

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

---

# ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

## ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор*  
*Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати  
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:  
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

*Списанието се обработва в БД*  
**БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА**

Ендокр. забол.
----------------

Endokr. zabol.
----------------

**Год. XLIII**

**2014**

**Брой 2**

**ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯТА –  
КЛИНИЧНИ ПРЕПОРЪКИ НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО**

MeI med, Shl. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **96**, 2011, № 2, 273-288.

Препоръките обхващат: подходи за търсене на причината за хиперпролактинемията, лечение на медикаментозно индуцираната хиперпролактинемия, лечение и проследяване на бременни и небременни с пролактином. Представени са още показанията за избор на терапевтично средство и възможните странични ефекти от приложението му.

**Общи данни**

Обичайно синтезирането на пролактина и секрецията му от лактотрофите в хипофизната жлеза са потиснати от допамина, който тонично се отделя от хипоталамуса, преминава през порталната венозна система и въздейства на лактотрофните D2 рецептори, т.е. регулацията е постоянна, но по характера си е динамична („пулсативна”, краткотрайна или „фазова”). Синтезът и секрецията на пролактина се стимулират от естрогените, тиреотропин-освобождаващия хормон (thyrotropin-releasing hormone, TRH), епидермалния растежен фактор (epidermal growth factor) и антагонистите на допаминовия рецептор. През 1970 г. с изолирането на човешкия пролактин се разработват и радиоимунологичните анализи (RIAs), с които става възможно разграничаването на пролактин-секретиращите тумори от хормононесекретиращите аденоми на хипофизата при клинично съмнение за хиперпролактинемия.

Пролактинът е хормонът, който предизвиква и поддържа лактацията. Извън периода на лактация хиперпролактинемията

може да се дължи на лактотрофен аденом (пролактином) на хипофизата, чиято честота възлиза на 40% от всички тумори на хипофизата. Друга причина е употребата на медикаменти, които нарушават тоничната регулация от хипоталамуса. Патологични процеси, вкл. травми, могат да предизвикат същия ефект. Хиперпролактинемията може да бъде и идиопатична. Независимо от причината, последствията са еднакви – хипогонадизъм, безплодие, повишена костна загуба. Костната минерална плътност намалява средно с 12% на ниво лумбални прешлени и не винаги се възстановява след нормализиране на пролактина.

При аутопсия в 12% от хипофизните жлези случайно се открива клинично непроявен приживе аденом. Честотата на клинично изявените пролактиноми е между 6-10/100 000 и 50/100 000 население, като по-висока честота се отбелязва при жените (10 случая при мъже спрямо 30 случая при жени на 100 000 индивиди), като при жените клиничната изява е в по-млада възраст – около 25-34 год. Рядко пролактиноми се откриват при деца и юноши. При момчетата те стават причина за галакторея и смущения в менструалния цикъл, а при момчетата – за отсрочено пубертетно развитие и хипогонадизъм. Вариантите за лечение в двете групи са еднакви.

### **Диагноза хиперпролактинемия**

– Препоръчва се еднократно измерване на пролактина. При стойност над горната референтна граница се поставя диагноза хиперпролактинемия само при условие, че кръвната проба е взета възможно най-безболезнено и атравматично. Не се препоръчва провеждането на динамични тестове – стимулационни с TRH или domperidone, и тестове за потискане с L-дора или pomifensine (1, ++++)\*.

Серумният пролактин се изследва с достатъчно точни методи, поради което днес се отхвърлят споменатите динамични тестове и те имат само историческа стойност. Горната референтна граница е по-висока при жените. Нормално

---

\* Индикациите за оперативно лечение на инциденталом на хипофизата са разгледани в отделни препоръки на Ендокринното дружество (бел. реф.)

пролактинът е под 25 µg/l (1 µg/l = 21,2 mIU/l, по СЗО стандарт 84/500), т.е. под 530 mIU/l. При пролактин над 500 µg/l (10 600 mIU/l) диагнозата макропролактинемия е сигурна. Стойността над 250 µg/l (5300 mIU/l) също насочва към най-вероятна причина пролактинемия, но определени лекарства като например risperidone и metoclopramide могат да причинят покачване на пролактина до стойности над 200 µg/l (4240 mIU/l) при пациенти без хипофизарен аденом. От друга страна, дори минимални отклонения в нивото на пролактина също могат да се съчетаят с наличието на пролактинемия, но много по-често се установява друг тумор на хипофизата, непроизвеждащ пролактин, и за това трябва да се мисли на първо място. Има случаи на значителни отклонения в пролактина, които се съчетават не с макро-, а с микропролактинемия.

Важно е при изследването на пролактина да се избягва травмиране на венозния съд. Изследването може да се направи по всяко време на деня. Обикновено едно измерване е достатъчно, но ако съществува клинично съмнение, изследването може да се повтори в друг ден, като се вземат няколко проби през 15-20 минути – отчита се възможността за запазена пулсативна секреция от пролактинема.

