

Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Москва
2014

1. Методология.

Методы, использованные для сбора /селекции доказательств: поиск в электронной базе данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Уровни доказательности и классы рекомендации.

Уровень	Источник доказательств	
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных. Крупные мета-анализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов.	
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты не презентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай-контроль».	
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию.	
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.	
Класс	Описание	Расшифровка

A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией.
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений.
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов.
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, <i>либо</i> убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой.	Не рекомендовано.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из неё рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на доказательность и приемлемость результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников (материалов), используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценке обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Составители настоящих рекомендаций: акад. Мельниченко Г.А., д.м.н., проф. Рожинская Л.Я., д.м.н. Дзеранова Л.К., к.м.н. Пигарова Е.А., д.м.н., проф. Романцова Т.И., д.м.н. Гринева Е.Н., д.м.н. Андреева Е.Н., д.м.н, проф. Марова Е.И., акад. Дедов И.И.

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами: д.м.н. Догадин С.А., д.м.н., проф. Суплотова Л.А., д.м.н., проф. Мирзабалаева А.К., к.м.н. Чесноченко Л.И., д.м.н., проф. Киселева Т.П., д.м.н. Иловайская И.А., к.м.н. Сентюрин Л.Б., Северина Т.И., Малишевская А.С., Иванова М.П., к.м.н. Сазонова О.В., к.м.н. Шабанова Л.Ю., к.м.н. Панюшкина Г.М.

Предварительная версия была также обсуждена и одобрена в ходе проведения телеконференций с ведущими эндокринологами регионов и городов Российской Федерации: республика Башкортостан, Новосибирская, Свердловская, Воронежская, Ростовская области, г. Санкт-Петербург.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые изменения регистрировались.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (I, II, III, IV) и индикаторы доброкачественной практики приводятся при изложении текста рекомендаций.

Введение.

Гиперпролактинемия – стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. Секретция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. В большей мере пролактин синтезируется и секретируется клетками гипофиза – лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию пролактина путем связывания с D₂ рецепторами лактотрофов.

Пролактин обладает широким спектром биологического действия в организме человека, является полифункциональным гормоном, участвующим в инициации и поддержании лактации, функционировании желтого тела, продукции прогестерона. В 60% случаев гиперпролактинемия вне лактации вызывается лактотрофными аденомами (пролактиномами), на долю которых приходится около 40 % всех аденом гипофиза. На основании размера опухоли пролактиномы классифицируются на микропролактиномы (до 10 мм) и макропролактиномы (более 10 мм). В редких случаях пролактиномы могут быть одним из проявлений наследственно-обусловленного заболевания, так называемого синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа, или диагностироваться в рамках семейных изолированных пролактином. Гиперпролактинемия также может развиваться вследствие нарушений гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений под влиянием фармакологических препаратов или других патологических состояний. В некоторых случаях наблюдается идиопатическая гиперпролактинемия. Причины, способствующие развитию гиперпролактинемии, перечислены в табл. 1.

Табл.1 Этиология гиперпролактинемии.

- Физиологические состояния:
 - Коитус
 - Физическая нагрузка
 - Лактация
 - Беременность
 - Сон
 - Стресс
- Патологические состояния:
 - Нарушения гипоталамо-гипофизарной системы
 - Гранулематозные процессы
 - Инфильтративные процессы
 - Облучение
 - Киста кармана Ратке
 - Травмы: разрыв ножки мозга, хирургические вмешательства в области турецкого седла
 - Опухоли: краниофарингиома, герминома, метастатическое поражение, менингиома, разрастание опухоли, расположенной над турецким седлом
- Поражение гипофиза:
 - Акромегалия
 - Идиопатическая форма гиперпролактинемии
 - Лимфоцитарный гипофизит или опухоли расположенные вблизи турецкого седла

