

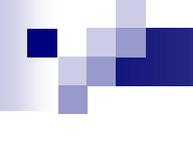


Гиперпролактинемия: нюансы диагностики и ведения пациенток

**Зав. кафедрой акушерства и
гинекологии ПИМУ,
д.м.н., проф. Боровкова Л.В.**

Практические аспекты
ведения пациенток с синдромом гиперпролактинемии

**Выступление подготовлено при поддержке компании Pfizer
Мнение докладчика может не совпадать с мнением компании
Pfizer.
Компания Pfizer не несет ответственности за правильность
указания литературных источников**



Гиперпролактинемия - биохимический маркер гипоталамо-гипофизарной дисфункции (синдром гиперпролактинемии, гиперпролактинемический гипогонадизм, синдром персистирующей галактореи-аменореи)

Распространенность в общей популяции женщин **0,05%**. При вторичной аменореи до **10%**, при бесплодии до **25-40%** пациенток.

Нормальные уровни ПРЛ

у женщин **12 нг/мл** (240 мМЕ/л)

У мужчин **7 нг/мл** (140 мМЕ/л)

Верхний уровень у мужчин и женщин
20-27 нг/мл (400-540 мМЕ/л)

Гиперпролактинемия

Женщины > **27 нг/мл** (550 мМЕ/л)

ПРЛ

- **<1500** мМЕ/л – функциональная гиперпролактинемия
- **1500-4000** мМЕ/л – микропролактиномы, кисты гипофиза, «пустое турецкое седло»
- **4000-5000** мМЕ/л – макропролактинома

Уровень базального пролактина в диагностике гиперпролактинемии



Регуляция секреции пролактина

ПРЛ-ингибирующие факторы (ПИФ)

Дофамин (D1 и D2 рецепторы) D1-стимулируют аденилатциклазу и ↑ ПРЛ, D2-её ингибируют

- ГАМК
- Гастрин
- Соматостатин
- Гонадотропин-связывающий белок

ПРЛ-стимулирующие факторы (ПСФ)

- Серотонин
- TRГ (тиреотропин-релизинг гормон)
- ГнРГ
- Опиаты
- Окситоцин

Гиперпролактинемия

Физиологическая

- беременность
- лактация
- сон
- половой акт
- физические нагрузки

Фармакологическая

- прием препаратов

Первичная - органическая (60-75%)

- Микропролактиномы до 1 см и макропролактиномы > 1 см (чаще в латеральных отделах передней доли гипофиза, где max лактотрофов)
- Нефункционалирующие аденомы (19 – 27%)

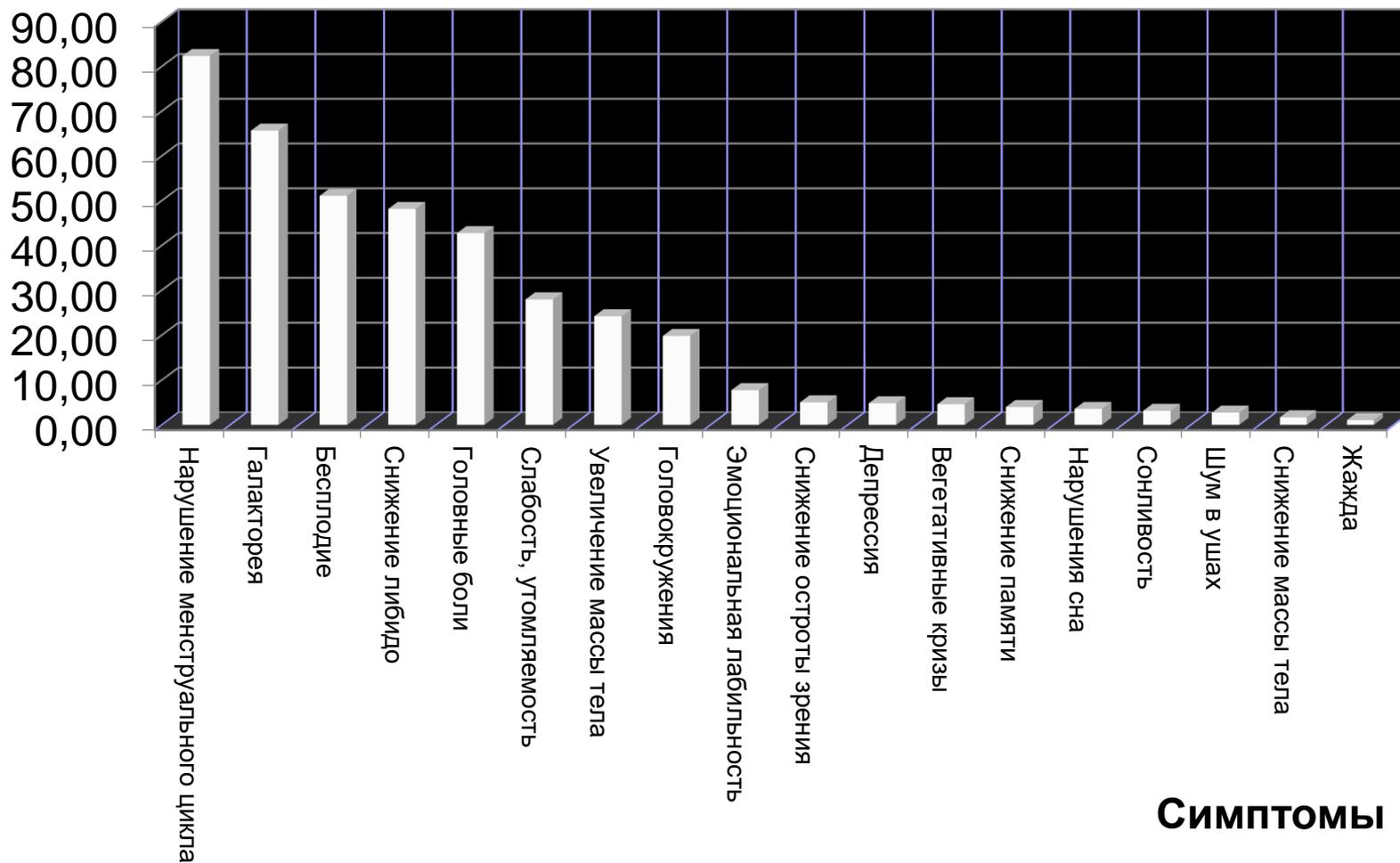
Причины:

1. Повреждение ножки гипофиза - краниофарингиома
2. «пустое турецкое седло»
3. интраселлярная киста
4. киста кармана Ратке
5. интраселлярная менингиома – воспалительно-инфильтративные изменения гипофизарной области

Вторичная (функциональная)

- Первичный гипер- и гипотиреоз
- СПКЯ
- Недостаточность коры надпочечников
- Врожденная дисфункция коры надпочечников
- Цирроз печени
- Сахарный диабет
- Хроническая почечная недостаточность
- Гормональноактивные опухоли яичников, продуцирующих эстрогены
- Эндометриозы
- Хронические воспалительные заболевания органов м/т
- Миома матки

Клинические проявления гиперпролактинемии

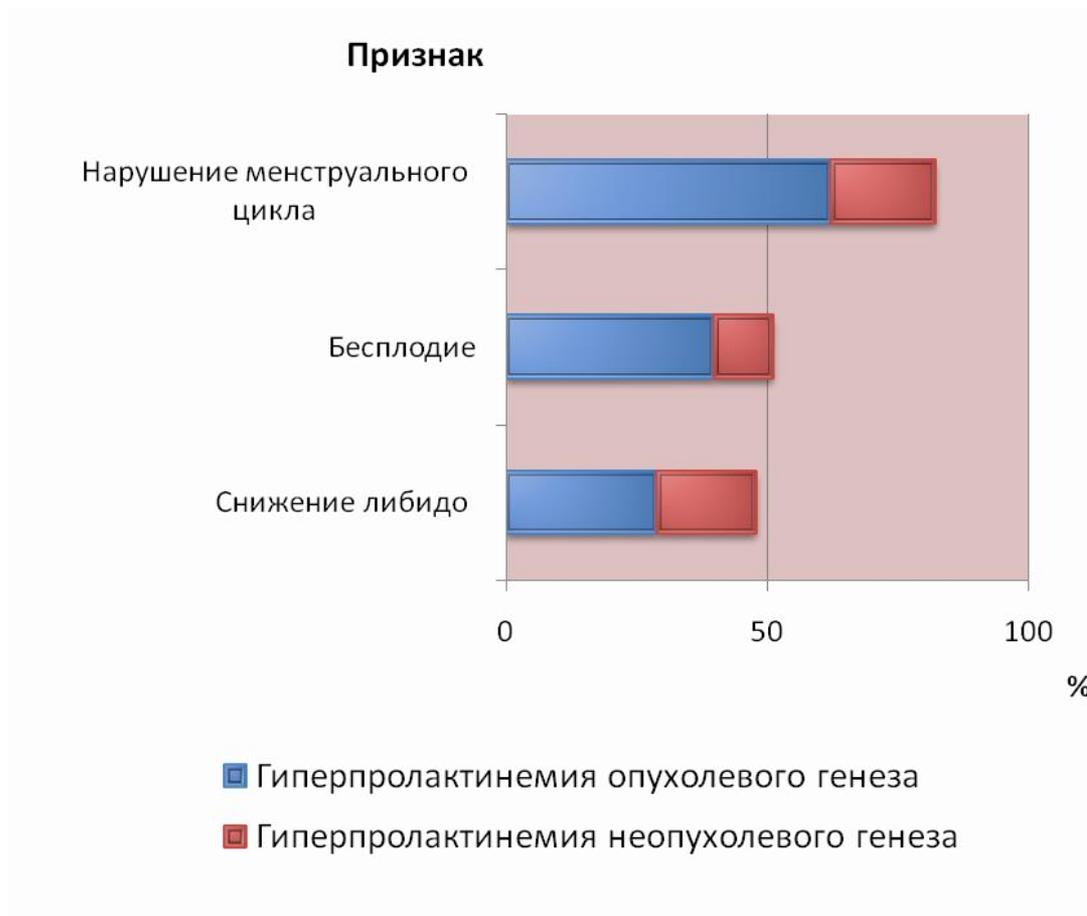


СИМПТОМЫ

Гетерогенность иммунореактивного ПРЛ

- "**малый**" ПРЛ (ММ около 23 кДа), соответствующий мономерной форме гормона с высокой рецепторной связывающей и биологической активностью (50-90%)
- "**большой**" ПРЛ (ММ около 50 кДа), возможно состоящий из димерной и тримерной форм (5-25%)
- "**большой-большой**" ПРЛ (ММ около 100 кДа) - (9-21%)
- **гликозилированная** форма ПРЛ (ММ 25 кДа) - (15-25%)

Встречаемость клинических признаков у женщин с синдромом гиперпролактинемии опухолевого и неопухолевого генеза



Показания к определению пролактина

- Нарушение менструальной функции у женщин
- Бесплодие
- Галакторея
- Снижение либидо
- Задержка полового развития у девочек
- Любое образование гипоталамо-гипофизарной области, выявленное при МРТ или КТ
- Состояние после операции по поводу любого образования гипоталамо-гипофизарной области

Диагностика гиперпролактинемии

Уровень ПРЛ в крови

- Утром натощак с **8.00-11.00**, при ↑ ПРЛ повторяют на **5-7-ой** день м/ц; при аменорее и **олигоменорее** через **10-14 дней** (3 раза с интервалом в 20 минут) – **↑ ПРЛ в 2-х пробах** → **гиперпролактинемия**
- Гормональные исследования: **ТТГ, св. Т4, ЛГ, ФСГ, Т, эстродиол**
- Фармакологические пробы по показаниям
