



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

# Гиперпролактинемия

МКБ 10: **E22.1**

Возрастная категория: **взрослые, дети**

ID: **KP85**

Год утверждения: **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Российская ассоциация эндокринологов**

Оглавление	
Ключевые слова .....	3
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация.....	6
2. Диагностика .....	8
3. Лечение.....	12
4. Реабилитация.....	16
5. Профилактика .....	16
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	16
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	19
Список литературы .....	19
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	23
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	24
Приложение А3. Связанные документы .....	26
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	26
Приложение В. Информация для пациентов .....	27
Приложение Г. ....	30

**Ключевые слова**

- Агонисты дофамина
- Аденома гипофиза
- Бромкриптин
- Галакторея
- Гинекомастия
- Гиперпролактинемия
- Дофамин
- Дофаминовые рецепторы
- Каберголин
- Лучевая терапия
- Магнитно-резонансная томография
- Макропролактинемия
- Макропролактинома
- Микропролактинома
- Пролактин
- Пролактинома
- Пролактокарцинома
- Резистентность к агонистам дофамина
- Синдром множественных эндокринных неоплазий
- Темозоломид
- Трансназальная аденомэктомия
- Хинаголид
- Периметрия

## **Список сокращений**

д.м.н. – доктор медицинских наук

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЭН – синдром множественной эндокринной неоплазии

## Термины и определения

**Carney-комплекс** - наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся образованием множественных опухолей (миксомы сердца, фиброаденомы молочных желез, пролактин- и соматотропин-секретирующие аденомы гипофиза, узловая гиперплазия [надпочечников](#), опухоли яичек).

**Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия** – развитие синдрома гиперпролактинемии на фоне терапии некоторыми лекарственными препаратами.

**Макроаденома гипофиза** - доброкачественная опухоль из клеток аденогипофиза, диаметр которой превышает 10 мм, с возможным развитием компрессии соседних структур.

**Микроаденома гипофиза** – доброкачественная опухоль из клеток аденогипофиза, диаметр которой не превышает 10 мм.

**Синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (синдром Вернера) (МЭН-1)** – группа наследственных аутосомно-доминантных [синдромов](#), обусловленных опухолями или гиперплазией нескольких эндокринных желез. Наиболее типичными компонентами МЭН-1 являются первичный гиперпаратиреоз, опухоли аденогипофиза, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, реже опухоли надпочечников, заболевания щитовидной железы.

**Пролактинома** - доброкачественная опухоль из лактотрофов гипофиза, характеризующаяся избыточной секрецией пролактина с развитием синдрома гиперпролактинемии.

**Резистентная пролактинома** – отсутствие адекватной лабораторной и клинической компенсации гиперпролактинемии и уменьшения размеров опухоли на фоне лечения максимально переносимыми дозами препаратов из класса агонистов дофамина.

**Феномен макропролактинемии** – лабораторный феномен, заключающийся в преобладании в образце сыворотки крови высокомолекулярной биологически неактивной фракции пролактина.

**НООК-эффект** - лабораторный артефакт в методике определения уровня пролактина и ряда пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона оказывается ложно заниженным.

## 1. Краткая информация

### 1.1 Определение

**Гиперпролактинемия** – стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы [1,2].

### 1.2 Этиология и патогенез

Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. В большей мере пролактин синтезируется и секретируется клетками гипофиза – лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию пролактина путем связывания с D<sub>2</sub> рецепторами лактотрофов [3]. Пролактин обладает широким спектром биологического действия в организме человека, является полифункциональным гормоном, участвующим в инициации и поддержании лактации, функционировании желтого тела, продукции прогестерона [4]. В 60% случаев гиперпролактинемия вне лактации вызывается лактотрофными аденомами (пролактиномами), на долю которых приходится около 40 % всех аденом гипофиза [3]. На основании размера опухоли пролактиномы классифицируются на микропролактиномы (до 10 мм) и макропролактиномы (более 10 мм). В редких случаях пролактиномы могут быть одним из проявлений наследственно-обусловленного заболевания, так называемого синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа, или диагностироваться в рамках семейных изолированных пролактином. Гиперпролактинемия также может развиваться вследствие нарушений гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений под влиянием фармакологических препаратов или других патологических состояний. В некоторых случаях наблюдается идиопатическая гиперпролактинемия [1,6].