– При пациенти с асимптомна хиперпролактинемия може да се търси макропролактин (2, ++).

Пролактинът в серума съществува предимно във вид на мономерна форма 85% (23,5 kDa); част от него е ковалентно свързан в димери – „big” пролактин, както и в много по-големи молекули – полимерни форми „big-big” пролактин. Терминът макропролактинемия отразява серум, в който голяма част от пролактина е свързан в тези големи молекули. Понякога макропролактинемията се дължи на автоантитела към пролактина. Въпреки че високомолекулните форми на пролактина имат по-слаба биологична активност, в 20% макропролактинемията се съчетава с галакторея, в 45% е налична олиго-/аменорея, а в 20% – хипофизен аденом. Макропролактинемията е честа причина за повишен серумен пролактин и по-специфични лабораторни изследвания за откриването ѝ могат да спестят излишни диагностични тестове и ненужно лечение. Това особено силно се отнася за пациентите с асимптомна хиперпролактинемия.

– При разминаване между резултата от образното изследване, свидетелстващ за голям аденом на хипофизата, и лабораторната находка, показваща леко повишен серумен пролактин, се препоръчва серийно разреждане на пробата (възможен е т.нар. „hook effect” – някои радиоимунологични анализи показват фалшиво отрицателен резултат при много висок серумен пролактин) (1,++++).

Степента на повишаване на пролактина обичайно корелира с размера на пролактинома. При серумен пролактин над 250 µg/l (5300 mIU/l) с голяма вероятност се касае за макропролактином (размер на аденома > 10 mm). При някои пациенти обаче не се установява подобна зависимост.

Умерено повишен серумен пролактин може да има при пациенти с голям нефункциониращ аденом на хипофизата поради засягане на инфундибуларното краче, по което при нормални условия допаминът достига до лактотрофите в предната хипофиза и тонично потиска тяхната секреция. Възможна констелация в реалната практика е и следната: голям тумор на хипофизата, незначително повишен пролактин и въпреки това – диагноза пролактином. Диференциалната диагноза тук е от изключително значение поради различния терапевтичен подход – по правило пролактиномите се лекуват на първо място консервативно, докато нефункциониращите аденоми се оперират\*. Причина за разминаване между клиничната картина и лабораторната находка може да е т.нар. „ефект на куката”, който се получава при извънредно висока концентрация на пролактина. Тогава определянето му с някои имунометрични анализи показва фалшиво нормални или по-ниски от очакваното стойности. Препоръчва се за установяване на реалната стойност на пролактина пробата да се разрежи 1:100. Така се решава дали туморът е пролактином, или нефункциониращ аденом. Като алтернатива се прави допълнителна промивка на аналитичната смес след свързване на пролактина с твърдофазовото антителило, за да се елиминира ексцесивното му количество в пробата, и едва след това се добавя второто сигнално антителило.

---

\* Индикациите за оперативно лечение на инциденталом на хипофизата са разгледани в отделни препоръки на Ендокринното дружество (бел. реф.)

### Причини за хиперпролактинемия

– При пациенти със симптоматична нефизиологична хиперпролактинемия се препоръчва да се изключат като възможни причини употреба на медикаменти, повишаващи пролактина, бъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм и тумори с параселарна локализация (1, ++++).

При физиологични състояния като бременност, кърмене, стрес, интензивни физически упражнения и сън, серумният пролактин може да бъде повишен. Редица лекарства също повишават нивото му в кръвта (табл.1).

Таблица 1. Етиология на хиперпролактинемията

Причини за хиперпролактинемия
<b>Физиологични</b>
– коитус – физически упражнения – лактация – бременност – сън – стрес
<b>Патологични</b>
– <i>увреда/притискане на инфундибулума</i> : гранулом, инфилтрат, лъчетерапия, киста на Ратке, травма, вкл. постоперативна, тумори като краниофарингеом, гермином, метастази в хипоталамуса, менингеом, супраселарно разрастване на хипофизен тумор – <i>хипофизни</i> – пролактином, акромегалия, смесен хормонопродуциращ аденом, параселарен тумор, макроаденом, притискащ околните структури, макропролактинемия, идиопатична хиперпролактинемия, лимфоцитарен хипофизит, операция, травма – <i>системни заболявания</i> – хронична бъбречна недостатъчност, цироза, процеси, локализирани по гръдната стена (инфекция с Herpes zoster, травма, операция), облъчване на черепа, епилептични гърчове, синдром на поликистозните яйчници, фалшива (хистерична) бременност – <i>фармакологични</i> – анестетици, антиконвулсанти, антидепресанти, антихистаминови препарати (H2-блокери), някои антихипертензивни медикаменти, холинергични агонисти, невролептици, антипсихотици, опиати, орални контрацептиви, вкл. спиране на орални контрацептиви, блокери на допаминовия рецептор, инхибитори на синтеза на допамин и др.