- Макроаденома (компрессионная)
 - Плюригормональная аденома
 - Пролактинома
 - Хирургические вмешательства
 - Травмы
- Системные нарушения:
- Грудная клетка – травмы грудной стенки, опоясывающий лишай
 - Хроническая почечная недостаточность
 - Цирроз печени
 - Эпилептический приступ
 - Синдром поликистозных яичников
 - Синдром ложной беременности
- Применение фармакологических препаратов:
- Анестетики
 - Антikonвульсанты
 - Антидепрессанты
 - Антигистамины
 - Антигипертензивные препараты
 - Агонисты ацетилхолина
 - Наркотические препараты
 - Стимуляторы высвобождения катехоламинов
 - Блокаторы дофаминовых рецепторов
 - Ингибиторы синтеза дофамина
 - Эстрогены: оральные контрацептивы и их отмена
 - Нейролептики/антипсихотические средства
 - Нейропептиды
 - Опиаты и антагонисты опиатных рецепторов

В независимости от причины гиперпролактинемии, избыточная секреция пролактина приводит к нарушениям пульсаторного выброса ЛГ, ФСГ, и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию. Со стороны репродуктивной системы у женщин наблюдаются галакторея, нарушения менструального цикла (аменорея, олиго-опсоменорея, ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы), бесплодие, снижение полового влечения, фригидность. У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции, уменьшение вторичных половых признаков, бесплодие вследствие олигоспермии, гинекомастия. Пациентов с макропролактиномами могут беспокоить жалобы, связанные с наличием объемного образования – головная боль, повышение внутричерепного давления, сужение полей зрения.

1.0 Диагностика.

1.1 Лабораторная диагностика.

Основным диагностическим критерием гиперпролактинемии служит определение уровня пролактина в сыворотке крови. Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлены не только транзиторным повышением гормона при стрессах или чрезмерных физических нагрузках, но и существенной вариабельностью показателей у одного и того же больного при соблюдении всех рекомендаций по сбору крови.

В зарубежных рекомендациях указывается, что однократное выявление повышенного уровня сывороточного пролактина достаточно для постановки диагноза при условии, что проба была получена у пациента, не испытывающего чрезмерный стресс при венепункции.

1.1.1 Большинство российских экспертов придерживаются мнения о необходимости как минимум двукратного проведения лабораторного анализа.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций C)

Как правило, микроаденомы ассоциированы с уровнем более 5000 мЕд/л (250 мг/л), макроаденомы – более 10000 мЕд/л (500 мг/л), при этом уровень пролактина менее 2000 мЕд/л (100 мг/л) более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза. Однако, учитывая значимые вариации в уровне пролактина, судить о размере опухоли по степени его повышения достаточно сложно.

1.1.2 Многократное измерение уровня пролактина с помощью проб с тиролиберинном, леводопой, домперидоном не имеют преимуществ перед измерением базального пролактина для постановки диагноза гиперпролактинемии.

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

Противоречие между значительными размерами опухоли и умеренным повышением уровня пролактина может быть обусловлено сдавлением гипофизарной ножки объемным образованием sellarной области или несовершенством лабораторной диагностики – «НООК»-эффектом.

«НООК»-эффект – это артефакт в методике определения уровня пролактина и некоторых других пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона может быть незначительно повышенным или даже нормальным при очень высоких истинных значениях.

1.1.3 При несоответствии больших размеров аденомы гипофиза и умеренного повышения уровня пролактина, рекомендуется последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных результатов.

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

Повышение уровня пролактина при отсутствии каких-либо клинических проявлений нередко объясняется феноменом макропролактинемии. При макропролактинемии в крови преобладают не мономерные фракции пролактина, а полимерные димеры или комплексы молекулы пролактина с иммуноглобулином класса G, обладающие большим молекулярным весом и характеризующиеся отсутствием биологических эффектов. В настоящее время эффективным способом выявления макропролактина является реакция преципитации с этиленгликолем.

1.1.4 У пациентов с асимптоматической гиперпролактинемией рекомендуется исключение феномена макропролактинемии.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций B)

1.2 Визуализирующие методики в диагностике пролактином.

1.2.1 МРТ головного мозга является наиболее информативным методом в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области.

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

Прибегнуть к данному исследованию следует после исключения вторичных причин гиперпролактинемии или при первичном подозрении на имеющуюся опухоль (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения). Для лучшей визуализации рекомендуется проводить исследование в режиме T1 и T2-взвешенных изображений с применением контрастного усиления. В случаях невозможности выполнения МРТ, следует

провести компьютерную томографию с высоким разрешением (уровень доказательности 1, класс рекомендаций В).

1.3 Другие методы обследования при гиперпролактинемии.