- Рентгенологические исследования, МРТ головного мозга
- Исследование глазного дна и полей зрения
- Ультразвуковое исследование органов малого таза
- Лапароскопия
- Диагностика остеопении

Цели лечения гиперпролактинемии

- Восстановление овуляторных менструальных циклов
- Восстановление фертильности у женщин
- Уменьшение массы опухоли
- Лечение гиперпролактинемии направлено на достижение восстановления нормальной концентрации пролактина при отсутствии макропролактинемии

Требования к препаратам для лечения гиперпролактинемии

- Эффективность воздействия на синтез пролактина
- Высокая селективность к D2 рецепторам аденогипофиза
- Длительное действие
- Хорошая переносимость

Медикаментозное лечение гиперпролактинемии

- ПРЛ-секретирующие опухоли гипофиза
- Необходимость медикаментозной предоперационной подготовки перед нейрохирургическим вмешательством
- Продолженный рост опухоли во время беременности у женщин с ПРЛ-секретирующими опухолями
- Подавление лактации
- Нарушения менструального цикла и бесплодие, обусловленные повышением ПРЛ в сыворотке крови

Лечение гиперпролактинемии

- **Агонисты ДА или дофаминомиметики**
 - **Бромокриптин** начинают с $\frac{1}{4}$ таблетки постепенно ↑Д
до 1 т (5-10 дней)
При **функциональной гиперпролактинемии** 1-2 т в день (5 мг)
6 мес. в непрерывном режиме
При **микропролактиномах** 5-10 мг (2-4 табл.) 12 мес.
При **макропролактиномах** 10-12,5 мг (4-5 табл.) 18-24 мес.
 - **Абергин** – стимулирует ДА рецепторы на уровне гипоталамуса 4-16 мг в сутки (м.б. ↓АД)
 - **Норпролак** – доза подбирается индивидуально 0,025 мг 1 раз в сутки 3 дня (если есть резистентность к парлоделу)
 - **Достинекс** – 0,5 мг (1 табл.) 2 раза в нед. (прекращают прием за 1 мес. до предполагаемого зачатия)
- Фитотерапия:**
- **Агнукастон** (Циклодинон) по 1т в день или 40 кап. 1р. в день утром 3 мес. в непрерывном режиме (ПРЛ менее 1000 мМЕ/мл)

