

# РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТЕРАПИИ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Г.А. Мельниченко, Л.К. Дзеранова, И.И. Бармина, Б.А. Кадашев, Л.И. Астафьева, Л.В. Шишкина

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий  
(дир. — член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

Проблема гиперпролактинемии сохраняет свою актуальность как для эндокринологов, так и акушеров-гинекологов. Около 30% случаев бесплодия ассоциированы с гиперпролактинемией. Распространенность данной патологии в популяции составляет 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин; у женщин она более чем в 10 раз выше, чем у мужчин [1]. Наибольшая частота развития гиперпролактинемии отмечается у женщин в возрасте 25—40 лет.

В значительном числе случаев патологическая гиперпролактинемия ассоциирована с наличием пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. Пролактиномы в зависимости от размера разделяют на микроаденомы (менее 1 см) и макроаденомы (более 1 см). Наличие и характер аденомы гипофиза являются одними из ключевых факторов в определении тактики ведения таких пациентов.

По сравнению с другими нейроэндокринными заболеваниями лечение гиперпролактинемии, как правило, не представляет значительных трудностей. В распоряжении специалистов консервативное лечение, хирургические вмешательства, а также лучевая терапия. Однако даже пациентам с аденомами гипофиза в подавляющем большинстве достаточно консервативной терапии.

При всем видимом благополучии в плане прогноза ведения пациентов с гиперпролактинемией нельзя не выделить ряд нерешенных вопросов: непереносимость терапии из-за развития побочных эффектов; резистентность к терапии; проблема длительности лекарственной терапии; тактика наблюдения за пациентами с аденомами гипофиза и ряд других.

Терапия агонистами дофамина (АДа) наиболее целесообразна с точки зрения патогенеза заболевания.

В процессе регуляции секреции пролактина задействовано множество факторов. Повышение выработки пролактина отмечается во вре-

мя беременности и кормления грудью, а также при психологических стрессах, половом контакте (у женщин), физической нагрузке, гипогликемии. Выделено значительное количество веществ, вырабатывающихся в организме человека и влияющих на уровень пролактина. К естественным стимуляторам секреции относятся серотонин, тиреотропин-рилизинг-гормон, гонадотропин-рилизинг-гормон, вазоинтестинальный пептид, опиаты (энкефалин, b-эндорфин, метэнкефалин), нейротензин и субстанция P, окситоцин, ангиотензин II. Среди ингибиторов секреции пролактина можно назвать дофамин, g-аминомасляную кислоту, гастрин, соматостатин [2].

Ведущая роль в регуляции секреции пролактина принадлежит дофамину, который поступает в гипофиз из дугообразного и вентрального ядер гипоталамуса. В организме человека выделены 5 типов рецепторов к дофамину (D-рецепторы), которые разделены на 2 группы [3]. Наибольший интерес для нас представляют D2-рецепторы, присутствующие на мембране лактотрофов. Активация D2-рецепторов приводит к целому ряду эффектов, проявляющихся снижением синтеза и секреции пролактина. Данные эффекты преимущественно опосредованы через систему G-белков.

Механизм действия лекарственных препаратов, используемых при лечении гиперпролактинемии, объясняется их способностью связывать и активировать D2-рецепторы лактотрофов. В клинической практике в России на настоящий момент используются как неселективные агонисты дофамина — бромокриптин (парлодел, бромокриптин, абергин), так и селективный агонист D2-рецепторов — каберголин (достинекс). При использовании агонистов дофамина снижаются синтез и секреция пролактина, уменьшаются размеры лактотрофов, а также подавляется пролиферация клеток.

**Понятие резистентности.** При рассмотрении проблемы резистентности к АДа необходимо



определить, по каким параметрам оценивается эффект проводимого лечения. При назначении терапии пациенту с гиперпролактинемией требуется учитывать 2 основополагающих фактора: выраженность клинической картины и наличие аденомы гипофиза.

Согласно рекомендациям Эндокринологического общества по заболеваниям гипофиза, при выявлении у женщины репродуктивного возраста идиопатической гиперпролактинемии или микропролактиномы целью проводимой терапии является восстановление нормальной регуляции репродуктивной системы, т.е. овуляторного менструального цикла и фертильности [4]. Пациенткам в пременопаузе, не заинтересованным в сохранении фертильности, при условии сохранения регулярного менструального цикла, а также в отсутствие или умеренной степени галактореи может быть рекомендовано динамическое наблюдение. Аналогичный подход рекомендуется и к пациенткам в пери- и постменопаузе в отсутствие или при слабо выраженной клинической картине гиперпролактинемии. Следует подчеркнуть, что все пациенты должны подлежать регулярному динамическому контролю, подразумевающему, прежде всего, контроль за уровнем пролактина.