В случае выявления макропролактиномы или гормонально-неактивной аденомы гипофиза с супраселлярным ростом, необходима консультация офтальмолога с оценкой остроты зрения, состояния зрительного нерва и компьютерной периметрией. При длительном анамнезе гиперпролактинемического гипогонадизма целесообразно выполнение рентгеновской остеоденситометрии для диагностики остеопороза.

Как правило, опухоли гипофиза, в том числе и пролактиномы, имеют спорадический характер. Тем не менее некоторые из них включены в ряд определенных наследственных синдромов, таких как MEN1 (мутация гена *MEN1*), Carney комплекс (мутация гена *PRKARIA*), а также семейные изолированные аденомы гипофиза, развитие которых ассоциировано с мутациями гена-супрессора *AIP*.

1.3.1 В случаях отягощенного семейного анамнеза, сочетания пролактиномы с другими эндокринными заболеваниями или агрессивного течения заболевания целесообразно выполнить генетическое исследование для уточнения диагноза, определения тактики ведения пациента и прогноза.

(уровень доказательности 4, класс рекомендаций С)

1.4 Некоторые аспекты дифференциальной диагностики.

Учитывая многообразие этиологической структуры истинной гиперпролактинемии дифференциальная диагностика должна включать тщательный анамнез заболевания, инструментальное исследование органов и систем, вовлеченных в процессы регуляции секреции или метаболизма пролактина.

1.4.1 Пациентам с гиперпролактинемией рекомендуется обследование функции щитовидной железы, почек, печени, исключение наличия объемного образования гипоталамо-гипофизарной области, приема ряда лекарственных средств, беременности у женщин.

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций А)

У одной трети пациентов с заболеваниями почек гиперпролактинемия развивается вследствие снижения выведения и повышения продукции гормона. При первичном гипотиреозе нередко отмечается умеренная гиперпролактинемия, обусловленная гиперплазией гипофиза при длительном неадекватном лечении. Гиперпролактинемия наблюдается при приеме лекарственных препаратов: нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов, опиатов, анестетиков, гипотензивных средств, комбинированных оральных контрацептивов и др.

Об идиопатической гиперпролактинемии свидетельствует исключение возможных причин функционального повышения пролактина на фоне нормальной структуры гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ. Примерно у 10% таких пациентов через некоторое время диагностируется микроаденома, в 30% - наблюдается спонтанная ремиссия.

Уровень пролактина имеет определенную ценность при проведении дифференциального анализа, однако, четких критериев для той или иной нозологии не существует. Значимое повышение уровня пролактина более 5000 мЕд/л (250 мг/л), свидетельствующее в пользу пролактиномы, может наблюдаться и при лечении метоклопрамидом, rispеридоном, фенотиразином.

1.4.2 При подозрении на развитие фармакологической гиперпролактинемии, рекомендуется повторное определение уровня пролактина через 72 часа после отмены препарата, если таковая не несет риск для пациента.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций С)

Механизм гиперпролактинемии при применении лекарственных препаратов заключается в их антидофаминовом действии. Уровень пролактина при пероральном приеме препаратов повышается постепенно и для его нормализации достаточно 3-х дневного перерыва терапии. Несмотря на то, что лекарственная гиперпролактинемия зачастую протекает бессимптомно, у женщин могут отмечаться галакторея, аменорея, у мужчин - снижение либидо и эректильная дисфункция.

Верапамил вызывает гиперпролактинемия в 8,5% случаев, предположительно за счет блокады дофамина. Опиаты и кокаин, воздействуя через μ -рецепторы, вызывает легкую гиперпролактинемия. Роль эстрогенов в развитии данной патологии остается спорной. Среди женщин, принимающих оральные контрацептивы с высокими дозами эстрогенов, у 12%-30% отмечалось повышение сывороточного пролактина. Необходимо отметить, что для ряда препаратов трудно точно определить период полного выведения лекарственного вещества и нормализации уровня пролактина, особенно это касается депо-форм. В любом случае, отмену психотропных препаратов должен проводить врач-психиатр после оценки возможности применения альтернативного лечения.

1.4.3 У пациентов со стойкой гиперпролактинемией и невозможностью полной отмены препарата, рекомендуется проведение МРТ-исследования головного мозга для исключения опухолей гипоталамо-гипофизарной области.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

2.0 Лечение гиперпролактинемии.