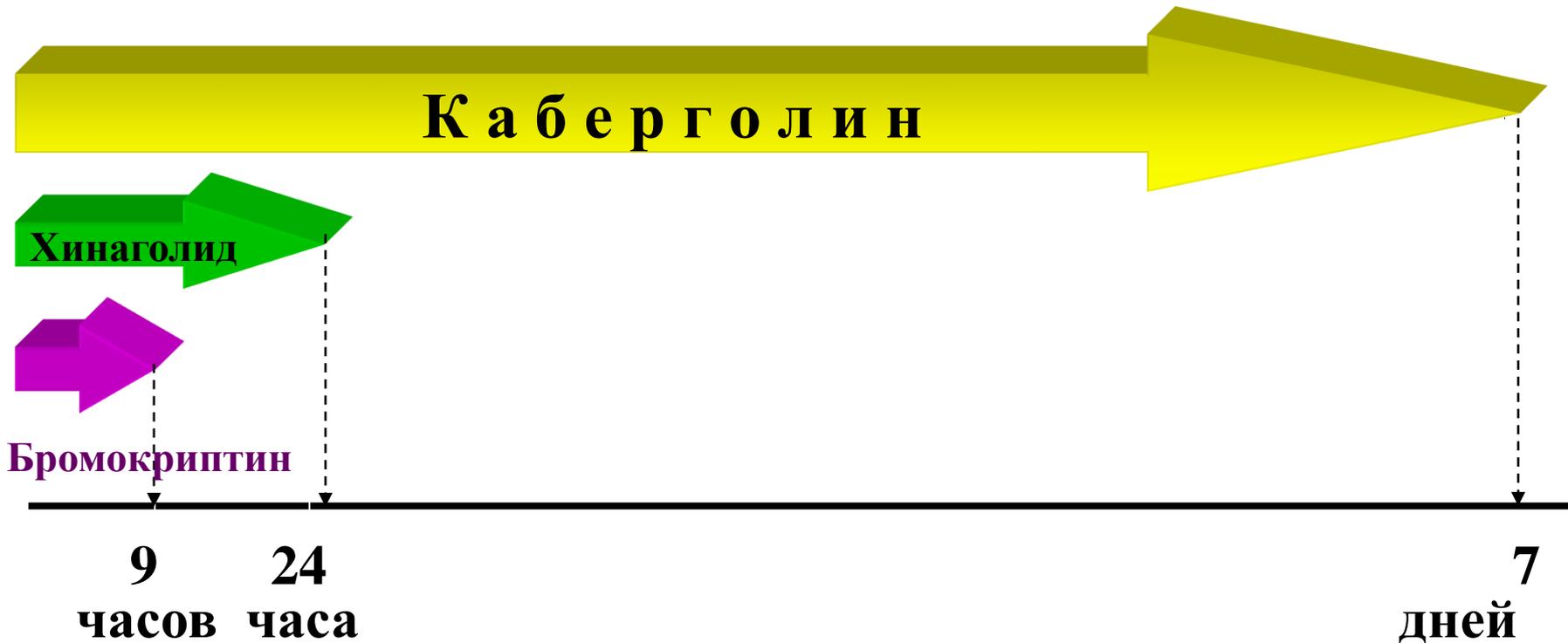
Противопоказания и меры предосторожности:

- Индивидуальная непереносимость
- Детский возраст (до 16 лет)
- Тяжелые ССЗ, синдром Рейно
- Язва желудка и 12-п кишки, ЖК кровотечения
- Тяжелые психические и когнитивные нарушения
- Преэклампсия или послеродовая АГ