Около една трета от пациентите с бъбречно заболяване имат хиперпролактинемия поради намаленото излъчване на хормона през бъбреците и повишеното му образуване. Хроничемодиализата не довежда до спад в нивото на пролактина, но след бъбречна трансплантация се отчита нормализиране на концентрацията му. Някои пациенти с хронична бъбречна недостатъчност могат да имат симптоми на хипогонадизъм, а жените с нарушения в менструалния цикъл в някои случаи успешно се повлияват от лечение с Bromocriptine. Леко повишени стойности на пролактина се установяват при пациенти с първичен хипотиреоидизъм. Оставен без лечение или лекуван със субоптимални дози Левотироксин, първичният хипотиреоидизъм може да стане причина за нарастване обема на хипофизната жлеза поради хиперплазия на лактотрофите, която да имитира хипофизен тумор при образна диагностика. В случая лечението се провежда с Левотироксин, като така се намалява и стимулиращото действие на TRH върху пролактина.

При изследване на 226 пациенти с хормоносекретиращи аденоми на хипофизата се установява, че серумен пролактин над 94 µg/l (1992,8 mIU/l) е границата, с която достоверно се разграничават нефункциониращите аденоми от пролактиномите.

Допаминови агонисти могат да се използват за нормализиране на пролактина и повлияване на симптоматиката, свързана с хиперпролактинемията и в случаите на притискане на инфундибулума от хормоносекретиращ тумор, но това не е дефинитивно лечение.

Под 10% от пациентите с идиопатична хиперпролактинемия имат микроаденом на хипофизата и много рядко той може да прогресира до макроаденом. Пролактинът спонтанно се нормализира при 30% от пациентите с идиопатична хиперпролактинемия. При 50% от пациентите с акромегалия има и хиперпролактинемия. Следователно е уместно изключването на тумор, произвеждащ растежен хормон.

#### **Лечение на лекарствено индуцираната хиперпролактинемия**

– При пациенти със симптоматична хиперпролактинемия, която може да се обясни с прием на даден медикамент, се препоръчва спиране или замяна на предполагаемия медикамент и изследване нивото на пролактина отново след 3 дена (2, ++). Из-

ключение правят антипсихотичните лекарства – те не бива да бъдат спирани или заменяни без предварителна консултация с проследяващия психиатър. В някои случаи анамнестичните данни не откриват съвпадение между началото на медикаментозното лечение и установяването на хиперпролактинемия, а в други заподозреният медикамент не може да бъде спряен. Тогава магнитнорезонансната томография на хипоталамохипофизната област би помогнала да се направи заключение дали симптоматичната хиперпролактинемия се дължи на медикаменти, или на тумор в хипофизата, или хипоталамуса (1,+).

Най-честата причина за медикаментозно индуцирана хиперпролактинемия е лечението с *антипсихотици/невролептици*. Приемът на типични антипсихотици (phenothiazine, butyrophenone) предизвиква повишаване на пролактина при 40-90% от лекуваните, а употребата на risperidone – при 50-100% от тях. Характерно е, че пролактинът се покачва плавно в хода на пероралната терапия и са необходими около 3 дена за нормализирането му след спиране на медикамента. Въпреки че някои пациенти нямат никакви оплаквания, при други се появява *типична симптоматика* – галакторея и аменорея при жените, спад на либидото и еректилна дисфункция при мъжете. Има съобщения и за *ускорена костна загуба при жени с медикаментозно индуцирана хиперпролактинемия*.

При медикаментозно индуцираната хиперпролактинемия нивото на пролактин обикновено попада в интервала от 25 µg/l (530 mIU/l) до 100 µg/l (2120 mIU/l). Обаче някои медикаменти, като metoclopramide, risperidone и фенотиазините, могат да повишат пролактин до стойности над 200 µg/l (4240 mIU/l). Тези лекарства упражняват директен антагонистичен ефект върху допамина, като се свързват с допаминовите D2-рецептори. Порядко хиперпролактинемията може да се дължи на приема на *vegaratil* – при 8,5% от лекуваните. Опиатите и кокаинът причиняват леко покачване на пролактин. Приемът на орални контрацептиви с по-високо съдържание на естрогенен компонент може да е свързан с незначително повишаване на пролактин при 12-30% от жените, но това рядко налага лечение.

– Асимптомната лекарствено индуцирана хиперпролактинемия може да се остави без лечение (2,++). При

пациенти с хипогонадизъм (симптоми на хипогонадизъм или ниска костна маса), свързан с лекарствено индуцирана хиперпролактинемия, може да се провежда лечение с естрогени или тестостерон-съдържащи препарати (2,+).

