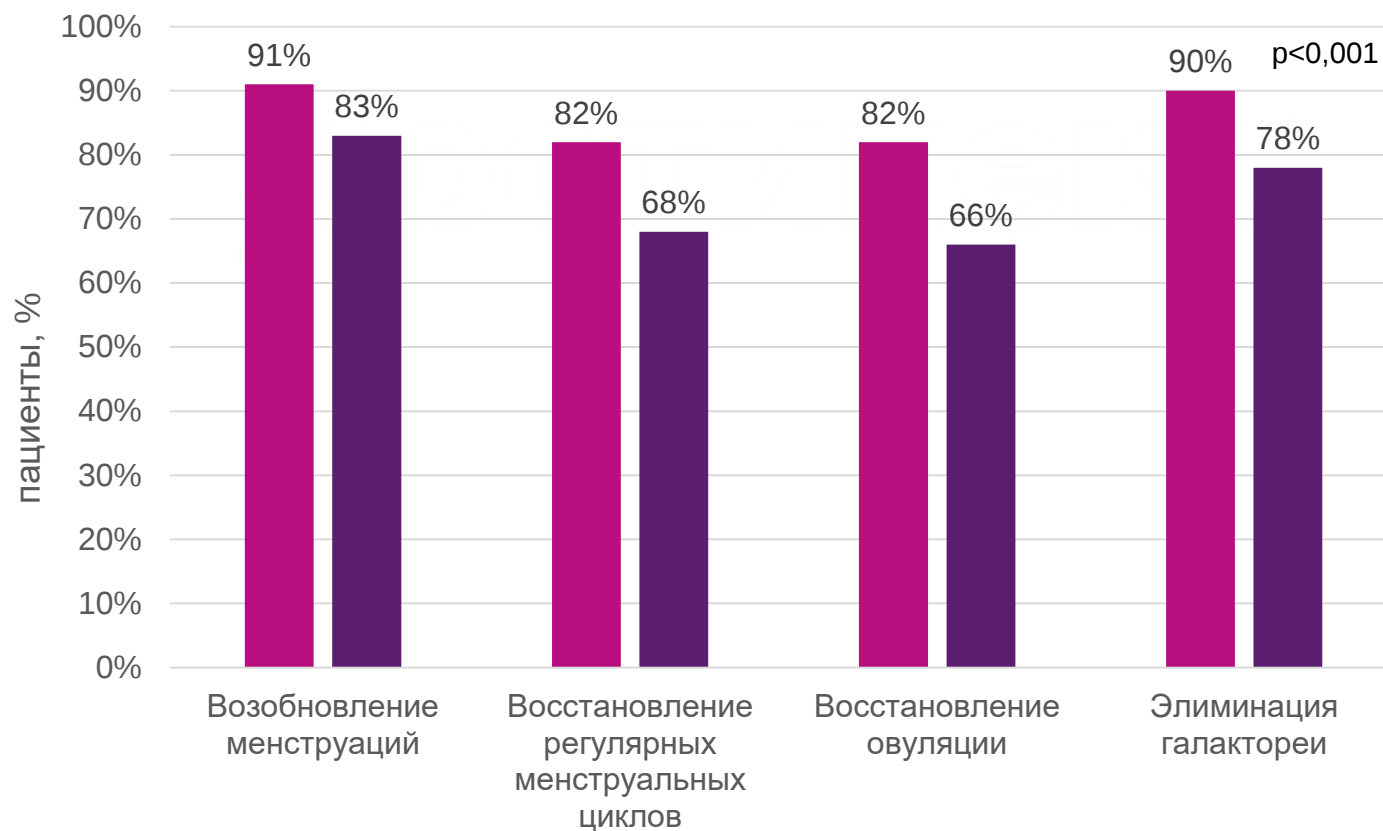
- ДОСТИНЕКС® — 0,5 мг 2 раза в неделю (n=223)
- Бромкриптин — 2,5-5,0 мг 2 раза в сутки (n=236)

1. J. Webster, MD "A comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea" New England Journal of Medicine 331:904-909, 1994 (стр. 5)