Для пациентов с макроаденомами гипофиза, а тем более при неврологической симптоматике, ассоциированной с наличием пролактиномы, проведение терапии обязательно. Цель терапии заключается уже не только в контроле за уровнем пролактина и нивелировании клинических проявлений гиперпролактинемии, но и в контроле за размерами опухоли.

Единый подход к толкованию понятия «резистентность» отсутствует. Как уже отмечалось, одним из ожидаемых эффектов терапии АДа является восстановление нормального овуляторного менструального цикла у женщин репродуктивного возраста. Однако желаемый эффект может быть достигнут у пациенток при различном уровне пролактина. Достаточно сложно оценивать нормализацию регуляции репродуктивной системы при обычных исследованиях для коррекции дозы и в качестве цели лечения. В большинстве исследований, призванных оценить и оптимизировать консервативную терапию гиперпролактинемии, эффект от лечения определялся по нормализации уровня пролактина. Таким образом, о резистентности к терапии АДа целесообразно судить как о невозможности достичь нормального уровня пролактина.

Другой целью лечения АДа, преимущественно у пациентов с макропролактиномами,

является контроль за размерами опухоли. У 90—95% пациентов с микроаденомами, даже в отсутствие регулярного лечения дальнейшее увеличение опухоли не происходит. Для этой группы пациентов подавление опухолевого роста не является основной целью назначения АДа. Более чем у 80% пациентов с макропролактиномами на фоне терапии размеры опухоли уменьшаются на 1/4 и более от исходных. В различных исследованиях авторы понимают под целью лечения уменьшение размеров опухоли на 10, 25, 50 или 75% либо отсутствие дальнейшего роста. Наиболее распространен подход к понятию резистентности к терапии как невозможности достичь уменьшения аденомы на 50% [5].

В клинической практике встречаются пациенты, для которых затруднительно однозначно определить наличие резистентности. Уменьшение размеров опухоли более чем в 2 раза может сочетаться с сохраняющимся повышением уровня пролактина, и, наоборот, нормализация уровня пролактина не всегда сопровождается достаточным сокращением опухоли.

Принимая во внимание указанную точку зрения на проблему резистентности, целесообразно ввести понятия полной и частичной резистентности к АДа. Полная резистентность проявляется отсутствием значимого эффекта от назначения АДа. Однако в клинической практике встречаются ситуации, когда на фоне продолжительной терапии АДа размеры аденомы гипофиза уменьшаются, но менее чем на 50% от исходных. В то же время на фоне лечения уровень пролактина может значительно снижаться, но не достигать эталонных значений. В таких случаях представляется возможным говорить о частичной нечувствительности к АДа. Снижение уровня пролактина в начале лечения с последующим стойким его повышением можно охарактеризовать как «ускользание» от эффекта медикаментозной терапии [6].

**Проблема эффективности консервативной терапии.** Прежде чем решать вопрос о наличии резистентности к проводимой терапии, необходимо уточнить, правильно ли пациент следует рекомендациям. В ряде случаев из-за развития побочных эффектов пациенты отказываются от дальнейшего лечения. Часто причина развития побочных эффектов заключается в неправильном подходе к началу терапии АДа, когда препарат назначается сразу в большой дозе. Лечение АДа необходимо начинать с меньших доз с последующим постепенным переходом к предполагаемой эффективной дозе. При перерыве в терапии по той или



иной причине, возобновлять лечение следует также с меньших доз, постепенно их увеличивая. Если не удастся избежать побочных эффектов, то возможна замена одного препарата из группы АДа другим.

При анализе результатов исследований, посвященных консервативному ведению пациентов с гиперпролактинемией, как правило, авторы разделяют неудовлетворительные эффекты от терапии, ассоциированные с резистентностью или же с непереносимостью препаратов.

В лечении гиперпролактинемии наиболее широко применяются препараты бромокриптина (бромкриптин, парлорел) и каберголина (достинекс). Хинаголид (норпролак) не нашел такого распространения и данных по его использованию несколько меньше. Перголид из-за невозможности исключить связь между его назначением в больших дозах и рядом смертельных исходов не был одобрен к применению Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). В России препараты перголида в настоящее время также не используются.