– Първата стъпка при лекарствено индуцирана хиперпролактинемия е опит за спиране на медикамента или замяната му с друг медикамент с различен механизъм на действие. Ако това не е възможно, може да се обсъди внимателно започване на лечение с допаминови агонисти (2,+).

Данните за това дали да се прилагат допаминови агонисти на лица с психоза и лекарствено индуцирана хиперпролактинемия, са противоречиви. Само 75% от тях ще нормализират пролактиновите нива, при значим риск от обостряне на психотичното разстройство.

#### **Поведение при пролактином**

– При пациенти със симптоматична хиперпролактинемия, дължаща се на пролактин-секретиращ микроаденом или макроаденом, се препоръчва лечение с допаминови агонисти, целящо понижаване на пролактина, намаляване на туморния размер и възстановяване на гонадната функция (1,++++). Средство на първи избор е медикаментът cabergoline, тъй като той е по-ефективен от останалите допаминови агонисти както за намаляване на пролактиновото ниво, така и за редуциране размера на тумора (1,++++).

Клиничната картина при пролактином включва галакторея и нарушение в сексуалната функция, а при понижаване на нивата на половите хормони – и намалена костна минерална плътност. В системен обзор се изтъкват редица ползи от лечението с cabergoline при пациенти с хиперпролактинемия: намаляване размера на тумора при средно 62% от пациентите (20-100%), нормализиране на параметрите при периметрията при 67% (33-100%), нормализиране на менструалния цикъл (аменореята) при 78% (40-100%), положителен ефект върху безплодието при 53% (10-100%), върху сексуалната функция – при 67% (6-100%), повлияване на галактореята – 86% (33-100%), и нормализиране на пролактиновото ниво – 68% (40-100%).

Според данни от проучване сред 271 жени с хиперпролактинемия, проследявани в продължение на 29 години, лечението с допаминови агонисти (bromocriptine, cabergoline и

quinagolide) довежда до нормализиране на пролактина при 71% от пациентите, а частично или пълно свиване на тумора се постига при 80%. 17 жени са лекувани оперативно, най-вече поради непоносимост или резистентност към медикаментозното лечение, с последващо дълготрайно нормализиране на пролактина при 53% от тях, без да е имало необходимост от прием на медикаменти.

В плацебо-контролирано проучване при пациенти с микропролактином, лечението с cabergoline (0,125-1,0 mg два пъти седмично) за период от 12-24 месеца довежда до нормализиране на пролактиновите нива при 95% от проследените. При 82% от жените с аменорея се възстановява менструалното кървене.

В друго проспективно проучване, лечението с cabergoline 0,25-2,0 mg седмично за период от 6 месеца води до нормализиране на пролактина при 81% от участниците (26 пациенти с макропролактином, нелекувани до момента), а при 92% се отбелязва значително намаляване на размерите на тумора.

В ретроспективно проучване, включващо 455 пациенти с микропролактином или идиопатична хиперпролактинемия, лечението с cabergoline нормализира пролактина при 92% от лекуваните. При други 181 пациенти с макроадемом ефективността на лечението достига 77%.

При мъжете с макро- или микроадемом консервативното лечение с cabergoline, bromocriptine или друг допаминов агонист, довежда до нормализиране на пролактина при 80% от лекуваните. Приемът на cabergoline 0,5-1,0 mg два пъти седмично за период от 6 месеца възстановява спонтанните нощни ерекции и подобрява резултатите от спермограмата (брой и подвижност на сперматозоидите).

В проспективно проучване с постепенно повишаване на дозата на cabergoline при 150 пациенти (122 жени и 28 мъже) с микро- и макроаденоми (93 микроаденоми и 57 макроаденоми) нормализиране на пролактина се постига при 149 участници, независимо от размера на тумора. Най-общо дозата на cabergoline, с която се контролира хиперпролактинемията, варира между 0,25 и 3,0 mg седмично. В отделни случаи обаче ще са необходими по-високи дози – до 11,0 mg седмично.

До момента не са провеждани проучвания, които директно да сравняват ефекта на различните допаминови агонисти по

отношение на туморния размер. Има съобщения обаче, че ако с bromocriptine размерите на тумора намаляват с 50% при две трети от лекуваните, то с cabergoline се постига 90% редукция. Страничните ефекти на cabergoline са по-малко и по-редки, а ефективността – по-голяма, вероятно поради по-големия му афинитет към допаминовите рецептори в сравнение с другите допаминови агонисти.

### **Проследяване при лечение с допаминови агонисти**

1) Периодично измерване на пролактина – първото 1 месец след началото на лечението. Съобразно резултата се определя дозата на избрания медикамент (интензифициране на лечението). Целта е нормализиране на пролактина и лечение на хипогонадизма.

