

Раціональний підхід до лікування гіперпролактинемії у жінок

Протягом останніх років накопичено багато нових доказових даних про роль гіперпролактинемії (ГПРЛ) у патогенезі дисгормональних порушень, раку молочної залози, порушень з боку кісткової системи в жінок, а також при пролактиномах гіпофіза, що зумовило перегляд діагностичних підходів і схем лікування ГПРЛ (М.Д. Тронько, Ю.Г. Антипкін, В.В. Камінський, Т.Ф. Татарчук та співавт., 2016). Особливу увагу до цієї проблеми було прикуто під час секційного засідання «Акушерська та гінекологічна ендокринологія», організованого в рамках Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні», яка відбулася 23-24 березня 2017 року в м. Дніпро.



З доповіддю, присвяченою сучасним підходам до діагностики і лікування ГПРЛ, виступила завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія», доктор медичних наук, професор Юліанна Олександрівна Дубоссарська.

– Пролактин – це поліпептидний гормон, що секретується лактотропними клітинами передньої частки гіпофіза, які розташовані в її задньоблатеральній ділянці. Він був ідентифікований як окремий гормон людини тільки в 1970 р. Пролактин забезпечує понад 80 біологічних процесів в організмі жінки, зокрема розвиток молочних залоз, продукування молока після народження дитини, впливає на функцію матки та яєчників, справляє імуномодулюючу дію та регулює вуглеводний і ліпідний обмін, у тому числі впливає на харчову поведінку. Це більше, ніж усі гіпофізарні гормони, разом узяті. Порушення нормального рівня цього гормону, а саме підвищення його концентрації – гіперпролактинемія, – є причиною розладів менструальної та генеративної функцій у більш ніж 25-30% випадків, а також доброякісних захворювань молочних залоз і матки (Г.А. Мельниченко та співавт., 2007; С.Ю. Калінченко, 2010).

По суті, ГПРЛ – патологічний стан, який характеризується підвищенням рівня пролактину в сироватці крові. У свою чергу, пов'язаний із цим станом синдром (синдром ГПРЛ) – це симптомокомплекс, що виникає на фоні підвищення рівня пролактину, найбільш характерними проявами якого є порушення функції репродуктивної системи, а в тяжких випадках, за наявності пролактин-секретуючих пухлин гіпофіза, – неврологічні та нейроофтальмологічні порушення.

На підвищення рівня пролактину може впливати багато факторів, але в першу чергу їх слід розподілити на фізіологічні (фізичне навантаження, особливості раціону харчування, стрес, сон, коїтус, вагітність, годування груддю, гіпоглікемія) та патологічні. Щодо останніх, то на розвиток ГПРЛ впливають: порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи (внаслідок гранулематозних та інфільтративних процесів, опромінення, кісти кишені Ратке – гіпофізарного ходу, травм і хірургічних втручань у ділянці турецького сідла з приводу пухлини – краніофарингіоми або гермініоми, метастатичних уражень, менінгіоми чи розростання пухлини, що розташована супраселлярно); патологія гіпофіза (пролактинома, ідіопатична форма ГПРЛ, параселлярні пухлини або лімфоцитарний гіпофізит, компресійна макроаденома, мультигормональна аденома, акромегалія та порушення функцій гіпофіза внаслідок хірургічних втручань чи травми); системні розлади (травми чи хірургічні втручання в ділянці грудної клітки, оперізувальний лишай, хронічна ниркова недостатність, інфаркт міокарда, цироз печінки, епілепсія, синдром полікістозних яєчників, гіпотиреоз).

Також не слід забувати, що на розвиток ГПРЛ у багатьох випадках впливає і прийом фармакологічних засобів. Так, нейролептики і протипаркетичні засоби є блокаторами допамінових рецепторів, а використання деяких антигіпертензивних препаратів (метилдопа) призводить до виснаження

запасів допаміну (інгібітора синтезу пролактину), і, як результат, – до підвищення концентрації пролактину в крові. Прийом препаратів, які стимулюють лактотропні клітини, а саме естрогенів у високих дозах (у складі гормональних контрацептивів), наркотичних препаратів (опіатів, морфіну, героїну, кокаїну), антагоністів кальцію (верапамілу) та гістамінових H₂-рецепторів (циметидину, ранітидину, фамотидину) і трициклічних антидепресантів (амітриптиліну, кломіпранілу), також сприяє збільшенню секреції пролактину.

Згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією (2016) для діагностики ГПРЛ достатньо одноразового проведення аналізу на рівень пролактину в сироватці крові (≥ 25 нг/мл у жінок) за умови виключення стресу при венеопункції. Якщо є сумніви щодо встановлення діагнозу, рекомендовано повторити вимірювання рівня пролактину в інший день, виконавши 2 вимірювання з інтервалом 15-20 хв, щоб уникнути похибок, викликаних пульсуючою секрецією пролактину.

Слід пам'ятати, що у фолікулярній фазі менструального циклу концентрація пролактину є нижчою, ніж у лютетивній, але перебуває у межах референтних значень.

Крім цього, у пацієнок з ГПРЛ без клінічних проявів рекомендовано виключити феномен макропролактинемії, який спостерігається в 40% випадків ГПРЛ, у 20% з них супроводжується галактореєю, у 45% – оліго- чи аменореєю та у 20% – аденомою гіпофіза (S. Melmed et al., 2011). Серед візуалізаційних методів діагностики методом вибору є магнітно-резонансна томографія з гадолінієм з акцентом на селярній ділянці. Нейровізуалізаційні методи дослідження слід застосовувати у пацієнтів з будь-яким ступенем ГПРЛ, щоб виключити наявність патології в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці.

До інших методів обстеження при ГПРЛ належать: аналіз на β -хоріонічний гормон людини або ультразвукове дослідження у пацієнок репродуктивного віку з аменореєю для виключення вагітності; визначення концентрацій тиреотропного гормону та вільного тироксину для виключення гіпотиреозу; консультація нейрохірурга й офтальмолога – при виявленні макропролактиніоми або гормонально неактивної аденоми гіпофіза з супраселлярним ростом; діагностика остеопорозу за шкалою FRAX або методом рентгенівської остеоденситометрії.

У разі підозри на ГПРЛ не слід також забувати про існування її стрес-індукованої форми, яка характеризується помірним підвищенням рівня пролактину або коливанням його рівня на верхній межі норми. У такому випадку лабораторні показники потрібно оцінювати в комплексі з клінічною картиною та даними додаткових методів дослідження (оцінки стресу, ультразвукової діагностики молочних залоз і/або мамографії, а також за результатами визначення рівнів гонадотропіну, естрадіолу та прогестерону).

Головною метою лікування при ГПРЛ є нормалізація рівня біологічно активного пролактину, що вплине на відновлення функції статевих залоз і зумовить припинення галактореї. Коли етіологічним фактором ГПРЛ є пролактинома, необхідно зменшити масу пухлини й ефекти локальної компресії та спрямувати зусилля на профілактику прогресування

або рецидиву пухлинного процесу. У пацієнтів із безсимптомним перебігом ГПРЛ зазвичай достатньо періодичного клінічного контролю.

При лікуванні пацієнок із ГПРЛ насамперед слід розглядати медикаментозну терапію, яка сьогодні включає призначення бромкриптину, каберголіну та стандартизованих екстрактів плодів *Vitex agnus castus* (прутняка звичайного, аврамового дерева, вітексу священного). За даними доказової медицини та рекомендаціями, наведеними у Національному консенсусі щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією (2016), при лікуванні розладів, асоційованих зі стрес-індукованою ГПРЛ, найбільш раціонально застосовувати рослинні лікарські засоби, що містять стандартизовані екстракти *Vitex agnus castus*. Рекомендації щодо використання цих екстрактів ґрунтуються на даних декількох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, які продемонстрували їх ефективність як щодо зниження рівня пролактину (W. Wuttke et al., 1997; N. Wuttke, D. Seidlova-Wuttke, H. Jarry, W. Artymuk, 2010), так і щодо нормалізації естроген-прогестеронової рівноваги та відновлення ритмічної секреції гонадотропінів (В.П. Сметник, 2005; Т.Ф. Татарчук, Т.Н. Тутченко, 2013).