Первыми для лечения гиперпролактинемии стали использоваться препараты бромокриптина. К настоящему времени накопилась масса исследований по оценке эффективности терапии бромокриптином (табл. 1).

рос о возможных предикторах резистентности к терапии АДа. Согласно данным ряда исследований результат терапии определяется размером опухоли. Так, при проведении сравнительного исследования А. Di Sarno и соавт. (2001) нормализация уровня пролактина была достигнута у 57% пациентов с микроаденомами, получавших бромокриптин, и у 90% пациентов, принимавших каберголин. В то же время среди пациентов с макропролактиномами только у 46%, получавших бромокриптин, и у 82%, при лечении которых использовался каберголин, уровень пролактина снизился до нормы [8]. Е. Delgrange и соавт. (2006) отмечали прямую взаимосвязь между степенью инвазии пролактиномы в кавернозный синус и резистентностью к терапии каберголином [13]. В другом исследовании была сделана попытка оценить маркеры агрессивного роста у пациентов с пролактиномами. У всех пациентов с резистентностью к АДа были выявлены макропролактиномы с инвазивным ростом (12 пациентов из 76, прооперированных по поводу пролактинома). При последующем иммуногистохимическом исследовании в препаратах данных пациентов отмечалось значимое повышение уровня Ki-67, а также более высокое число митозов, клеточных атипий [14]. В то же время не следует путать высокую инвазивность некоторых пролактином с их озлокачиванием. В мире описаны всего около

Таблица 1. Результаты лечения бромокриптином

Авторы/год [ссылка]	Число пациентов с гиперпролактинемией	Число пациентов, резистентных к терапии	
		абс.	%
T. Brue, I. Pellegrini, 1992 [7]	288	27	9,4
A. Di Sarno, M. Landi, 2001 [8]	87	37	42,5
J. Webster, G. Piscitelli, 1994 [9]	236	98	41,5

В отношении нормализации уровня пролактина терапия бромокриптином оказывается неэффективной почти в 1/3 случаев. При оценке эффективности каберголина резистентность к терапии отмечается у 10—15% пациентов [10, 11] (табл. 2).

Значительный интерес представляет воп-

рос о возможных предикторах резистентности к терапии АДа. Согласно данным ряда исследований результат терапии определяется размером опухоли. Так, при проведении сравнительного исследования А. Di Sarno и соавт. (2001) нормализация уровня пролактина была достигнута у 57% пациентов с микроаденомами, получавших бромокриптин, и у 90% пациентов, принимавших каберголин. В то же время среди пациентов с макропролактиномами только у 46%, получавших бромокриптин, и у 82%, при лечении которых использовался каберголин, уровень пролактина снизился до нормы [8]. Е. Delgrange и соавт. (2006) отмечали прямую взаимосвязь между степенью инвазии пролактиномы в кавернозный синус и резистентностью к терапии каберголином [13]. В другом исследовании была сделана попытка оценить маркеры агрессивного роста у пациентов с пролактиномами. У всех пациентов с резистентностью к АДа были выявлены макропролактиномы с инвазивным ростом (12 пациентов из 76, прооперированных по поводу пролактинома). При последующем иммуногистохимическом исследовании в препаратах данных пациентов отмечалось значимое повышение уровня Ki-67, а также более высокое число митозов, клеточных атипий [14]. В то же время не следует путать высокую инвазивность некоторых пролактином с их озлокачиванием. В мире описаны всего около

20 случаев пролактокарцином, 7—10 из которых — с метастазированием [3].  
**Причины развития резистентности к терапии АДа.** Существует целый ряд возможных механизмов развития резистентности к АДа. В исследовании I. Pellegrini и соавт. изучались культуры клеток опухолей, полученных у

Таблица 2. Результаты лечения каберголином

Авторы/год [ссылка]	Число пациентов с гиперпролактинемией	Число пациентов, резистентных к терапии	
		абс.	%
C.I. Ferrari, R. Abs, 1997 [12]	85	33	38,9
A. Di Sarno, M. Landi, 2001 [8]	120	16	13,3
Webster J., Piscitelli G., 1994 [9]	223	37	16,6
J. Verhelst, R. Abs, 1999 [10]	455	64	14

пациентов с резистентностью к терапии АДа [15]. На мембранах лактотрофов резистентных к бромокриптину пролактином отмечалось уменьшение плотности D2-рецепторов до 10% от числа рецепторов опухолевых клеток, чувствительных к терапии. В то же время сродство дофаминовых рецепторов к субстрату было сходным с таковым, полученным на чувствительных к бромокриптину пролактиномах.