2) Контролна магнитнорезонансна томография (МРТ) след 1 година. Изключения, налагащи по-скорошна проверка – след 3 месеца, са: при пациенти с макропролактином, при които нивото на пролактина продължава да нараства на фона на лечението с допаминов агонист; при поява на нова симптоматика – галакторея, влошаване на зрението, главоболие, поява на нови хормонални отклонения.

3) Контролна периметрия – при пациенти с макропролактином и риск от засягане на оптичната хиазма.

4) Периодична преоценка и лечение на придружаващите заболявания – свързана с хипогонадизма костна загуба, персистираща галакторея при нормален пролактин, хипопитуитаризъм (оценка на хормоналния резерв).

– Предлага се да **не** се провежда лечение с допаминови агонисти на безсимптомни пациенти, имащи микропролактином (2,+). Жените с аменорея, дължаща се на установения микроаденом, могат да бъдат лекувани с допаминов агонист или с орален контрацептив (2,+).

Известно е, че микроаденомите рядко нарастват по размери. Жените в предменопауза, с хипогонадизъм, при които се установи микропролактином, които не желаят да правят опити за забременяване, могат да бъдат лекувани с орални контрацептиви вместо с допаминови агонисти. До момента няма добре контролирани проучвания, които да сравняват тези две

терапевтични опции. Това, което може да се каже, е че оралните контрацептиви са по-евтини и имат по-малко странични ефекти. Не съществуват рандомизирани контролирани проучвания, в които да се оценява дали оралните контрацептиви спомагат за нарастване на туморния размер. В едно 2-годишно проучване при жени, приемащи комбинирани орални контрацептиви или хормонозаместителна терапия, не е установено значително нарастване на микроаденомите. Важна особеност е, че ако се използва орална контрацепция вместо допаминови агонисти, аменореята вече няма да предполага ново повишаване на пролактина, т.е. няма да е индикация за нов тласък на заболяването.

– Предлага се постепенно намаляване на дозата на допаминовия агонист и може би спирането му при пациенти, лекувани поне 2 години, които имат нормален пролактин и при които вече не се визуализира остатък от тумора на МРТ (2,+). Това следва да стане с внимателно клинично и биохимично проследяване.

Четири скорошни проучвания демонстрират, че при определени групи пациенти, при които е постигната нормопролактинемия и значителна редукция на туморния размер на фона на 2-годишно лечение с допаминов агонист, медикаментът може постепенно да бъде спряен. Рискът от рекурентно заболяване варира между 26% и 69%. Във всички проучвания се установява зависимост между степента на повишаване на пролактина при поставяне на диагнозата и риска от нов тласък на заболяването след преустановяване на лечението. Предиктивна роля по отношение на този риск имат и размерите на тумора преди започване на лечение – според едно проучване рискът се повишава с 18% за всеки милиметър от тумора. Тези два ориентира могат да помогнат на клинициста във вземането на решение за спиране на лечението. Ако настъпи нов тласък на заболяването, той най-често е през първата година след спиране на допаминовия агонист. Няма убедителни данни, че туморът нараства след постепенно спиране на лечението. При около 28% от пациентите могат да се появят признаци на хипогонадизъм, което налага дългосрочно проследяване на всички пациенти и лечение при индикации.

За пациентите, при които след 2-годишно лечение пролактинът е в референтни граници и не се установява туморен остатък на контролната МРТ, и при които *дозата на допаминовия агонист е намалена или лечението е изцяло спряно, проследяването включва:*

1) Измерване на пролактина на всеки 3 месеца през първата година и ежегодно след това;

2) Контролна МРТ при ново повишаване на пролактина.

*При жените с микропролактином, при които настъпи менопауза, лечението с допаминов агонист може да бъде спряно. При тези жени наблюдението, включващо периодична МРТ за отчитане динамиката на туморния размер, продължава.*

### **Резистентни и малигнени пролактиноми**

– При симптоматични пациенти, при които не се постига нормализиране на пролактина и намаляване размера на тумора на фона на започнатото консервативно лечение със стандартна доза допаминов агонист (т.нар. резистентни пролактиноми), се препоръчва дозата на допаминовия агонист да бъде повишена до максималната поносима доза, преди пациентът да бъде насочен за оперативно лечение (1,++++).

Пациентите отговарят различно на лечението с допаминови агонисти. При някои от тях не се постигат задоволителни резултати на фона на стандартна доза от медикамента. *Определението за резистентност към допаминови агонисти включва* невъзможност за нормализиране на пролактина на фона на максимално толерирана доза от медикамента и липса на редукция на туморния размер с поне 50% от изходния. За резистентност към лечението може индиректно да се съди и при невъзстановяване на репродуктивната функция при пациенти с инфертилитет, при които е провеждано лечение със стандартни дози допаминов агонист. Някои пациенти могат да дават разнопосочен отговор по отношение на двете основни цели на лечението – например намаляване на туморния размер без нормализиране на пролактина и обратното. Други могат да са частично резистентни, т.е. да са нужни дози над стандартните за постигане на желаните отговор. Резистентността към допаминови агонисти се различава от непоносимостта към тях

поради изразени странични ефекти. Тя също може да стане причина за търсене на друг лечебен подход.

