



Репродуктивні порушення та пролактин: терапевтичні підходи акушера-гінеколога



Надлишкова секреція пролактину, або гіперпролактинемія, є одним із найбільш поширених ендокринних синдромів. У дослідженнях було показано, що збільшення синтезу пролактину, якому раніше відводилася лише роль регулятора лактації, виступає вагомим чинником порушення менструальної та генеративної функцій. Клінічні дані свідчать, що надмірна секреція пролактину та пов'язаний із цим комплекс порушень функціонування органів-мішеней виникають як при первинному ураженні пролактин-секретуючих клітин, так і при інших ендокринних та неендокринних захворюваннях, а також у результаті прийому деяких фармакологічних препаратів. Терапевтичні підходи залежно від причин підвищення пролактину представила у доповіді «Репродуктивні порушення та пролактин» завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Віра Іванівна Пирогова у рамках науково-практичної конференції «Клінічний досвід акушерів-гінекологів. Практичні кейси».

Ключові слова: пролактин, гіперпролактинемія, агоністи дофамінових рецепторів, каберголін, Каберлін.

Пролактин є гормоном, що секретується лактотрофними клітинами задньолатеральної частини передньої долі гіпофіза. Цей компонент гуморальної системи ідентифікований у людини як окремий гормон тільки в 70-х роках минулого століття. Рецептори пролактину виявлені у грудних залозах, серці, тимусі, печінці, селезінці, підшлунковій залозі, нирках, матці, яєчниках, шкірі, деяких відділах центральної нервової системи (гіпоталамус). До недавнього часу вважалося, що пролактин синтезується виключно в гіпофізі, проте сьогодні доведено його утворення у тканинах злоякісних пухлин, слизовій оболонці кишечника, міометрії, ендометрії, децидуальній оболонці, Т-лімфоцитах [1].

До джерел позагіпофізарної продукції пролактину, зокрема, відносяться:

- головний (нейрони) та кістковий мозок;
- тимус (тимоцити);
- селезінка (лімфоцити);
- міометрій (міоцити);
- слізні та потові залози (епітелій);
- лімфатичні вузли (лімфоцити);
- грудна залоза (епітелій);
- шкіра (фібробласти);
- децидуальна оболонка (строма).

Пролактин бере участь у забезпеченні понад 80 фізіологічних процесів, реалізує близько 300 біологічних функцій, у т.ч. регулює ліпідний та водно-сольовий обмін, гемопоез, функцію імунної

системи (як зниження, так і підвищення рівня пролактину призводить до пригнічення імунної відповіді). Основна ж роль цього гормону пов'язана з регуляцією процесів репродукції та поведінки.

Синдром гіперпролактинемії – це симптомокомплекс, що виникає на фоні підвищеного вмісту пролактину в крові. Гіперпролактинемія зустрічається у 0,26% всього населення, 0,5% випадків припадає на жінок і 0,07% – на чоловіків. Дану патологію відзначають у 15-20% жінок із вторинною аменореєю та олігоменореєю. Частота гіперпролактинемії у чоловіків становить 20:100 000 населення, у жінок – близько 90:100 000 [2].

Виділяють наступні види гіперпролактинемії: фізіологічна, патологічна, фармакологічна та ідіопатична. Фізіологічними чинниками підвищення рівня пролактину можуть виступати:

- сон (незалежно від часу доби);
- прийом багатої білками їжі;
- фізичне навантаження;
- гіпоглікемія;
- стрес;
- статевий акт (у жінок);
- вагітність, лактація;
- акт ссання, подразнення соска;
- медичні маніпуляції (рівень пролактину повертається до нормальних значень через 24 год після абдомінальної операції, утім у частини пацієнтів може залишатися підвищеним протягом декількох місяців після торакотомії або мастектомії).



Окремо спікер виділила групи медичних препаратів, які спричиняють підвищення рівня пролактину (таблиця).

Ідіопатична гіперпролактинемія часто спостерігається у молодих жінок, частка яких із роками збільшується. У даної групи пацієнток, за відсутності значних скарг, як випадкова знахідка при обстеженні виявляється високий рівень пролактину. Скарги при цьому мінімальні: психоемоційна пригніченість, втрата статевого потягу, незначні відхилення відносно регулярності менструального циклу. У способі життя таких жінок лікарі часто спостерігають надмірні фізичні навантаження та ненормований режим сну. Зазвичай рівні пролактину у них не перевищують 30–35 нг/мл. Підвищення концентрації цього гормону становить, як правило, від 5 до 15% по відношенню до верхньої межі норми. При обстеженні майже у 10% осіб діагностують органічну патологію гіпофіза – мікропролактиноми, кісту кишені Ратке.