В последующих исследованиях теми же авторами было показано четырехкратное снижение активности гена D2-рецепторов (снижение содержания м-РНК D2-рецепторов) в клетках, резистентных к терапии пролактином. Другие исследования также подтвердили снижение числа D2-рецепторов на мембранах лактотрофов [16].

При дальнейшем изучении механизмов резистентности к терапии АДа были выявлены патологические изменения в системе G-белков, опосредующих эффекты дофамина. Угнетающее действие дофамина на экспрессию гена пролактина оказывается через систему D2-рецепторы—Gi-белки. В клетках резистентных к АДа пролактином было выявлено снижение выработки Gi2-белков, и эти изменения коррелировали со снижением экспрессии м-РНК D2-рецепторов [17]. Таким образом, в процессе формирования резистентности к терапии АДа играют роль нарушения регуляции секреции пролактина на генетическом уровне.

Следует рассмотреть другие возможные механизмы снижения чувствительности к терапии АДа. Установлено, что эстрогены являются естественными стимуляторами секреции пролактина, и, соответственно, способны снижать эффективность лечения АДа. Эстрогены приводят к уменьшению числа D2-рецепто-

ров лактотрофов, таким образом, уменьшая ингибирующие эффекты дофамина. Эстрогены способны и непосредственно влиять на транскрипцию гена секреции пролактина, стимулировать митотическую активность лактотрофов. Были получены данные *in vitro* о том, что клетки пролактином более чувствительны к эффектам эстрогенов, чем обычные лактотрофы [18].

Представляет интерес вопрос влияния эстрогенсодержащих препаратов, таких как комбинированные пероральные контрацептивы (КОК) и препараты для заместительной гормональной терапии (ЗГТ), на уровень пролактина, в том числе у пациентов с гиперпролактинемией. Единое мнение о целесообразности использования КОК и эстрогенсодержащей ЗГТ у пациенток с повышенным пролактином отсутствует. Данные литературы достаточно противоречивы. Результаты ряда исследований свидетельствуют об увеличении уровня пролактина на фоне приема КОК у 12—30% пациентов [5, 19]. Имеются сообщения и о влиянии заместительной терапии эстрогенами на рост пролактином [20]. По другим данным, влияние вышеуказанной терапии на уровень пролактина было минимальным либо отсутствовало [21, 22]. Увеличение содержания эстрогенов во время беременности, вызывающее гиперпролактинемию и гиперплазию лактотрофов, не ведет, как правило, к последующему росту опухоли. В ряде исследований было показано, что терапия эстрогенами у женщин с пролактиномами не приводила к их дальнейшему росту [23, 24].

При подозрении на резистентность к терапии АДа следует исключить у пациента феномен макропролактинемии. Гиперпролактинемия в отсутствие или в сочетании со стертой



клинической картиной заболевания может быть связана с повышением биологически неактивного высокомолекулярного макропролактина (big-big-пролактина). Пациентам с макропролактинемией, под которой понимается преобладание big-big-пролактина более 60%, часто не требуется назначение терапии [25]. К сожалению, определение изоформ пролактина пока не столь широко распространено в российской лабораторной практике, и таким пациентам назначают терапию, основываясь на повышении уровня общего пролактина, а не на клинической картине. В ряде исследований показано, что при макропролактинемии АДа значительно менее эффективны в нормализации уровня общего пролактина. Таким образом, феномен макропролактинемии может приводить к ошибкам в диагностике резистентности к АДа.

**Подходы к решению проблемы резистентности.** В арсенале современного врача имеется несколько подходов к решению проблемы резистентности к терапии АДа. Среди них можно выделить возможность замены одного препарата из группы АДа другим, увеличение дозы АДа, хирургическое лечение и лучевую терапию пролактином, а также новейшие разрабатываемые методы терапии гиперпролактинемии, помимо АДа.