2. Инструкция по медицинскому применению препарата ДОСТИНЕКС П N13905/01

ДОСТИНЕКС®: эффективное лечение всей широты симптоматики ГПРЛ

Нормализация симптомов¹

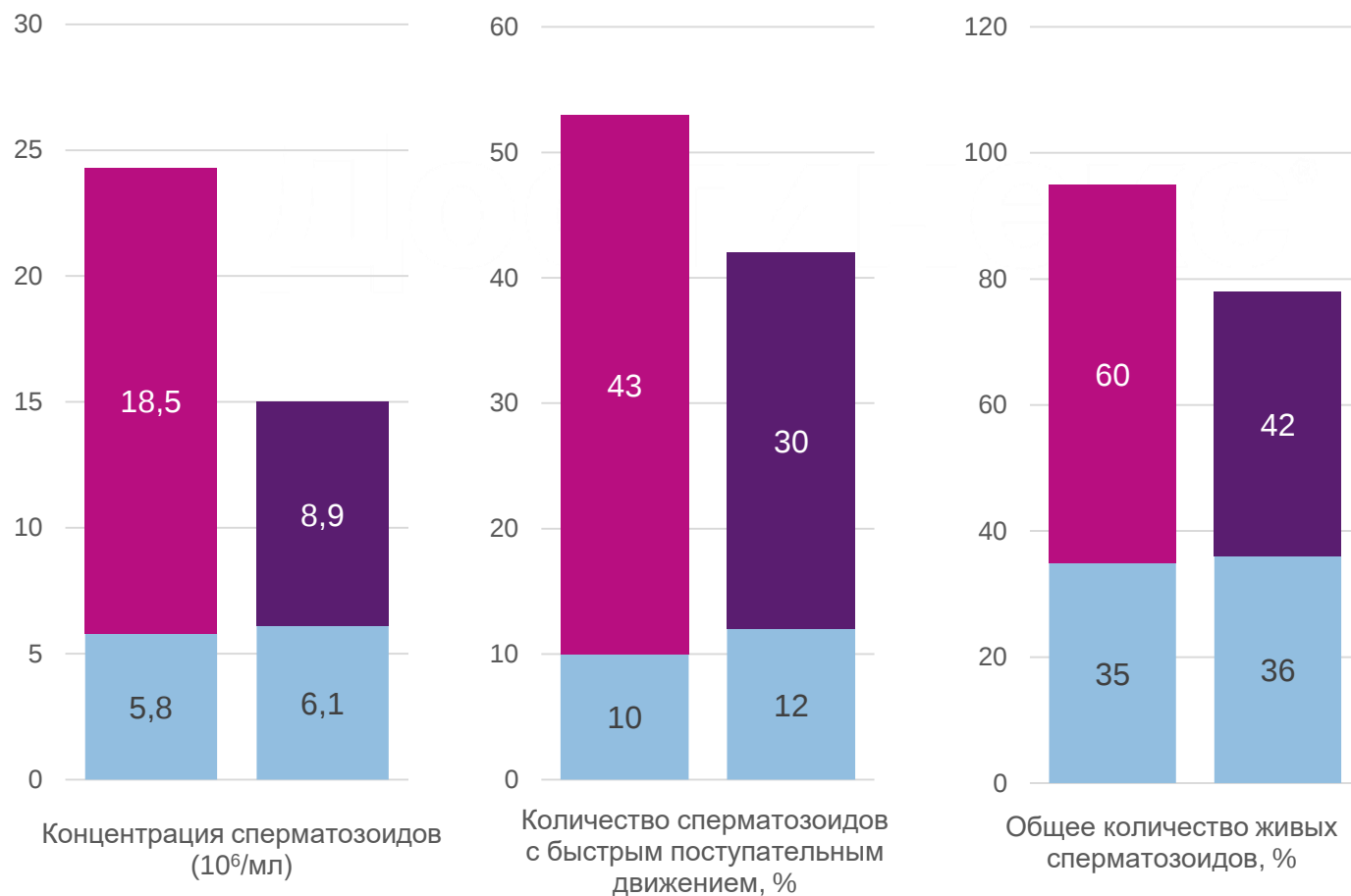


ДОСТИНЕКС® — оригинальный каберголин с клинически доказанной эффективностью в лечении синдрома гиперпролактинемии