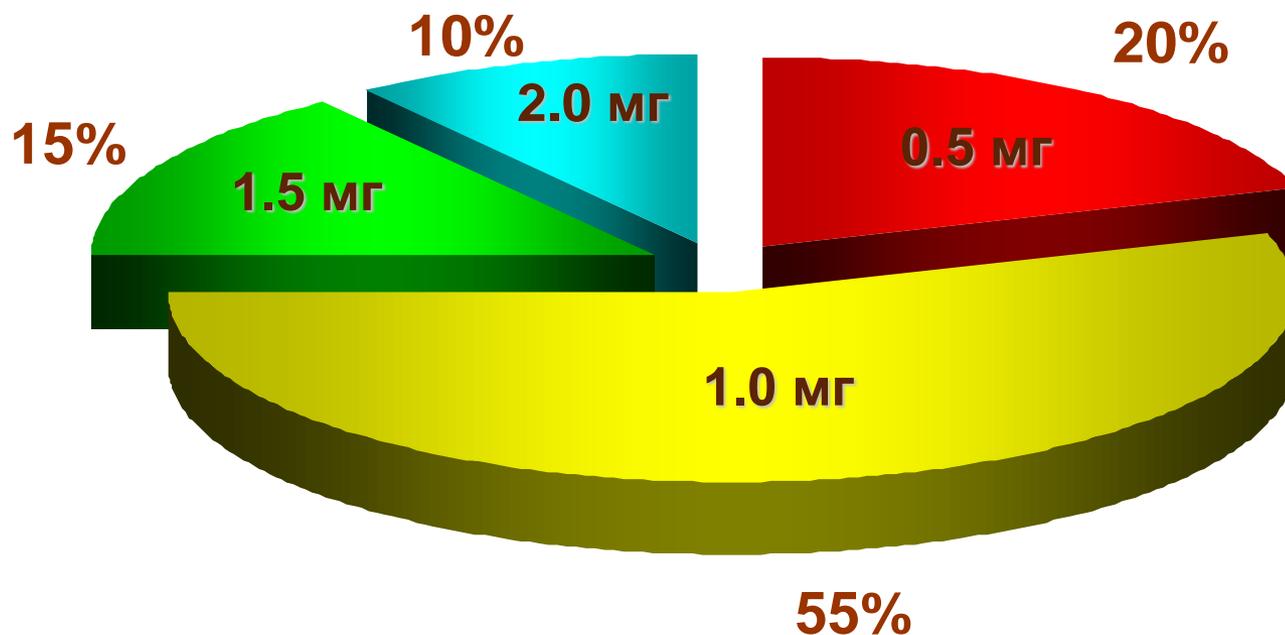
Побочные эффекты:

- ↓ АД
- Головокружение
- Тошнота
- Рвота
- Головная боль

Продолжительность пролактин- ингибирующего эффекта различных дофаминергических препаратов