2.1 Лечение лекарственной гиперпролактинемии.

Лечение лекарственной гиперпролактинемии рекомендуется начинать с прекращения приема препарата. Если отмена терапии неприемлема, следует оценить возможность применения альтернативных препаратов.

2.1.1 При невозможности отмены или замены психотропного лекарственного средства, необходимо рассмотреть целесообразность назначения агонистов дофамина после консультации с психиатром для оценки риска развития психозов.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

2.1.2 При наличии асимптоматической лекарственно индуцированной гиперпролактинемии пациенты не нуждаются в проведении специфического лечения.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций B)

2.1.3 У пациентов с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, снижением минеральной плотности костной ткани возможно использование препаратов эстрогенов или тестостерона.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

2.2 Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза.

Цели лечения:

- нормализация уровня пролактина
- уменьшение размеров опухоли
- устранение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма и восстановление фертильности
- предотвращение рецидива или возобновления роста опухоли.

Пациенты с симптоматической гиперпролактинемией, микро- или макропролактиномами требуют назначения лечения для предотвращения роста опухоли и минимизации последствий.

2.2.1 Методом выбора у пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза является применение медикаментозного лечения – агонистов дофамина.
(уровень доказательности 1, класс рекомендаций А)

2.2.2 Ряд пациентов с микроаденомами и бессимптомным течением заболевания могут не нуждаться в назначении медикаментозной терапии ввиду маленькой вероятности роста опухоли.
(уровень доказательности 3, класс рекомендаций С)

Такой подход актуален среди пациенток пременопаузального возраста при условии сохранения менструального цикла и полном отсутствии или I степени галактореи, а также женщин в пери-и постменопаузе, когда повышенный уровень пролактина не способствует развитию гипогонадизма.

2.3. Медикаментозная терапия.

Приоритет медикаментозного лечения пролактином перед хирургическими методами и лучевой терапией был неоднократно показан на большом количестве исследований. Терапия агонистами дофамина при синдроме гиперпролактинемии является наиболее целесообразной с точки зрения патогенеза заболевания. При использовании агонистов дофамина снижается синтез и секреция пролактина, уменьшаются размеры аденомы.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие агонисты дофамина:

1) Каберголин – эрголиновый селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов. Длительный период полувыведения позволяет применять препарат 1-2 раза в неделю. Начальная дозировка составляет 0,25-0,5 мг в неделю с последующим наращиванием дозы до нормализации уровня пролактина. Как правило средняя доза составляет 1 мг/нед, хотя в случаях резистентных пролактином может составлять 3-4,5 мг нед.

2) Бромокриптин – эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов. Препараты бромокриптина первыми стали применяться для лечения гиперпролактинемии более 30 лет назад. В отличие от каберголина, бромокриптин является неселективным агонистом дофаминовых рецепторов в головном мозге, что определяет большее количество побочных эффектов. Начальная дозировка составляет 0,62-1,25 мг в сутки, терапевтический диапазон в пределах 2,5-7,5 мг в сутки.

3) Хинаголид – является неэрголиновым селективным агонистом дофаминовых рецепторов. Начальная доза составляет 25 мкг в сутки с постепенным увеличением каждые 3-5 дней на 25 мкг. Среднесуточная доза около 75 мкг, максимальная 300 мкг.

Побочные явления при терапии агонистами дофамина:

Как правило, побочные явления возникают при инициации лечения, вследствие чего начальная доза должна быть низкой, особую значимость также приобретают рекомендации по приему препарата.

Наиболее распространенные побочные явления при терапии агонистами дофамина:

- со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, тошнота, рвота, запоры, диспепсия.
- со стороны нервной системы: головокружения, головная боль, сонливость, слабость, бессонница.
- со стороны сердечно-сосудистой системы: постуральная гипотензия, ортостатический коллапс.

2.3.1 Каберголин является препаратом первой линии как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли.
(уровень доказательности 1, класс рекомендаций А)

Подход к мониторингованию эффективности лечения в большей мере индивидуален у каждого пациента ввиду различия размеров опухоли, скорости ее роста и ответа на лечение.