При выборе дозы АДа часто приходится опираться не столько на получаемый эффект терапии, сколько на возможность возникновения побочных эффектов. Большая вероятность развития побочных эффектов, таких как тошнота, снижение артериального давления, головокружение и др., наблюдается на фоне приема бромокриптина. Поэтому необходимо еще раз подчеркнуть важность правильного назначения препаратов. Терапию бромокриптином начинают с дозы 0,625–1,25 мг, которую пациент принимает однократно вечером, перед сном, с последующим постепенным повышением. При увеличении суточной дозы препарата до 5 мг и более следует разделить ее на 2–3 приема. Увеличение дозы более 15–20 мг/сут нецелесообразно.

Терапию каберголином начинают, как правило, с 0,25–0,5 мг 1–2 раза в неделю. По рекомендациям фирмы-производителя терапевтическая доза составляет в среднем 0,5–2,0 мг в неделю. Большинство специалистов сходятся во мнении, что в отсутствие видимого эффекта от приема каберголина в дозе 3,0 мг в неделю не стоит ожидать хороших результатов от дальнейшего увеличения дозы препарата. Существуют единичные данные о назначении 15–20 мг каберголина в неделю [26]. На фоне приема каберголина в большинстве

случаев наблюдается достаточно хорошая его переносимость с развитием меньшего числа побочных эффектов, чем при назначении бромокриптина, что было доказано при использовании препарата в больших дозах для лечения болезни Паркинсона. Основным фактором при решении вопроса о дальнейшем увеличении дозы препарата следует считать сохранение терапевтического эффекта. Если на фоне увеличения дозы наблюдается дальнейшее снижение уровня пролактина, сохраняется тенденция к уменьшению размеров пролактиномы, а также отсутствуют выраженные побочные эффекты, то следует считать данную тактику целесообразной.

Представляет интерес и вопрос о выборе препарата из группы АДа, а также о замене одного препарата другим в отсутствие необходимого эффекта. Наибольшее число исследований этой проблемы посвящены вопросу сравнительной эффективности бромокриптина и каберголина [27]. Кроме того, проведен ряд исследований по назначению каберголина резистентным к бромокриптину пациентам. По данным А. Colaо и соавт. (2000), среди 37 пациентов, у которых ранее отмечалась резистентность к бромокриптину, при назначении каберголина у 19 была отмечена нормализация уровня пролактина через 6–12 мес лечения, а у 18 — через 18–24 мес при максимальной дозе каберголина 3,5 мг/нед [28]. По данным тех же авторов, у пациентов отмечалось уменьшение размеров аденом в среднем на 58,4%. В другом исследовании А. Di Sarno и соавт. (1997) после назначения каберголина 27 пациентам, резистентным к терапии бромокриптином, у 22 отмечалась нормализация уровня пролактина, у 13 — уменьшение размеров аденомы [29].

При лечении пролактином, как и других аденом гипофиза, используется не только консервативная терапия. Имеется длительный опыт применения хирургического и лучевого методов лечения. Как правило, необходимость в хирургическом лечении возникает в следующих случаях: гигантская пролактинома, вызывающая неврологические нарушения, в том числе угрожающая зрению пациента; выраженные побочные эффекты при терапии АДа и, наконец, резистентность к терапии АДа. В качестве первичного и единственного метода лечения хирургический метод используется крайне редко. М. Molitch (1997) обобщил результаты ряда работ, посвященных эффективности хирургического лечения пролактином [30]. Согласно его заключению, число рецидивов гиперпролактинемии после операции по поводу микропролактиномы достигает 29% в ранние сроки и 41% в отдаленные сроки после вмеша-

тельства. У пациентов с макропролактиномами эти результаты составляют 68 и 74% соответственно. После проведения операции существует вероятность развития гипопитуитаризма. В большинстве случаев для операций по поводу пролактинома используется транссфеноидальный доступ. При оценке D.K. Hamilton. и соавт. (2005) результатов оперативного лечения пациентов, резистентных к терапии АДа, ремиссия была достигнута в 36% случаев [31]. Таким образом, хирургическое вмешательство далеко не всегда позволяет решить проблему резистентности к АДа, и после проведенной операции часто сохраняется необходимость в продолжении консервативной терапии.

Лучевая терапия, как и хирургическое лечение, не является методом выбора в лечении гиперпролактинемии. Использование данного метода сопровождается риском развития осложнений в результате повреждения тканей мозга, в том числе зрительных нервов, возможностью развития гипопитуитаризма. Кроме того, представляет сложность отсроченное развитие эффекта от проведенной терапии. К лучевой терапии обращаются при необходимости воздействия на остаточную ткань опухоли, при невозможности проведения радикальной операции, а также в случае непереносимости или резистентности к терапии АДа. К сожалению, из-за редкого использования метода нет достоверных данных об эффективности лучевой терапии у пациентов с резистентными к терапии АД пролактиномами.