Продолжительность терапии: 6 месяцев

- ДОСТИНЕКС® — 0,5 мг 2 раза в неделю (n=223)
- Бромкриптин — 2,5-5,0 мг 2 раза в сутки (n=236)

ДОСТИНЕКС®: эффективное лечение всей широты симптоматики ГПРЛ



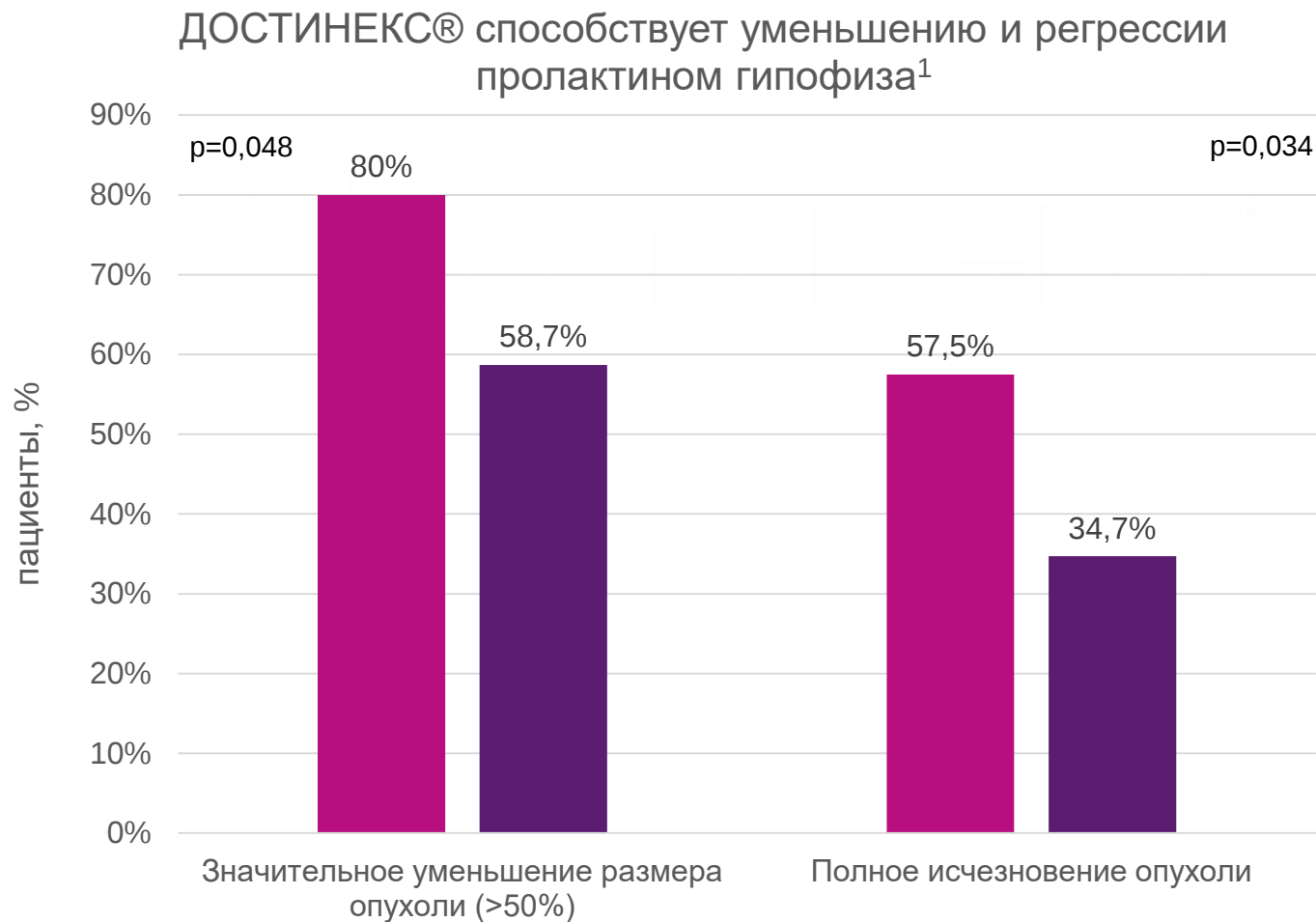
ДОСТИНЕКС® нормализует уровни пролактина и тестостерона и показатели спермограммы у большинства мужчин с пролактиномами.