Механизмът на резистентността към лечението с допаминови агонисти не е напълно изяснен. При някои, но не при всички, резистентни пролактиноми се намира намален брой на експресираните D2-рецептори. До момента не са установени мутации в тези рецептори, които да обяснят неефективността на консервативното лечение. Възможно е влияние да оказва съотношението на различните изоформи на експресираните D2-рецептори. Вероятно причината за резистентност не е една.

Микроаденомите са по-малко резистентни към лечението с допаминови агонисти от макроаденомите. Близко 10% от пациентите с микроаденом и 18% от тези с макроаденом не постигат нормализиране на пролактина на фона на cabergoline. Мъжете по-често проявяват резистентност към допаминовите агонисти в сравнение с жените.

Повишаването на дозата на cabergoline до 11 mg седмично е довело до преодоляване на първоначалната резистентност при отделни групи пациенти. Въпреки че при повечето пациенти с резистентен пролактином опитът за преодоляване на тази резистентност ще налага прилагане на високи дози cabergoline, продължителното им прилагане трябва да се извършва внимателно поради риск от поражение върху сърдечните клапи и клапна инсуфициенция. Пациентите с паркинсонова болест, лекувани с поне 3 mg cabergoline дневно, имат повишен риск за умерена до тежка регургитация на сърдечните клапи. В противовес на този факт са наблюденията върху пациенти с пролактиноми – шест от седем проучвания, анализиращи клапното засягане при общо 500 пациенти, приемащи стандартна доза cabergoline по повод пролактином, не установяват клинично значими клапни поражения. Единственото проучване, което намира 57% по-висок риск за трикуспидална регургитация при лечение с cabergoline, установява висок неин процент и в контролната група.

Повишаването на дозата на cabergoline се определя от нивото на пролактина и следва да става постепенно. При пациенти, *лекувани с много високи дози cabergoline за продължителен период, е уместна ехокардиографска оценка на сърдечните клапи.* Въпреки че към момента не е ясно при каква

доза и при какъв период на приемането ѝ рискът за клапно увреждане се повишава, се счита че при лечение със стандартна доза cabergoline (1-2 mg седмично) не се налагат периодични ехокардиографии.

– Препоръчва се пациентите, които са резистентни на bromocriptine, да преминат на cabergoline (1,++++).

Въпреки че авторите препоръчват cabergoline като средство на първи избор в лечението на пролактиномите, около 10% от лекуваните проявяват резистентност към това лекарство. От друга страна, 25% са резистентни към bromocriptine, а 80% от тях нормализират пролактина при преминаване към cabergoline. Както вече беше споменато, няма клинични проучвания, сравняващи ефекта на двата допаминови агонисти по отношение на туморния размер. Има съобщения обаче, че cabergoline е по-ефективен (при над 90% от лекуваните туморът намалява).

– Клиницистите биха могли да предложат трансфеноидална аденомектомия на пациенти със симптоматика, свързана с пролактином, когато тези пациенти не понесат високи дози cabergoline или проявяват резистентност към допаминовите агонисти (резистентен пролактином). При непоносимост към пероралните форми bromocriptine, може да се опита с интравагиналното им поставяне. При неуспех на оперативното лечение може да се пристъпи към лъчелечение. Лъчелечение се предлага и при пациенти с малигнен или агресивен пролактином (2,+).

До момента не са провеждани контролирани проучвания относно успеваемостта на хирургичното лечение при резистентни пролактиноми. Известно е, че 7-50% от оперираните пролактин-секретиращи тумори рецидивират. Рисковете на оперативното лечение включват постоперативен хипопитуитаризъм, безвкусен диабет, изтичане на цереброспинална течност и локална инфекция. Честотата на тези усложнения зависи и от опита на хирурга.

Лъчетерапията трябва да бъде запазена за случаите на резистентен или малигнен пролактином. С нея при една трета от пациентите се постига нормализиране на пролактина. Лъчетерапията може да спомогне за контролиране на туморния растеж, но пълният ефект от провеждането ѝ понякога се проявява след 20 години. Нивата на пролактина може никога да

не се нормализират. Странични ефекти на лъчетерапията са пострадиационен хипопитуитаризъм и, рядко, увреда на черепномозъчни нерви или нововъзникнала неоплазия.

– При пациенти с малигнен пролактином се предлага лечение с temozolomide (2,+).