В настоящее время разрабатываются новые методы лечения гиперпролактинемии, в том числе в случае резистентности к терапии АДа. Как уже отмечалось, эстрогены способны стимулировать выработку пролактина и могут ослаблять эффекты от терапии АДа за счет снижения числа D2-рецепторов лактотрофов. Достоверных данных о существенном вкладе действия эстрогенов в развитие гиперпролактинемии и роста пролактинома не получено. Однако знание механизмов патогенеза позволило предложить новый подход к ведению пациентов с гиперпролактинемией с использованием модуляторов рецепторов эстрогенов (антиэстрогенов). Первоначально в экспериментах на крысах было получено снижение уровня пролактина крови, а также уменьшение гиперплазии лактотрофов на фоне приема тамоксифена [32]. Данный эффект был схожим с эффектом применения бромокриптина. При использовании тамоксифена у пациентов с макропролактиномами отмечалось снижение уровня пролактина, а также была выявлена суммация (или потенцирование) воздействия при сочетании бромокриптина и тамоксифе-

на [33]. Появляются единичные сообщения и о хороших клинических результатах применения тамоксифена пациентами, резистентными к АДа. Сходные данные о влиянии на уровень пролактина получены и при изучении эффектов другого антиэстрогена — ралоксифена, разработанного первоначально с целью лечения остеопороза [34—36].

Помимо селективных модуляторов рецепторов эстрогенов, исследуются и другие возможности консервативного лечения гиперпролактинемии. Ведутся разработки препаратов антагонистов рецепторов пролактина [37]. Эти исследования были начаты с целью применения в онкологической практике, в том числе в лечении больных с новообразованиями молочных желез и простаты, однако они представляют интерес и в отношении ведения пациентов с резистентностью к АДа. Обсуждается возможность применения в лечении гиперпролактинемии аналогов соматостатина. По данным L.J. Hofland и соавт. (2004), эффект разрабатываемого аналога соматостатина SOM230 позволит использовать его не только при лечении акромегалии, смешанных аденом гипофиза (гормон роста/пролактин), но и при лечении пролактинома [38].

Если не удастся полностью нормализовать уровень пролактина и восстановить овуляторный цикл, а для женщины желательна наступление беременности, возможно использование гонадотропинов, кломифена цитрата с целью стимуляции овуляции [5].

*Описание клинического случая. Для иллюстрации мы приводим одно из наших клинических наблюдений.*

*Пациентка К., 1987 г. р. Менархе в 13 лет (2 менструальных цикла), после чего наступила аменорея. К врачу с жалобами на отсутствие менструаций обратилась в возрасте 15 лет (в 2002 г.): при обследовании впервые было выявлено увеличение уровня пролактина до 5066 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л). Была назначена терапия бромокриптином, начиная с дозы 5 мг/сут, с постепенным увеличением до 25 мг/сут; на фоне терапии уровень пролактина в январе 2003 г. составил 7608 мЕд/л. Впервые обратилась в ЭНЦ РАМН в марте 2003 г.: уровень пролактина 14 060 мЕд/л, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена эндоселлярная аденома размером 10 13 10 мм с тенденцией к параселлярному распространению и кистозным компонентом. Был назначен каберголин, начиная с дозы 0,5 мг/нед с постепенным уве-*



личением до 7 мг/нед (уровень пролактина 10 000—19 000 мЕд/л). По данным МРТ головного мозга, через 1,5 года лечения каберголином динамики размеров аденомы не отмечено.

В связи с выявленной резистентностью к терапии АДа было рекомендовано оперативное лечение: в декабре 2004 г. в НИИ нейрохирургии им. Бурденко была проведена трансназальная аденомэктомия. При оценке динамики хирургического лечения в октябре 2004 г. уровень пролактина составил 9969 мЕд/л, тиреотропного гормона — 0,87 МЕ/л (0,4—4,0 МЕ/л). Так как радикального удаления аденомы достигнуть не удалось, была возобновлена терапия каберголином 0,5 мг/сут. При динамическом обследовании в ЭНЦ РАМН в июле 2005 г. уровень пролактина 22 600 мЕд/л, на МРТ — макроаденома гипофиза размером 13 16 14 мм с тенденцией к супра-, пара-, инфраселлярному росту. Для снижения активности пролактиномы пациентке проводилась терапия октреотидом (сандостатином ЛАР; 20 мг, 1 инъекция в 28 дней, всего 4 инъекции) без эффекта.