Наблюдение пациентов включает:

1) Периодическое измерение уровня пролактина, первично через 1 месяц после начала лечения для коррекции терапии;

2) МРТ-исследование головного мозга через 1 год (или 3 месяца у пациентов с макропролактиномой при повышенном уровне пролактина на фоне приема антидофаминергических препаратов или при присоединении новой симптоматики (галакторея, расстройства полей зрения, головные боли, гормональные расстройства));

3) Консультация офтальмолога у пациентов с макропролактиномами при риске повреждения зрительного перекреста;

4) Диагностика сопутствующих заболеваний: вторичного остеопороза, галактореи на фоне нормализации уровня пролактина, нарушения секреции других гормонов гипофиза.

Вероятность радикальности медикаментозной терапии повышается у пациентов с идиопатической гиперпролактинемией или при наличии микроаденомы гипофиза, которые получали терапию агонистами дофамина непрерывно не менее 2-х лет.

2.3.2 Снижение дозы применяемого препарата или его отмена рекомендуются не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при условии длительной нормализации уровня пролактина и значительного уменьшения опухоли или отсутствия таковой по данным МРТ головного мозга.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

Несмотря на возможность отмены терапии при положительной динамике, к данному вопросу необходимо подходить индивидуально. Нежелательно отменять агонисты дофамина при пролактиномах, граничащих со зрительным перекрестом или кавернозным синусом. Основные критерии для отмены медикаментозной терапии представлены в табл.2.

Табл.2 Критерии для отмены медикаментозной терапии.

- Продолжительность лечения более 2-х лет
- Нормализация уровня пролактина
- Отсутствие аденомы по данным МРТ
- Значительное уменьшение размеров опухоли
 - более 50% от исходного размера
 - уменьшение размера макроаденомы менее 10 мм
- Беременность
- Постменопауза
- Возможность дальнейшего медицинского наблюдения

После отмены агонистов дофамина динамический контроль уровня пролактина проводится 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет, МРТ головного мозга показано при наличии признаков роста опухоли. Риск рецидива наиболее вероятен в течение первого года после отмены терапии и варьирует в зависимости от исходного размера опухоли, уровня пролактина и длительности лечения. В случаях рецидива гиперпролактинемии, увеличении размеров опухоли дальнейшее ведение пациента осуществляется по стандартной схеме.

2.4 Пролактиномы, резистентные к агонистам дофамина.

Резистентность опухоли к лечению наблюдается при сохранении повышенного уровня биоактивного пролактина на фоне максимально переносимых доз агонистов

дофамина и отсутствии уменьшения опухоли менее чем на 50% от исходного размера. Полная резистентность проявляется отсутствием какого-либо значимого эффекта от назначения агонистов дофамина, частичная наблюдается при снижении секреции пролактина без нормализации его уровня. Как правило, резистентные опухоли чаще встречаются у мужчин.

2.4.1 У пациентов с резистентными или частично резистентными пролактиномами перед рассмотрением вопроса о хирургическом вмешательстве рекомендуется увеличение доз агонистов дофамина до максимально переносимых.
(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

2.4.2 При непереносимости бромкриптина рекомендуется его замена на каберголин или другой агонист дофамина.
(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

Хирургическое лечение рекомендуется при неэффективности консервативной терапии. В случаях возобновления гиперпролактинемии после операции, необходимо рассмотреть вопрос о проведении лучевой терапии.

Вопрос о поражении клапанного аппарата сердца при применении агонистов дофамина все еще остается актуальным. Опубликовано значительное количество исследований, доказывающих безопасность применения стандартных доз каберголина.

2.4.3 Выполнение эхокардиографии целесообразно среди пациентов, получающих высокие начальные дозы агонистов дофамина (более 2 мг/неделю) или стандартные дозы при длительности терапии более 5 лет.
(уровень доказательности 3, класс рекомендаций B)

2.5 Хирургическое лечение.

2.5.1 Оперативное лечение требуется небольшому проценту пациентов и не является методом выбора лечения пролактином. Проведение трансфеноидальной операции рекомендуется пациентам с непереносимостью высоких доз каберголина и резистентностью к другим препаратам данной группы.
(уровень доказательности 2, класс B)

Детализированные показания к хирургическому лечению перечислены в таблице 3. Табл.3. Показания к проведению хирургического вмешательства.