Дефиницията за малигнен пролактином е пролактином, който метастазира във или извън рамките на централната нервна система (ЦНС). Малигнените пролактиноми са редки – досега са описани едва 50 случая. *Хистологичното разграничаване между доброкачествен и злокачествен пролактином е невъзможно.* Не съществуват тумор-специфични маркери, които да се използват за предсказване на малигнения потенциал на един пролактином. Клиничният ход на болестта може да подскаже диагнозата – при срещата с тези пациенти те обикновено вече са провели консервативно лечение, оперирани са и/или са провели лъчетерапия, и то няколко години преди да се установи, че са се появили метастази и заболяването прогресира. Изключително рядко малигненият потенциал на един злокачествен пролактином проличава ясно от самото начало.

Лечението на малигнените пролактиноми е трудно. Продължителността на живота е приблизително 1 година. Оперативните намеси имат палиативна роля – декомпресия на околните тъкани. Химиотерапията с procarbazine, vincristine, cisplatinum и etoposide има твърде малък ефект. В няколко клинични случаи се съобщава, че алкилиращият агент temozolomide е ефективен при малигнени пролактиноми, които не експресират метилгуанин-ДНК метилтрансфераза. Този тест има умерена предиктивна стойност по отношение ефекта на лечението.

#### **Поведение при пролактином и бременност**

– Препоръчва се жените, лекувани с допаминов агонист по повод пролактином, да бъдат инструктирани *да спрат лечението веднага щом установят, че са бременни* (1,++). В отделни случаи е благоразумно лечението да бъде продължено – това са случаите на жени с макропролактином, които забременеят на фона на допаминов агонист и които не са провеждали оперативно

или лъчелечение, до бременността, особено ако туморът е инвазивен или опира в оптичната хиазма (1,+).

Тъй като bromocriptine преминава през плацентата, твърде вероятно е фетусът да бъде изложен под въздействието му през първите четири седмици от бременността, в критичния период на органогенезата. Проучване при над 6000 жени, забременели на фона на bromocriptine, установява, че честотата на вродените аномалии и абортите не е по-висока. При 9-годишно проследяване на малък брой деца, за които е известно, че са били изложени на bromocriptine по време на вътреутробното си развитие, също не се установяват неблагоприятни последици. Профилът на безопасност на cabergoline по време на бременност е далеч по-слабо проучен, поради това че медикаментът е по-нов. В едно проспективно проучване при 85 жени са постигнати 80 бременности на фона на cabergoline, който е спрял 5-ата гестационна седмица. Всички деца се раждат без малформации и при нито една от родилите жени не се регистрира нарастване на туморния размер. Следователно преобладават данните, че както bromocriptine, така и cabergoline не причиняват вреда на плода, ако бъдат приемани през първите седмици на бременността. Що се отнася до quinagolide, малкото данни в литературата свидетелстват за неблагоприятен профил на безопасност по време на бременност и той не бива да се предписва на жени, които целят такава.

– При бременни жени с пролактином не се препоръчва проследяване на серумен пролактин (1,++++).

По време на бременността нивото на серумния пролактин се покачва 10 пъти и достига стойности 150-300 µg/l (3180-6360 mIU/l) до термина. Освен това хипофизната жлеза нараства по обем – повече от два пъти, предимно за сметка на лактотрофите, чийто брой се увеличава под стимулацията на повишения естроген. Пролактинът нараства след спиране на допамините агонисти, но не при всички жени с пролактином. Измерването му по време на бременността не може да служи като ориентир за динамика в размерите на тумора. Нещо повече, при някои жени бременността благоприятства хода на болестта. Понякога нивото на пролактина е по-ниско след раждането, сравнено с това преди забременяването. В някои случаи след бременността настъпва трайна спонтанна нормопролактинемия.

– Препоръчва се да не се извършва рутинна МРТ на хипофизната жлеза по време на бременност при пациенти с микропролактином или интраселарно разположен макропролактином, освен при динамика в клиничното състояние като стеснение на зрителните полета (1,++).