В ноябре 2006 г. с учетом продолжения роста аденомы повторно проведена трансназальная аденомэктомия. При исследовании биоптата в лаборатории нейроморфологии НИИ нейрохирургии им. Бурденко диагностирована аденома гипофиза с полиморфизмом и единичными митозами. После дополнительного иммуногистохимического исследования обнаружена выраженная экспрессия пролактина практически во всех клетках опухоли, фолликулолизирующего гормона (ФСГ) и соматотропного гормона в единичных клетках, адренотропного гормона и лютеинизирующего гормона (ЛГ) — отсутствие экспрессии.

По данным обследования в ЭНЦ РАМН в апреле 2007 г., уровень пролактина 1446 мЕд/л (90—540 мЕд/л), ЛГ 2,4 МЕ/л (2,5—12,0 МЕ/л),

ФСГ 5,5 МЕ/л (1,9—11,6 МЕ/л). Возобновлена терапия каберголином 1 мг/нед, в комбинации с дидрогестероном (дюфастоном) 10 мг 2 раза в сутки, на фоне которой уровень пролактина в июне 2007 г. составил 592 мЕд/л. Менструальную функцию восстановить пока не удалось. При отсутствии эффекта в дальнейшем возможно решение вопроса о назначении комбинированных эстроген/гестагенных препаратов.

## Заключение

Лечение гиперпролактинемии, на первый взгляд, не представляет значительных трудностей. Назначение консервативной терапии АДа пациентам с гиперпролактинемическим гипогонадизмом часто проводится не только эндокринологом, но и врачами других специальностей. Однако при более детальном рассмотрении становятся очевидными ряд нерешенных вопросов в терапии гиперпролактинемии. Одним из них является проблема резистентности к терапии АДа, которая выявляется у 25% пациентов при назначении бромокриптина и у 10—15% — каберголина. Хирургическое лечение и лучевая терапия, имеющиеся в распоряжении современного врача, далеко не всегда позволяют достичь стойкой ремиссии. Новые фармакологические подходы, например, с использованием модуляторов эстрогеновых рецепторов, находятся пока в процессе разработки. Кроме того, отсутствует единый алгоритм по определению и последующему ведению нечувствительных к АДа пациентов. Проблема резистентности к АДа у пациентов с гиперпролактинемией характеризуется достаточной распространенностью в клинической практике и отсутствием однозначных подходов к ее решению, что определяет ее актуальность и требует дальнейшей разработки.

## Литература

1. Myai K., Ichinara K., Kondo K., Mori S. Asymptomatic hyperprolactinemia and prolactinoma in general population-mass screening by paired assays of serum prolactin. Clin Endocrinol 1986; 25: 549—554.
2. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение. Consilium Medicum 2001; 3 (11).
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М 2004.
4. Casanueva F., Molitch M., Schlechte J. et al. Guidelines of the pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol 2006; 65: 265—273.
5. Molitch M.E. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. Pituitary 2005; 8: 43—52.
6. Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Сергеева Н.И. Медикаментозное лечение пролактином. В кн.: Актуальные проблемы нейроэндокринологии. М 2003; 167—172.
7. Brue T., Pellegrini I., Priou A. et al. Prolactinomas and resistance to dopamine agonists. Horm Res 1992; 38: 84—89.
8. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P. et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. JCE&M 2001; 86: 5256—5261.
9. Webster J., Piscitelli G., Polli A. et al. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment

- of Hyperprolactinemic Amenorrhea. *NEJM* 1994; 331: 904–909.
10. Verhelst J., Abs R., Maiter D. Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients. *JCE&M* 1999; 84: 2518–2522.
  11. Molitch M.E. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary* 2003; 6: 19–27.
  12. Ferrari C.I., Abs R., Bevan J.S. et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 409–413.
  13. Delgrange E., Duprez T., Maiter D. Influence of parasellar extension of macroprolactinomas defined by magnetic resonance imaging on their responsiveness to dopamine agonist therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 456–462.
  14. Delgrange E., Sassolas G., Perrin G. et al. Clinical and histological correlations in prolactinomas, with special reference to bromocriptine resistance. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 751–758.
  15. Pellegrini I., Rasolonjanahary R., Gunz G. et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *JCE&M* 1989; 69: 500–509.
  16. Caccavelli L., Feron F., Morange I. et al. Decreased expression of the two D2 dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 314–322.
  17. Caccavelli L., Jaquet P., Kordon C. et al. Alteration of G alpha subunits mRNA levels in bromocriptine resistant prolactinomas. *J Neuroendocrinol* 1996; 10: 737–746.
  18. Lamberts S.W., Verleun T., Hofland L., Oosterom R. Differences in the interaction between dopamine and estradiol on prolactin release by cultured normal and tumorous human pituitary cells. *JCE&M* 1986; 63: 1342–1347.
  19. Luciano A., Sherman B., Chapler F. et al. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 506–510.
  20. Garcia M.M., Kapcala L.P. Growth of a microprolactinoma to a macroprolactinoma during estrogen therapy. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 450–455.
  21. Abech D.D., Moratelli H.B., Leite S.C., Oliveira M.C. Effects of estrogen replacement therapy on pituitary size, prolactin and thyroid-stimulating hormone concentrations in menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 223–236.
  22. Touraine P., Deneux C., Plu-Bureau G. et al. Hormonal replacement therapy in menopausal women with a history of hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 732–736.
  23. Corenblum B., Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1993; 59: 671–673.
  24. Testa G., Vegetti W., Motta T. et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception* 1998; 58: 69–73.
  25. Suliman Abdulwahab M., Smith Thomas P., Gibney J., McKenna T. J. Frequent Misdiagnosis and Mismanagement of Hyperprolactinemic Patients before the Introduction of Macroprolactin Screening: Application of a New Strict Laboratory Definition of Macroprolactinemia. *Clin Chem* 2003; 49: 1504–1509.
  26. Gillam M.P., Middler S., Freed D.J., Molitch M.E. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4447–4451.
  27. Olafsdottir A., Schlechte J. Management of resistant prolactinomas. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 552–561.
  28. Colao A., Di Sarno A., Landi M.L. et al. Macroprolactinoma Shrinkage during Cabergoline Treatment Is Greater in Naive Patients Than in Patients Pretreated with Other Dopamine Agonists: A Prospective Study in 110 Patients. *JCE&M* 2000; 85: 2247–2252.
  29. Colao A., Di Sarno A., Sarnacchiaro F. et al. Prolactinomas Resistant to Standard Dopamine Agonists Respond to Chronic Cabergoline Treatment. *JCE&M* 1997; 83: 876–883.
  30. Molitch M.E., Thorner M.O., Wilson C. The Case for Initial Surgical Removal of Certain Prolactinomas. *JCE&M* 1997; 8: 996–1000.
  31. Hamilton D.K., Vance M.L., Boulos P.T., Laws E.R. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary* 2005; 8: 53–60.
  32. Spritzer P.M., Ribeiro M.F., Oliveira M.C. et al. Effects of tamoxifen on serum prolactin levels, pituitary immunoreactive prolactin cells and uterine growth in estradiol-treated ovariectomized rats. *Horm Metab Res* 1996; 28: 171–176.
  33. Lamberts S.W., Verleun T., Oosterom R. Effect of tamoxifen administration on prolactin release by invasive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Neuroendocrinology* 1982; 34: 339–342.
  34. Lasco A., Cannavo S., Gaudio A. et al. Effects of long-lasting raloxifene treatment on serum prolactin and gonadotropin levels in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 461–465.
  35. Faupel-Badger J.M., Prindiville S.A., Venzon D. et al. Effects of raloxifene on circulating prolactin and estradiol levels in premenopausal women at high risk for developing breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 16: 1153–1158.
  36. Cheng W.C., Yen M.L., Hsu S.H. et al. Effects of raloxifene, one of the selective estrogen receptor modulators, on pituitary-ovary axis and prolactin in postmenopausal women. *Endocrine* 2004; 23: 215–218.
  37. Goffin V., Bernichtein S., Touraine P., Kelly P.A. Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists. *Endocr Rev* 2005; 26: 400–422.
  38. Hofland L.J., van der Hoek J., van Koetsveld P.M. et al. The novel somatostatin analog SOM230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas in vitro. *JCE&M* 2004; 89: 1577–1585.

Поступила 07.07.07