Професор В.І. Пирогова назвала причини патологічної гіперпролактинемії [3], серед яких:

- пролактин-секретуючі пухлини гіпофіза;
- нестача дофаміну при інших захворюваннях гіпоталамо-гіпофізарної системи;
- гормонально-неактивні пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки;
- пухлини (краніофарингіома, гермінома, менингіома, пухлина, розташована над турецьким сидлом);
- кіста кишені Ратке;
- травми грудної клітки;
- травми, хірургічні втручання в ділянці турецького сидла.

Патофізіологічними чинниками можуть також виступати системні захворювання:

- хронічна хвороба нирок;
- цироз печінки;
- епілепсія;
- первинний гіпотиреоз;
- недостатність або вроджена дисфункція кори наднирників;
- синдром множинної ендокринної неоплазії 1-го типу;
- оперізуючий лишай.

Окремо спікер торкнулася теми залежності рівня пролактину від впливу стресу. До нормального стресу (еустрес) належать будь-які ситуації, які вимагають реакції організму. Еустрес не шкодить здоров'ю, це природний стан функціонування органів і систем, особливо нервової. Коли рівень стресу починає значно перевищувати фізіологічно допустимий, еустрес переходить у дистрес – стрес у побутовому розумінні. Спочатку це були ситуації, що напряду загрозували життю, але зараз до них додалися будь-які події, яким людина надає великого значення: перенавантаження на роботі, проблеми у відносинах, невдачі, переживання та втрати. Еволюційно організм готовий реагувати на стрес, але не перебувати в ньому постійно. Сильний, гострий стрес є достатнім чинником для транзиторного функціонального підвищення в крові рівня пролактину. Якщо стресова ситуація розтягується у часі (тривалий, хронічний стрес, недосипання, депресивне світовідчуття), насамперед страждає гіпокамп, руйнуються синаптичні зв'язки, погіршуються розумові та креативні здібності. Як наслідок, гіперпролактинемія стає випадковою

Таблиця. Препарати, які спричиняють фармакологічну гіперпролактинемію

Фармакологічна група	Препарат
Нейролептики	Похідні фенотіазину (тизерцин, неуплентил, мажептил, сонাপакс, аміназин, трифтазин), бутирофенону (дроперидол, галоперидол), тіоксантену (хлорпротиксен, флюанксол, клопиксол), бензамідів (сульпірид, амисульприд), дифенілбутилпиперидину (пімозид)
Протиблювотні засоби	Домперидон, метоклопрамід
Антиадренергічні засоби (вичерпують запаси катехоламінів)	Резерпін та препарати на його основі (екстракт раувольфії, кристепін тощо)
Інгібітори синтезу дофаміну	Метилдопа, карбідоба, леводопа, бенсеразид
Наркотичні анальгетики та засоби, які гальмують метаболізм дофаміну та його секрецію	Опіати (морфін, героїн), кокаїн
Трициклічні антидепресанти, інгібітори моноаміноксидази, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	Амітриптилін, анафраніл, доксерін, іміпрамін, моклобемід, флуоксетин, пароксетин
Естрогени	Гормональні контрацептиви
Стимулятори серотонінової системи	Амфетаміни, галюциногени
Антагоністи кальцію	Верапаміл
Антагоністи H ₂ -гістамінових рецепторів	Циметидин, ранітидин, фамотидин



знахідкою при порушенні менструального циклу, мастодинії тощо. Навіть транзиторна гіперпролактинемія призводить до ослаблення імунітету та активації запальних процесів.

Клінічні прояви гіперпролактинемії представлені наступними порушеннями:

- психоемоційні: схильність до депресії, розлади сну, астения, погіршення пам'яті, емоційна лабільність, дратівливість, тривожність;
- метаболічні: ожиріння (40-60%), інсулінорезистентність, дисліпідемія, остеопенія, остеопороз (у третини пацієнтів);
- репродуктивні: безпліддя, аменорея, олігоменорея, ановуляція, гіперандрогенія, зниження лібідо, фригідність, дисгормональна дисплазія грудних залоз, аномальні маткові кровотечі.