Съществуват опасения, че макропролактиномите могат да нараснат по време на бременността. Тази възможност реално съществува поради физиологичната хиперплазия на лактотрофите в този период. Микроаденомите не крият такъв риск – вероятността да нараснат през бременността и да предизвикат симптоматика, е пренебрежимо ниска. Ето защо жените с микропролактином се съветват да спрат приема на допаминови агонисти веднага щом установят, че са бременни. Това може да доведе до нов растеж на значително свилия се на фона на лечението микроаденом, без поява на нова симптоматика. От 457 бременни жени с *микропролактином* нарастването на тумора през бременността дава *клинично отражение* при 2,6%. Рискът от *безсимптомно увеличаване на тумора в случаите на микроаденом* е малко по-висок – 4,5-5%. Рискът от симптоматично нарастване на макропролактином по време на бременността е значително по-висок, но се определя най-вече от предходното лечение. Ако преди бременността е извършена операция с цел декомпресия или лъчетерапия, рискът от *клинично проявено нарастване на макроаденома* през бременността е само 2,8%, много сходен с риска от симптоматичен растеж при микроаденом. Обаче ако такива процедури не са правени, *клинично проявено нарастване на макропролактинома* по време на бременността се установява при 31%. Ето защо всички бременни с пролактином на хипофизата се проследяват клинично и динамично през всеки триместър на бременността, а при поява на нова симптоматика – влошаващо се главоболие, промяна в зрението, или и двете, се провеждат спешно периметрия и МРТ на хипофизна област *без гадолиний*.

– Препоръчва се жените с макропролактином, при които туморът не намалее на фона на лечението с допаминов агонист, да бъдат информирани за ползите от оперативното лечение, преди да предприемат опити за забременяване. Същата

препоръка е валидна и за жените с макропролактином, които не понасят лечението с bromocriptine или cabergoline (1,++).

Тази препоръка неслучайно звучи уклончиво. Въпреки доказателствата за ползата от този подход, съществува и риск, какъвто има при всяка операция на хипофизата. Например постоперативният хипопитуитаризъм е възможно усложнение, което би затруднило постигането на бременност след това. Затова лекарят информира, а решава пациентът.

– Препоръчва се провеждането на периметрия и МРТ без гадолиний на всички бременни жени с пролактином, при които се появи силно главоболие или влошаване на зрението (1,++).

Най-общо клиничното наблюдение и периметрията са тестовете, на които се опира проследяващият ендокринолог в случаите на микропролактином и опериран/облъчен макропролактином. При неопериран макроаденом всяка динамика в клиниката налага спешна МРТ без гадолиний.

– В случай на *симптоматично* (клинично проявено с главоболие или стеснени зрителни полета) *нарастване на пролактином през бременността*, да се започне лечение с bromocriptine (1,++).

При значително нарастване на размерите на пролактинома през бременността, причиняващо динамика в оплакванията на пациентката, съществуват две терапевтични опции – възобновяване на лечението с допаминов агонист или оперативна декомпресия. И двете са слабо проучени в клинични студии. Потенциалната вреда на всеки един от двата подхода, също не е проучена детайлно. В литературата има около 100 съобщения за продължително лечение с bromocriptine през бременността. Има един описан случай на нарушен десцензус на тестиса и един на вродена деформация на стъпалото. Дневната доза може да се раздели на два приема. При непоносимост към bromocriptine може да се опита лечение с cabergoline. В случая той се явява втори медикамент на избор поради това, че е по-нов и още по-слабо проучен специално по време на бременност от първия. При липса на облекчаване на симптоматиката и намаляване на размера на тумора след възобновяване на медикаментозното лечение може да се премине към оперативно. Повечето ендокринолози предпочитат консервативния подход.

Ако терминът е близо, предизвикването на раждане е оправдано, преди да се пристъпи към неврохирургичната операция.

*М. Ванкова*

### **ИНЦИДЕНТАЛОМ НА ХИПОФИЗАТА – КЛИНИЧНИ ПРЕПОРЪКИ НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО (В РЕЗЮМЕ)**

F r e d a , P. et al. Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **96**, 2011, № 4, 894-904.

Случайно установен тумор на хипофизата се нарича инциденталом. Определенията за хипофизен инциденталом са различни – в някои се имат предвид само аденомите, а в други – всички образувания, включително кистите. В настоящите препоръки под хипофизен инциденталом се имат предвид всички лезии, включително кистозните. Под микроинциденталом се разбира тумор с размери под 1 cm, а под макроинциденталом – с размери поне 1 cm.

Пациентите с хипофизен инциденталом трябва да бъдат насочено изследвани за хормонална свръхсекреция, за намален хормонален резерв или хормонален дефицит (хипопитуитаризъм). *Дори при липса на насочваща клинична картина се провежда пълният набор от хормонални изследвания, оценяват се всички ендокринни оси.* Независимо от това, подробната анамнеза и пълният физикален статус остават неотменна част от диагностичния процес и са важни за интерпретацията на лабораторните резултати. Ако туморът опира в зрителния нерв или хиазмата, се налага оценка на зрителните полета – периметрия.

Показани за оперативно отстраняване на инциденталом са всички пациенти с данни за стеснени зрителни полета от периметрията; при други нарушения в зрението, дължащи се на притискане на околните структури от тумора – например офталмоплегия; при неврологичен дефицит, дължащ се на притискане от тумора; при тумор, опиращ в зрителните нерви или зрителната хиазма; при хипофизна апоплексия с влошаване на зрението. Оперират се също всички доказано