Серед лікарських засобів, що містять екстракти *Vitex agnus castus*, на фармацевтичному ринку України особливої уваги

заслужує екстракт Ze 440 – Префемін – виробництва фармацевтичної компанії Апахта Pharma. Доведено, що Префемін (екстракт Ze 440) чинить сильний агоністичний вплив на μ -опіатні рецептори та рецептори допаміну D₂ і таким чином знижує секрецію пролактину (В. Meier et al., 2000). Окрім ГПРЛ, Префемін (екстракт Ze 440) доцільно застосовувати за наявності таких патологічних станів, як передменструальний синдром (ПМС), мастодинія, масталгія та порушення менструального циклу. Терапевтична добова доза досягається при прийомі 1 таблетки (20 мг) 1 раз на день, курс лікування – не менше 3 міс без перерви на період менструації.

Як продемонстровано у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участі 162 пацієнок віком 18-45 років з ПМС, кращої ефективності щодо зниження вираженості 6 основних симптомів ПМС (перепади настрою, дратівливість, злість, головний біль, здуття живота та напруження в грудях) вдалося досягти при лікуванні препаратами, що містять екстракт *Vitex agnus castus* в дозі 20 мг (препарат Префемін) протягом 3 міс (R. Schellenberg et al., 2012).

Таким чином, враховуючи патофізіологічні механізми розвитку ГПРЛ, супутні розлади, які виникають у більшості жінок репродуктивного віку, а також високий профіль ефективності та безпечності рослинного препарату Префемін (екстракт Ze 440), його можна рекомендувати як раціональний засіб при лікуванні гіперпролактинемії та пов'язаних з нею станів.

Підготував **Антон Вовчек**

3

Префемін
екстракт прутняка звичайного Ze 440
20 мг

Сімідона
екстракт цміцифуги Ze 450
6,5 мг/13 мг

При порушеннях
циклу та ПМС
1 таблетка
на добу

КОМПЛЕКСНА НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

- ✓ Мастодинія, масталгія, психологічна лабільність та ін.^{1,4}
- ✓ Порушення менструального циклу⁵
- ✓ Дисфункціональні кровотечі⁹
- ✓ Доведена клінічна ефективність дозування 20 мг на добу¹⁻⁵

При клімаксі
1 таблетка на добу

- ✓ Ефективна та безпечна альтернатива ЗГТ^{7,9,10}
- ✓ Вазомоторні, психоемоційні та вегетативні порушення при клімаксі^{7,8}
- ✓ Індивідуальне дозування в залежності від важкості симптомів^{7,8}

Витяг із інструкції для медичного застосування Префемін. Фармакологічні властивості: Препарат є рослинним лікарським засобом для лікування передменструального синдрому та порушення менструального циклу. Показання: Передменструальний синдром (психологічна лабільність, головний біль або мігрень, запор, мастодинія, гіперпластичність молочних залоз), спазми та біль у животі та інші. Порушення менструального циклу. Протиположення: Підвищена чутливість до складових компонентів або до будь-якого із доповнених компонентів препарату. Особливості застосування: Після прийому звичайної дози чинить позитивний вплив на міношу фертильність шляхом регулювання менструального циклу. Спосіб застосування та дози: Препарат приймати по 1 таблетці 1 раз на день. Таблетки, які не розсмоктано, а достатньо кількості води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на період менструації. Наявність порушення стану перед прийомом лікування це протиположення прийому. Якщо симптоми не зникли після прийому препарату протягом 3 місяців, слід звернутися до лікаря. Після інформації про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14581/01/01 від 20.08.2015 р. Витяг із інструкції для медичного застосування Сімідона. Фармакологічні властивості: Застосування препарату сприяє покращенню функції репродуктивної системи та покращенню стану клітини. Якщо симптоми не зникли після прийому препарату протягом 3 місяців, слід звернутися до лікаря. Після інформації про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14582/01/01 від 20.08.2015 р. Витяг із інструкції для медичного застосування Сімідона. Фармакологічні властивості: Застосування препарату сприяє покращенню функції репродуктивної системи та покращенню стану клітини. Якщо симптоми не зникли після прийому препарату протягом 3 місяців, слід звернутися до лікаря. Після інформації про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14581/01/01 від 20.08.2015 р. Витяг із інструкції для медичного застосування Сімідона. Фармакологічні властивості: Застосування препарату сприяє покращенню функції репродуктивної системи та покращенню стану клітини. Якщо симптоми не зникли після прийому препарату протягом 3 місяців, слід звернутися до лікаря. Після інформації про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14582/01/01 від 20.08.2015 р.