У жінок за наявності гіперпролактинемії відзначаються порушення менструального циклу, які можуть проявлятися як гіперестрогенною (персистенція фолікула), так і гіпоестрогенною (атрезія фолікула) ановуляцією. У першому випадку клінічно будуть спостерігатися аномальні маткові кровотечі, а у другому – опсоменорея (тривалі мізерні менструації).

З огляду на вищезазначене, за підозри на гіперпролактинемію пацієнту має бути призначене відповідне обстеження, яке включає наступні етапи [4]:

- однократне дослідження вмісту пролактину в крові;
- магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпофіза з контрастуванням для виключення пролактином;
- дослідження функції щитоподібної залози, нирок, печінки, виключення пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, прийому ряду лікарських засобів, вагітності у жінок (рівень доказовості 1, клас рекомендацій А);
- у разі підозри на фармакологічну гіперпролактинемію рекомендовано повторне визначення рівня пролактину через 72 год після відміни препарату, якщо це не становить ризику для пацієнта (3С);
- додаткові обстеження та консультації суміжних спеціалістів для виключення системних захворювань.

Базальний рівень пролактину в сироватці крові для жінок старше 18 років становить 12 нг/мл, для чоловіків – 7 нг/мл. Референтні значення пролактину знаходяться у межах 4,8-23,3 (<25) нг/мл. Для перерахунку в мМО/мл можна використовувати наступне співвідношення: 1 нг/мл = 21,2 мМО/мл. У клінічній практиці рівень пролактину до 100 нг/мл, як правило, може бути пов'язаний зі стресом, гіпотиреозом, бути проявом макропролактинемії або ідіопатичної гіперпролактинемії. Чим вищі рівні пролактину, тим більшою має бути підозра на наявність мікро-, макро- і нефункціонуючих аденом, кісти кишені Ратке, запальних процесів центральної нервової

системи. Отже, чим вищий рівень пролактину, тим більше клінічних і лабораторних обстежень мають бути націлені на виявлення пролактиноми.

Згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією (2016), при станах без клінічних проявів рекомендовано виключити феномен макропролактинемії. За даної патології в крові переважають не мономерні біологічно активні фракції пролактину, а полімерні димери або комплекси молекули пролактину з імуноглобуліном класу G, що мають значну молекулярну масу і характеризуються відсутністю біологічних ефектів. Тому при макропролактинемії циркулюючий пролактин представлений переважно у вигляді високомолекулярної біологічно неактивної фракції. Частота макропролактинемії в популяції становить 3,7%, серед пацієнтів із гіперпролактинемією – 10-25%. Залежно від показника співвідношення макропролактину до загальної кількості гормону даний синдром класифікують наступним чином: <40% – істинна гіперпролактинемія, 40-60% – сумнівний результат, >60% – макропролактинемія (не потребує лікування).

Визначення кількості макропролактину показано при безсимптомному підвищенні рівня пролактину. Виключення макропролактинемії має проводитися всім пацієнтам із діагностованою гіперпролактинемією. Пацієнти з гіперпролактинемією і нормальним рівнем вільного пролактину потребують спостереження. У цьому випадку лікування агоністами дофаміну не проводиться [5].

Професор В.І. Пирогова представила поетапний план обстеження пацієнтів із підозрою на гіперпролактинемію [4]:

- оцінка клінічної симптоматики;
- лабораторна діагностика – визначення рівня пролактину у сироватці крові натще у I фазу менструального циклу одноразово за умови, що проба була отримана у пацієнтки, яка не зазнає надмірного стресу при венепункції (2С). При підготовці до здачі аналізу крові на вміст пролактину за 8 год до дослідження слід відмовитися від прийому їжі, огляду гінеколога, статевого акту, фізичних та психоемоційних навантажень;
- виключення феномену макропролактинемії при виявленні підвищеного рівня пролактину за відсутності клінічних проявів гіперпролактинемії;
- МРТ голови з контрастуванням;
- дослідження очного дна, полів зору (периметрія);
- багаторазове вимірювання рівня пролактину, проби з тироліберином, леводопою, домперидоном не мають переваг перед визначенням базального рівня пролактину для встановлення діагнозу (1А);
- виключення патології щитоподібної залози, нирок, печінки, пухлин гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, прийому ряду лікарських засобів, вагітності (1А);



- за підозри на розвиток фармакологічної гіперпролактинемії – повторне визначення рівня пролактину через 72 год після відміни препарату, якщо це не становить ризику для пацієнта (3С).