- Увеличение размеров опухоли несмотря на оптимальную схему лечения
- Апоплексия гипофиза
- Непереносимость медикаментозной терапии
- Макропролактинома, резистентная к лечению агонистами дофамина
- Микроаденома, резистентная к лечению агонистами дофамина, у пациентов, планирующих беременность
- Компрессия зрительного перекреста, сохраняющаяся на фоне медикаментозного лечения
- Пролактинома с кистозным компонентом, резистентная к лечению
- Ликворея на фоне приема агонистов дофамина
- Микроаденома у пациентов с психическими заболеваниями при наличии противопоказаний к назначению агонистов дофамина

Выполнение трансфеноидальных аденомэктомий рекомендуется только в специализированных лечебных учреждениях с высококвалифицированным хирургическим персоналом. Рецидив после хирургического лечения реже встречается при микроаденомах, при макропролактиномах достигает 80%. Продолжительность безрецидивного периода индивидуальна, в большинстве случаев достигает 3-х лет. После проведения

аденомэктомии необходимо динамическое наблюдение за уровнем пролактина не менее 1 раза каждые 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет.

2.6 Лечение злокачественных пролактином.

Злокачественная пролактинома характеризуется метастатическим распространением в центральной нервной системе и за ее пределами, встречается довольно редко, всего в литературе описано около 50 случаев. На текущий момент нет достоверных патологических маркеров, дающих возможность оценить злокачественный потенциал опухоли, однако, об агрессивности объемного образования могут свидетельствовать такие факторы, как наличие множественных митозов, ядерной атипии, положительная реакция на иммуномаркеры p53, Ki-67. Смертность пациентов с пролактокарциномами после выявления метастазов составляет более 40% в течение первого года. В большинстве случаев такие пациенты проходят все методы лечения без соответствующего улучшения. Химиотерапия, включая такие препараты как прокарбазин, винкристин, цисплатин и этопозид, малоэффективна. Описаны несколько случаев положительных эффектов применения темозоломида. Показано, что данный препарат снижает уровень пролактина и замедляет рост опухоли, не экспрессирующих метилгуанин-ДНК метилтрансферазу.

2.6.1 Темозоломид является препаратом выбора для лечения пролактокарцином. **(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)**

2.7 Лучевая терапия.

Лучевая терапия, как и хирургическое лечение, не является методом выбора лечения гиперпролактинемии опухолевого генеза.

2.7.1 К лучевой терапии следует прибегнуть в случаях необходимости воздействия на остаточную ткань опухоли при невозможности проведения радикальной операции, в случаях непереносимости или резистентности к лечению агонистами дофамина, при агрессивных пролактиномах или карциномах.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций B)

Ряд авторов указывают на целесообразность временной отмены агонистов дофамина перед проведением лучевой терапии для улучшения результатов, однако, эти данные не имеют научных доказательств.

3.0 Пролактинома и беременность.

3.1 Планирование беременности.

После назначения терапии агонистами дофамина пациенткам репродуктивного возраста целесообразно рекомендовать использовать барьерные средства контрацепции, так как в случае чувствительности опухоли к действию препаратов, восстановление овуляции и фертильности происходит в скором времени после нормализации уровня пролактина. Среди пациенток пременопаузального периода с микропролактиномами и явлениями гипогонадизма, не планирующих беременность, возможно применение оральных контрацептивов с целью предотвращения развития вторичного остеопороза. Однако в ряде исследований было показано, что данная терапия может приводить к увеличению размеров опухоли.

3.1.1 Наиболее благоприятным фоном для зачатия является полная нормализация уровня пролактина и уменьшение размеров опухоли менее 10 мм.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций B)

3.1.2 Пациенткам, с микро- или макроаденомами, резистентными к лечению агонистами дофамина или в случаях непереносимости медикаментозной терапии целесообразно рассмотреть вопрос о проведении хирургического лечения.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

Безусловно, в таких случаях, учитывая вероятность развития послеоперационного гипопитуитаризма, необходимо тщательно оценить риск и потенциальную пользу оперативного вмешательства. Рост макропролактином во время беременности наблюдается в 31% случаев, при этом после прегестационного проведения операции или лучевого лечения данный показатель снижается до 2,8-4,3%, что сопоставимо с риском для микропролактином.

3.1.3 При подтверждении факта наступления беременности терапию агонистами следует отменить.