Период наблюдения за пациентами с макропролактиномами: 6 мес.

- ДОСТИНЕКС® – 0,5±1,5мг/нед. (n=7)
- Бромокриптин – 5±15 мг/сутки (n=10)
- Перед началом терапии

De Rosa M. et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine //European journal of endocrinology. – 1998. – Т. 138. – №. 3. – С. 286-293.

ДОСТИНЕКС® стал «золотым стандартом» лечения гиперпролактинемии^{1,2}



Средняя продолжительность лечения:
ДОСТИНЕКС® – 12,5±8,9 мес.
Бромкриптин – 13,3±9,6 мес.
n=40 (пациенты с макропролактиномами,
не получавшие ранее лечения)

■ ДОСТИНЕКС® — 1.7±0.7 мг/нед (n=117)
■ Бромкриптин — 8.8±3.3 мг/д (n=128)

При микропролактиномах
рекомендовано проводить МРТ
через год от начала терапии,
а затем каждые несколько лет

При макропролактиномах —
через 6 месяцев от начала
терапии и в дальнейшем
ежегодно²

1. L.Vilar, M.C. Freitas et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. J Endocrinol Invest. 31:436-444, 2008 (стр. 439-441) 2. Molitch M. E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review //Jama. – 2017. – Т. 317. – №. 5. – С. 516-524.

Длительность лечения агонистами дофаминовых рецепторов

- Длительность лечения – в течение 2-х лет или до наступления беременности
- Длительность лечения опухолевой и неопухолевой гиперпролактинемии не различается
- После 2-х лет лечения можно постепенно уменьшать дозу Достинекса до минимально возможной – ½ таблетки два раза в неделю
- Лечение можно отменить при следующих условиях (2В):
 - продолжительность лечения более 2-х лет
 - нормализация уровня пролактина на фоне применения минимальных доз Каберголина
 - отсутствие признаков аденомы гипофиза или уменьшение ее размера на 50% и более от исходного ее размера по данным МРТ
 - доступность пациента для дальнейшего наблюдения

Пациентка Н, 32 года

Жалобы :

избыточную массу тела, частые головные боли, отсутствие беременности в течение 3 лет регулярной половой жизни без предохранения, нерегулярные менструации по типу олигоменореи.

Из анамнеза:

С 28 лет отмечает нарушение МЦ по типу задержек до 2–3 мес., к врачам не обращалась.

Периодически соблюдает ограничительные диеты с целью снижения массы тела – без успеха.

В 2019 г. по поводу головных болей, обследовалась и лечилась у невролога с диагнозом Цефалгия (медикаментозная терапия, ИРТ)

Клинический случай

В 2020 году обратилась к гинекологу по поводу бесплодия.

Показатели гормонов крови (ЛГ, ФСГ, тестостерон, эстрадиол) были в норме и соответствовали репродуктивному возрасту.

УЗИ органов малого таза – без особенностей.

В связи повышением гликемии 6.2 ммоль/ л направлена к эндокринологу.

Обследование:

ТТГ – норма

ПРЛ до 2500 мМЕ/л, мономерный ПРЛ -2300 мМЕ/л

Клинический случай

Проведена МРТ головного мозга: в проекции гипофиза определяется объемное образование (17 x 16 x 14 мм), охватывает левую внутреннюю сонную артерию, хиазма без признаков компрессии.

Заключение: макроаденома гипофиза.

Назначена терапия:

Каберголин 0,5 мг по 1 таблетке 2 р/нед

Клинический случай

Контроль значения ПРЛ на фоне приема каберголина через 2 мес. от начала терапии - 350 мМЕ/л

Доза Каберголина уменьшена до 0,25 мг 2р/нед

Еще через 3 мес. лечения ПРЛ – 250 мМЕ/л

- На фоне терапии нормализовался МЦ, похудела на 5 кг, головные боли уменьшились.
- Через 6 месяцев наступила спонтанная беременность

Благодарю за внимание