Лікування гіперпролактинемії передбачає як медикаментозні, так і хірургічні методи. Хірургічне лікування може бути розглянуто в окремих випадках: прогресивний ріст макроаденоми, резистентність до терапії агоністами дофаміну.

Схеми медикаментозного лікування базуються на застосуванні агоністів дофамінових рецепторів [4]:

- агоністи дофаміну (бромокриптин, хіноглід, каберголін);
- рослинні дофаміноміметики (тільки при ідіопатичній гіперпролактинемії);
- корекція недостатності лютеїнової фази (при порушенні менструального циклу);
- бар'єрна контрацепція у період лікування.

Виділяють три покоління агоністів дофамінових рецепторів:

- 1-ше покоління – ерголінові агоністи дофаміну (ергот та його похідні: бромокриптин, лізурид, перголід);
- 2-ге покоління – неерготумісні дофаміноміметики (квінаглід);
- 3-тє покоління – дофамінергічний дериват ерголіну (каберголін).

Останнє покоління агоністів дофамінових рецепторів представлено на фармацевтичному ринку України під комерційною назвою Каберлін (каберголін). Препарат є високоселективним пролонгованим інгібітором пролактину і препаратом вибору з мінімальними побічними ефектами. Рекомендована початкова доза препарату Каберлін становить 0,5 мг 1 раз на тиждень або 1/2 таблетки по 0,5 мг 2 рази на тиждень (наприклад, у понеділок та четвер) впродовж 4 тижнів із контролем рівня пролактину через 4 тижні.

За необхідності підвищення тижневої дози слід здійснювати поступово, на 0,5 мг на тиждень щомісяця, до досягнення оптимального терапевтичного ефекту (рівень пролактину 12 нг/мл). Зазвичай терапевтична доза становить 1 мг на тиждень і може коливатися у діапазоні від 0,25 до 2 мг. Залежно від етіології гіперпролактинемії доза препарату Каберлін може складати до 4,5 мг на тиждень. Максимальна доза препарату не повинна перевищувати 3 мг/добу.

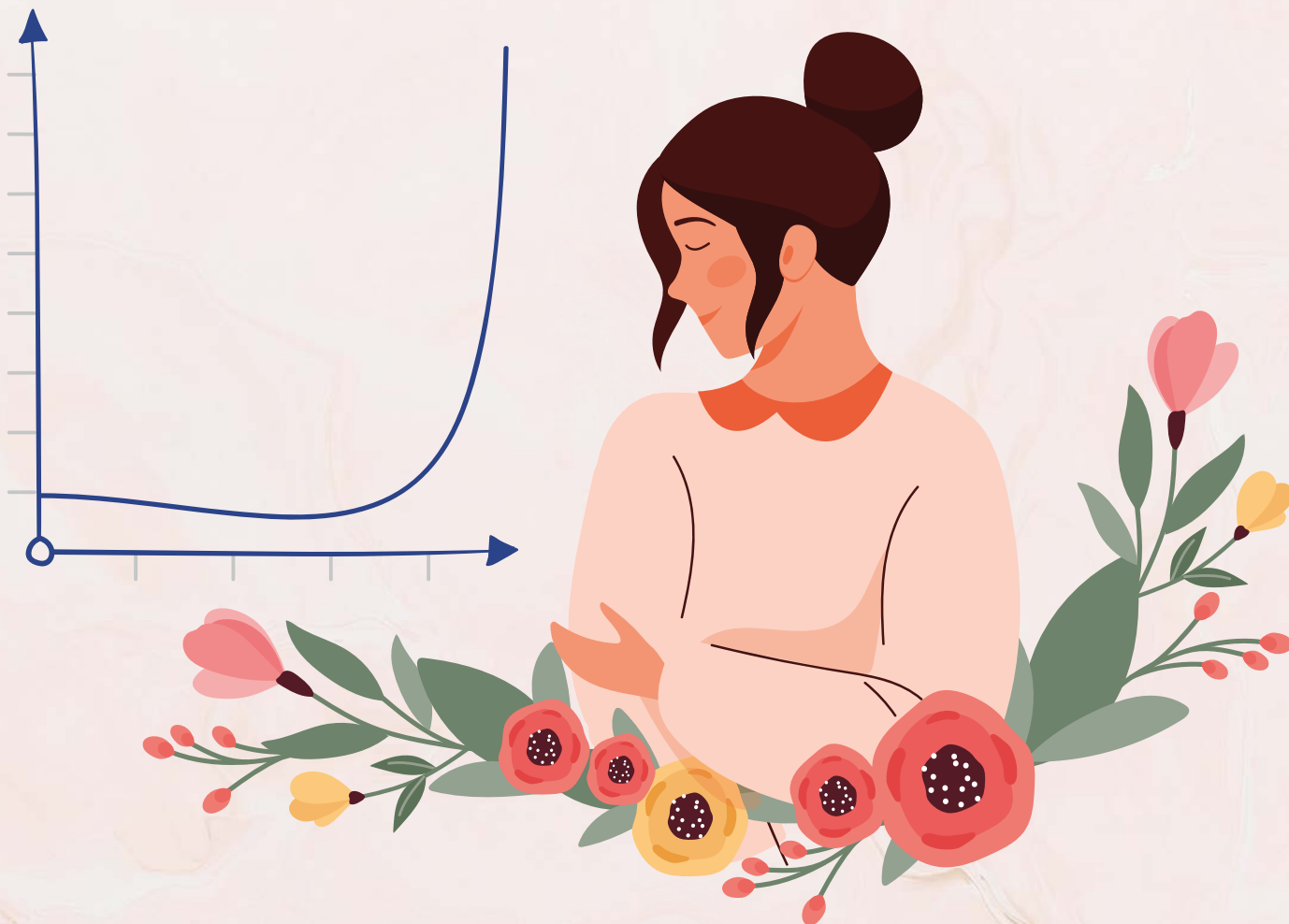
Для запобігання лактації прийом Каберліну починають із першого дня після пологів: рекомендована терапевтична доза становить 1 мг (2 таблетки по 0,5 мг), що приймається одноразово. Для пригнічення лактації, що вже встановилась, рекомендований режим дозування становить 0,25 мг (1/2 таблетки по 0,5 мг) кожні 12 год протягом двох днів (загальна доза – 1 мг).