Дозировка КАБЕРГОЛИНА, требующаяся для нормализации уровня ПРЛ

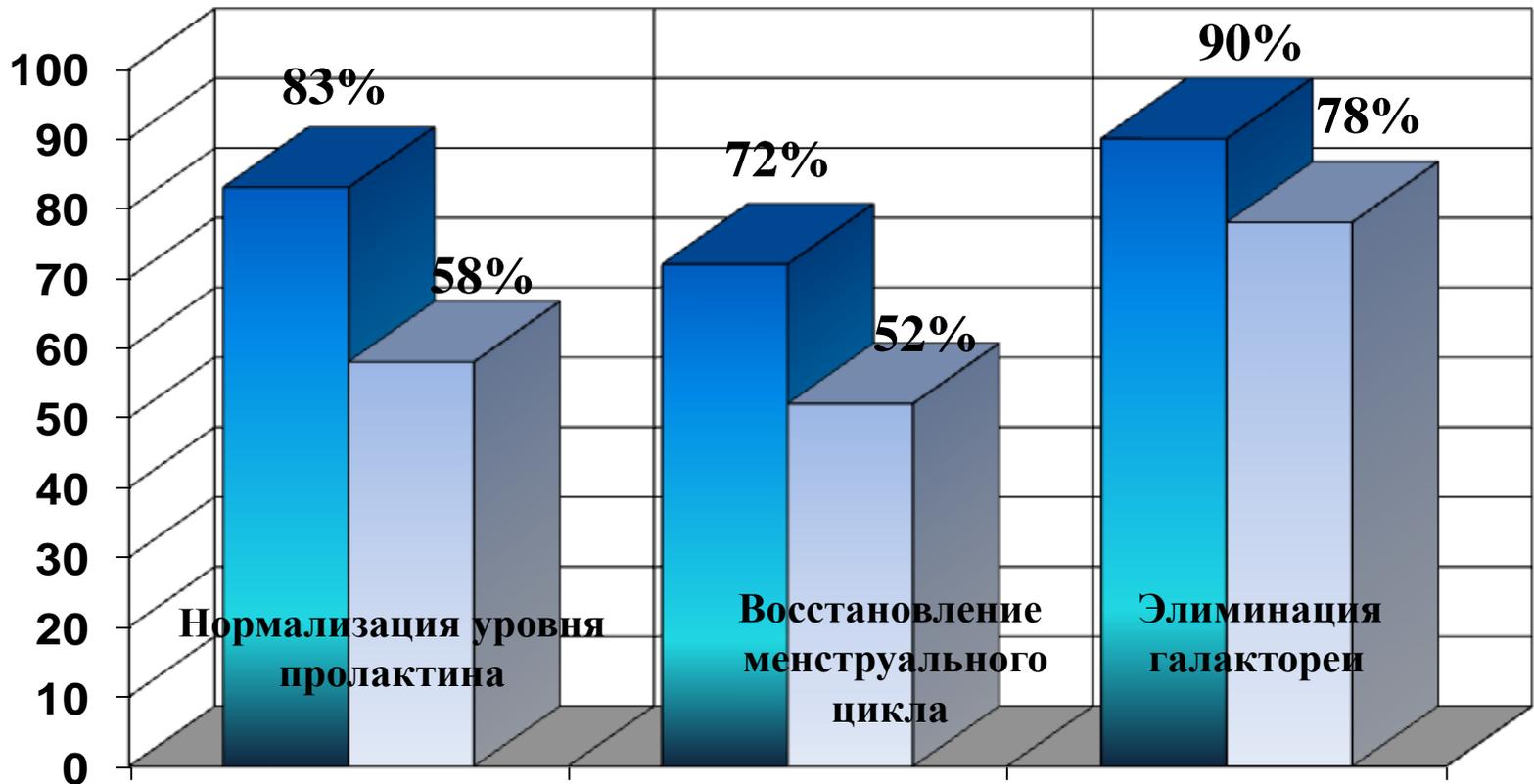


Динамика размеров пролактиномы у пациентки М., 28 лет

на фоне лечения Каберголином в течение 6 месяцев (2 мг в неделю)



Сравнительная эффективность каберголина и бромокриптина



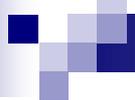
■ Каберголин 0,5 - 1 мг дважды в неделю (n=223)

■ Бромокриптин 2,5 - 5,0 мг дважды в день (n=236)

Контроль ПРЛ на фоне лечения **1 раз в месяц**
(на **5-7 день** м/ц при регул. цикле и **1 раз в 30 дней** при
аменорее)

Гестагены - при недостаточности лютеиновой
фазы

Стимуляция овуляции - при ановуляторных
циклах



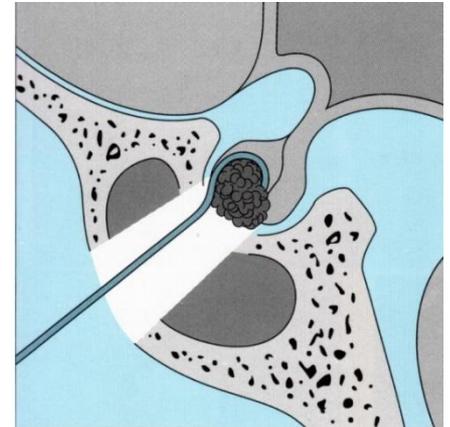
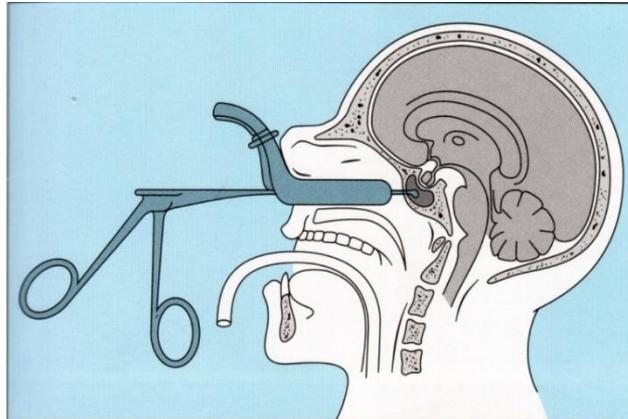
Опухоли – хирургические,
лучевые и медикаментозные методы
(трансфеноидальный доступ)

Осложнения:

- Нарушение полей зрения
- Паралич глазодвигательных мышц
- Пангипопитуитаризм

Показания к оперативному лечению гиперпролактинемии

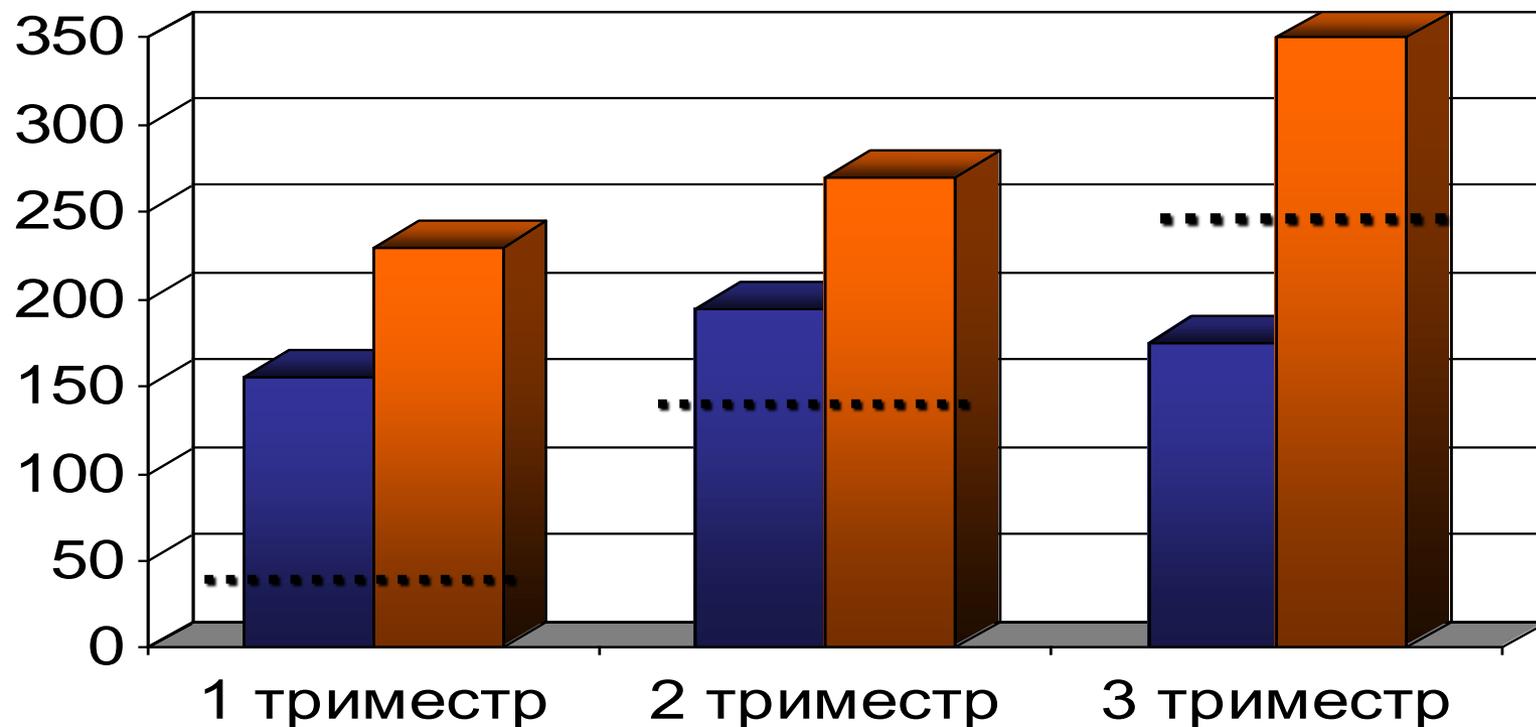
- Прولاктиномы, рефрактерные к терапии агонистами дофамина
- Непереносимость агонистов дофамина
- Опухоли, сопровождающиеся ликвореей
- Макроаденомы с минимальным или умеренным супраселлярным распространением
- Опухоли, сопровождающиеся хиазмальным синдромом



Показания к лучевой терапии гиперпролактинемии

- Неэффективность или непереносимость медикаментозной терапии
- Противопоказания к оперативному нейрохирургическому лечению или отказ от оперативного лечения
- Необходимость дополнительного воздействия после операции при большом объеме опухолевой ткани или признаках аденоматозной инвазии

Пролактин сыворотки крови у пациенток с пролактиномами в течение беременности в сравнении с контрольной группой