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций А)

3.1.4 У пациенток с макропролактиномами, забеременевших на фоне приема агонистов дофамина, возможно дальнейшее применение медикаментозной терапии, особенно, при близком расположении опухоли к хиазме или кавернозным синусам.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций С)

Большое число исследований, посвященных безопасности применения агонистов дофамина во время беременности посвящено бромокриптину. При наблюдении более 6000 случаев не было отмечено увеличения частоты врожденных пороков развития или самопроизвольных выкидышей. В меньшей степени, но также в значимом количестве работ подтверждена безопасность каберголина. Хинаголид имеет низкий уровень безопасности и его не следует назначать женщинам, планирующим беременность.

3.2 Ведение пациенток с пролактиномами во время беременности.

У беременных женщин уровень пролактина начинает возрастать с первого триместра и сопровождается гиперплазией и гипертрофией лактотрофов. Таким образом, повышение уровня пролактина после отмены агонистов дофамина в начале беременности и далее объективно не отражает изменения размеров опухоли или ее активности. Кроме того, у некоторых пациенток с пролактиномами возможно даже снижение уровня пролактина во время беременности.

3.2.1 Измерение уровня пролактина у беременных женщин с пролактиномами в период гестации проводить нецелесообразно.

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций А)

С целью динамического контроля беременным женщинам с пролактиномами показано наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога и офтальмолога.

Пациенткам с микроаденомами показано клиническое обследование, включающее в себя сбор жалоб и осмотр 1 раз в триместр. Для женщин с макроаденомами консультации должны проводиться не реже 1 раза в месяц с обязательным осмотром офтальмолога и периметрией 1 раз в 2-3 месяца.

3.2.2 Рутинное проведение МРТ турецкого седла беременным пациенткам с микроаденомами или макроаденомами без клинических данных, свидетельствующих о росте опухоли, нецелесообразно.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций А)

3.2.3 При подозрении на рост объемного образования рекомендовано проведение МРТ головного мозга без контрастирования.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций А)

3.2.4 При выявлении роста опухоли или прогрессировании симптоматики необходимо возобновить терапию агонистами дофамина (бромкриптин, каберголин) во время беременности.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

В случае роста опухоли во время гестации оперативное лечение также может служить альтернативой медикаментозному.

3.2.5 Проведение трансфеноидальной аденомэктомии при отсутствии ответа на медикаментозное лечение и прогрессивном снижении зрения целесообразно во втором триместре беременности.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций А)

3.3 Ведение пациенток с пролактиномами после родоразрешения.

В литературе отсутствуют данные, указывающие на прогрессирование аденом во время грудного вскармливания. Комплексное клиничко-рентгенологическое обследование пациенток с гиперпролактинемией после родов и периода лактации не выявило отрицательной динамики заболевания.

3.3.1 Среди пациенток с гиперпролактинемией целесообразно ограничить период кормления до 6-12 месяцев, а в некоторых случаях отказаться от него.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций В)

В ряде случаев после беременности наблюдается спонтанная ремиссия заболевания, в возобновлении лечения такие пациентки не нуждаются, однако дальнейшее наблюдение следует проводить в течение как минимум 5 лет.

4.0 Ведение пациенток с пролактиномами в постменопаузе.

Ведение пациенток с макропролактиномами в постменопаузе не отличается от такового в остальных возрастных группах.

4.1 У пациенток с микропролактиномами возможна отмена терапии с дальнейшим динамическим контролем в течение 5 лет

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций С)

Литература.