Отже, лікування гіперпролактинемії передбачає застосування агоністів дофамінових рецепторів як медичних засобів першої лінії. Препарат Каберлін, що є дофамінергічним похідним ріжків, володіє сильною та довготривалою пролактинознижувальною дією, стимулює дофамінові рецептори на поверхні лактотропних клітин гіпофіза і, таким чином, інгібує секрецію пролактину. Лікування за допомогою Каберліну дозволяє досягнути нормопролактинемії без зниження рівня пролактину нижче норми та утримувати рівень гормону з мінімальною кількістю побічних ефектів.

Література

1. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000 Oct;80(4):1523-631. doi:10.1152/physrev.2000.80.4.1523.
2. Vilar L., Vilar C.F., Lyra R., Freitas M.D.C. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7-19. doi: 10.1159/000499694.
3. Vilar L., Flesteriu M., Bronstein M.D. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Feb;58(1):9-22. doi: 10.1590/0004-2730000003002.
4. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., Wass J.A.H.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
5. Parlant-Pinet L., Harthé C., Roucher F., Morel Y., Borson-Chazot F., Raverot G., Raverot V. Macroprolactinaemia: a biological diagnostic strategy from the study of 222 patients. *Eur J Endocrinol.* 2015 Jun;172(6):687-95. doi: 10.1530/EJE-14-1073.

Підготувала Катерина Пашинська



● Інгібування / пригнічення фізіологічної лактації¹

● Лікування гіперпролактинемічних станів²

● Лікування порушень, пов'язаних з гіперпролактинемією, включаючи аменорею, олігоменорею, ановуляцію, галакторею³



Не є рекламою. Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичного сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Увага! Є протипоказання та побічні ефекти. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату та проконсультуватися з лікарем!

ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» (група компаній САН ФАРМА). м.Київ, 02121, Харківське шосе, 175, оф.14. тел:+380443717721.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Каберлін:

Склад: 1 таблетка містить каберголіну 0,5 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** Інгібування / пригнічення фізіологічної лактації. **Спосіб застосування та дози.** Каберлін призначений для перорального застосування.

Побічні реакції. Загалом небажані явища залежать від дози препарату. **Термін придатності.** 2 роки.

Виробник. Сан Фармасьютікал Індастріз Лімітед. РПН^о UA/18103/01/01

¹⁻²⁻³ Інструкція для медичного застосування препарату Каберлін.