■ Микропролактиномы ■ Макропролактиномы

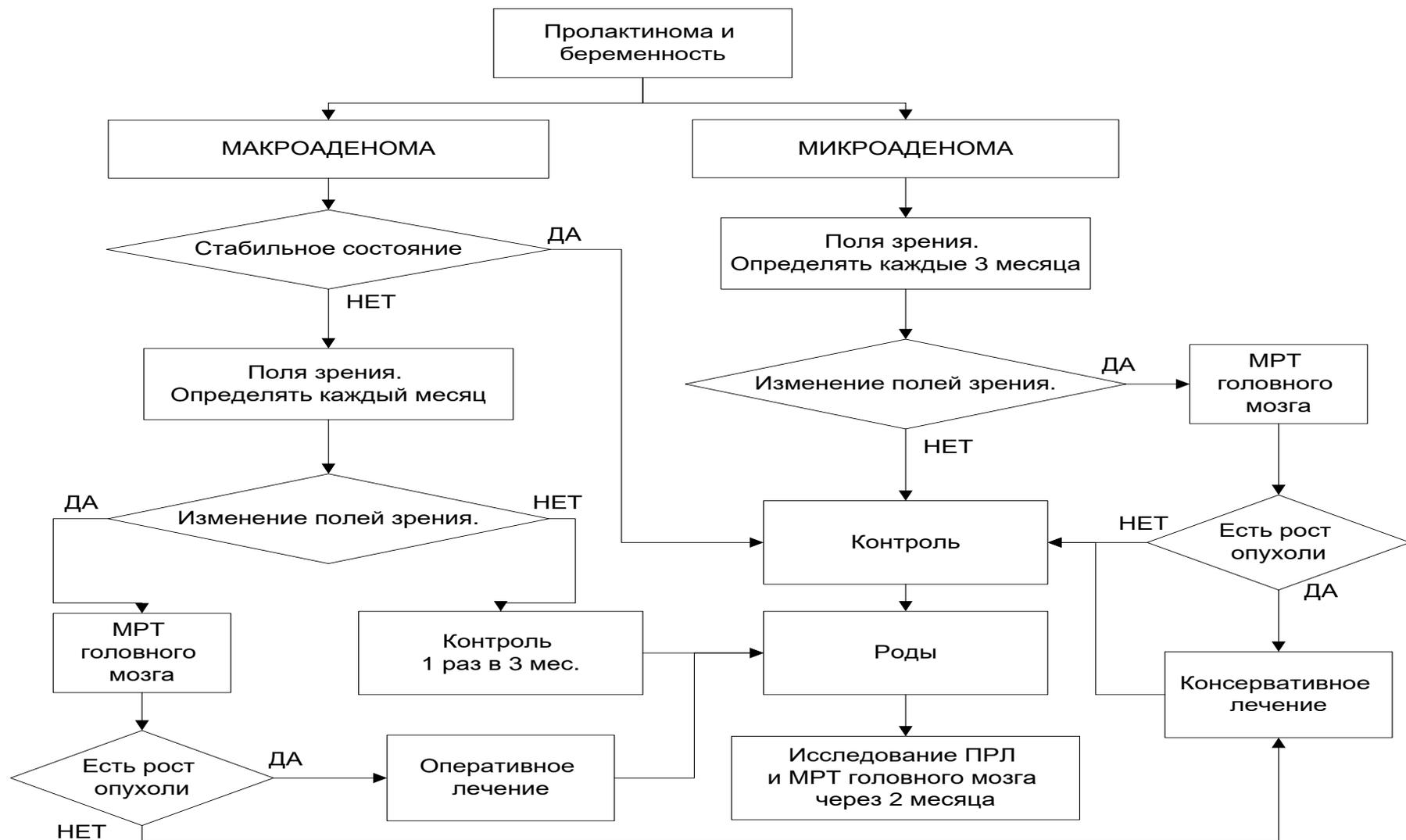
Исход беременностей, индуцированных Каберголином

- Клинические центры:
37 гинекологических и
эндокринологических
стационаров
- 226 беременностей у 205
женщин с
гиперпролактинемией
- каберголин в дозе 0,125 - 4 мг
в неделю
- период воздействия на плод
от 1 до 144 дней

Основные выводы:

- Каберголин не увеличивает
риск многоплодной либо
внематочной беременности.
- Каберголин не увеличивает
риск преждевременных родов
- Каберголин не оказывает
негативное влияние на
здоровье матери и ребенка
- Беременность,
индуцированная
каберголином, не является
показанием к ее прерыванию

Алгоритм ведения пациенток с пролактиномами в течение беременности



Подавление лактации:

Достинекс - 0,25 мг в сутки 2 раза в день 2 дня

Бромокриптин - 2,5 мг 2 раза в сутки 14 дней

Предотвращение лактации:

Достинекс - 1 мг однократно в 1-ый день после родов

Бромокриптин - 2,5 мг 2 раза в сутки 14 дней



Благодарю за внимание