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М: Триада 2004; 304.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Иловайская И.А., Далантаева Н.С., Бармина И.И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы. Вестник репродуктивного здоровья. 2009; 2: 2-8.
3. Дзеранова Л.К., Табеева К.И., Гончаров Н.П., Колесникова Г.С, Добрачева А.Д. Макропролактинемия. Проблемы репродукции. 2005;11(2): 60-65.
4. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. М. 2008.
5. Иловайская И.А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов. Акушерство и гинекология 2012; 1: 2-7.
6. Клиническая нейроэндокринология. Под ред. И.И. Дедова. М 2011; 113-118.
7. Ларина А.А., Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия и беременность. Проблемы репродукции. 2013. № 3. С. 13-17
8. Klibanski A. Prolactinomas. N Engl J Med. 2010; 362: 1219-26.
9. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 273-88.
10. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 65: 265-73.
11. Petakov MS, Damjanovic SS, Nikolia-Durovia MM, Dragojlovia ZL, Obradovic S, Gligorovic MS, et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. J Endocrinol Invest. 1998; 21: 184-8.
12. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 71: 466-9.
13. Gibney J, Smith TP, Mac Kenn TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 3927-32.
14. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. Mayo Clin Proc. 2005; 80: 1050.
15. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1633-41.
16. Ikeda H, Abe T, Watanaba K. Usefulness of composite methionine-positron emission tomography/3.0-tesla magnetic resonance imaging to detect the localization and extent of early-stage Cushing adenoma. J Neurosurg. 2010; 112: 750-5.
17. Elston MS, McDonald KL, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Familial pituitary tumor syndromes. Nat Rev Endocrinol. 2009; 5: 453-61.
18. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev. 2006; 27: 485-534.

19. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Clapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68: 412-8.
20. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331: 904-9.
21. Leong KS, Foy PM, Swift AC, Atkin SL, Hadden DR, Mac Farlane IA. CSF rhinorrhoea following treatment with dopamine agonists for massive invasive prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).*2000; 52: 43-9.
22. Iyer P, Molitch ME. Positive prolactin response to bromocriptine in 2 patients with cabergoline-resistant prolactinomas. *EndocrPract.* 2011; 17: 55-8.
23. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab.*2008; 93: 4721-7.
24. 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. *EurJ Endocrinol.* 2009; 160: 747-52.
25. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70: 104-8.
26. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.*2009; 12: 153-7
27. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159: 11-4.
28. Valassi E, Klibanski A, Biller BMK. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1025-33.
29. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued. *J Clin Endocrinol Metab.*2009; 94: 2247-9.
30. Barber TM, Kenkre J, Garnett C, Scott RV, Byrne JV, Wass JAH. Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy with prolactinoma occurs commonly specially in macroprolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).*2011; 75: 819-24.
31. Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P, Gaia D, Bertagna A, Cirillo S, et al. Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivate, in idiopathic or tumourous hyperprolactinaemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 1997; 20: 547-51.
32. Barker II FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4709-19.
33. Soule SG, Farhi J, Conway GS, Jacobs HS, Powell M. The outcome of hypophysectomy for prolactinomas in the era of dopamine agonist therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 44: 711-6.
34. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonist. *Pituitary.* 2011;14:222-30.
35. Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2002; 97: 307-14.

36. Massoud F, Serri O, Hardy J, Somma M, Beauregard H. Transsphenoidal adenomectomy for microprolactinomas: 10-20 years of follow-up. *Surg Neurol.* 1996; 45: 341-6.
37. Tanaka S, Link MJ, Brown PD, Stafford SL, Young WF, Pollock BE. Gamma knife radiosurgery for patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. *World Neurosurg.* 2010; 74: 147-52.
38. Brada M, Ajijykumar TV, Minniti C. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61: 531-4.
39. Molitch M. Prolactinomas and pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 73: 147-8.
40. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med.* 1988; 85: 217-20.
41. Colao A, Abs R, Barcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2008; 68: 66-71.
42. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. *Pituitary.* 2010; 1: 345-50.
43. Colao A, Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. *Endocr Dev Basel Karger.* 2010; 17: 146-59.
44. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 54: 295-300.
45. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Stefanescu L, Horvath E, Pernicone PJ, et al. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery.* 2004; 61: 111-6.
46. Lim S, Shahinian H, Maya MM, Yong W, Heaney AP. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 518-20.
47. Cormack AI, McDonald KL, Gill AJ, Clark SJ, Burt MG, Campbell KA, et al. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71: 226-33.
48. Luque GM, Pérez-Millán MI, Ornstein AM, Cristina C, Becu-Villalobos D. Inhibitory effects of antivascular endothelial growth factor strategies in experimental dopamine-resistant prolactinomas. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011; 337: 766-74.
49. Lau Q, Scheithauer B, Kovacs K, Horvath E, Syro LV, Lloyd R. MGMT immunoreactivity in aggressive pituitary adenoma and carcinoma. *Pituitary.* 2010; 13: 367-79.