### **Основные причины, способствующие развитию гиперпролактинемии [5,6]:**

- физиологические состояния (коитус, физическая нагрузка, лактация, беременность, сон, стресс);
- патологические состояния (нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, гипотиреоз, гранулематозные и инфильтративные процессы, облучение, киста кармана Ратке, повреждение ножки гипофиза в результате травмы или хирургического вмешательства);
- опухоли (краниофарингиома, герминома, метастатическое поражение, менингиома, разрастание опухоли, расположенной над турецким седлом);
- поражение гипофиза (акромегалия, лимфоцитарный гипофизит, плуригормональная аденома, пролактинома, травмы, оперативное вмешательство);

- системные нарушения (травмы грудной клетки, опоясывающий лишай, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, эпилептический приступ, синдром поликистозных яичников, синдром ложной беременности);
- Применение фармакологических препаратов (анестетики, антиконвульсанты, антидепрессанты, антигистамины, антигипертензивные препараты, агонисты ацетилхолина, наркотические препараты, стимуляторы высвобождения катехоламинов, блокаторы дофаминовых рецепторов, ингибиторы синтеза дофамина, нейропептиды, нейролептики, опиаты, эстрогены и др.).

### **1.3 Эпидемиология**

Согласно данным разных авторов распространенность патологической гиперпролактинемии колеблется от 10 до 30 случаев на 100 тысяч человек, встречается у 5% женщин репродуктивного возраста [7]. Микроаденомы гипофиза обнаруживают в 1,5-26,7% исследованиях прижизненных биопсий [8]. Гиперпролактинемия диагностируется у 17% женщин с синдромом поликистозных яичников, в 14% случаев - у пациенток с вторичной аменореей [9].

### **1.4 Кодирование по МКБ-10**

**E22.1** – Гиперпролактинемия

### **1.5 Классификация**

**Классификация синдрома гиперпролактинемии [1]:**

1. Гиперпролактинемический гипогонадизм:
  - пролактиномы:
    - а) микроаденомы;
    - б) макроаденомы;
      - идиопатическая гиперпролактинемия.
2. Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями:
  - гормонально-активные аденомы гипофиза;
  - гормонально-неактивные опухоли сельлярной и парасельлярной областей;
  - синдром «пустого» турецкого седла;
  - системные заболевания;
  - патология сосудов головного мозга;
  - лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия;
  - лимфоцитарный гипофизит.
3. Симптоматическая гиперпролактинемия:

- поражение периферических эндокринных желёз;
  - медикаментозная гиперпролактинемия;
  - нервно-рефлекторная гиперпролактинемия;
  - почечная, печеночная недостаточность;
  - наследственные заболевания;
  - алкогольная гиперпролактинемия;
  - психогенная гиперпролактинемия;
  - гиперпролактинемия профессиональных спортсменов.
4. Внегипофизарная продукция пролактина.
  5. Бессимптомная гиперпролактинемия.
  6. Смешанные формы.

## 2. Диагностика

### 2.1 Жалобы и анамнез

*В независимости от причины гиперпролактинемии, избыточная секреция пролактина приводит к нарушениям пульсаторного выброса ЛГ, ФСГ, и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию. Как правило, женщины с гиперпролактинемией предъявляют жалобы на наличие выделений из молочных желез, нарушения менструального цикла, снижение полового влечения, фригидность, бесплодие. У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции, уменьшение вторичных половых признаков, бесплодие вследствие олигоспермии, гинекомастия. Пациенты с макропролактиномами часто предъявляют жалобы, связанные с наличием объемного образования – головная боль, снижение остроты зрения [1,4,9].*

*Сбор анамнеза при гиперпролактинемии подразумевает тщательный расспрос о текущей или проводимой ранее лекарственной терапии, сопутствующих эндокринных и системных заболеваниях, хронической патологии печени, почек, органов половой системы, травмах или облучении головы и шеи, хирургических вмешательствах в гипоталамо-гипофизарной области.*

### 2.2 Физикальное обследование

*Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, вторичных половых признаков, следов внутривенных инъекций. У пациентов с гиперпролактинемией также необходима оценка неврологического статуса (для исключения нарушений полей зрения), исследование щитовидной железы и тщательный осмотр молочных (грудных) желез. Травмы грудной клетки и опоясывающий лишай также должны быть исключены. Исследование молочной железы с целью обнаружения галактореи заключается в сцеживании ее движениями от краев ареолы к центру соска. Появление молока указывает на галакторею [1,4,9].*

### 2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется как минимум двукратное проведение лабораторного исследования уровня пролактина.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** Основным диагностическим критерием гиперпролактинемии служит определение уровня пролактина в сыворотке крови [5,10,11]. Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлена не только транзиторным повышением гормона при стрессах или чрезмерных физических нагрузках, но и существенной вариабельностью показателей у одного и того же больного при соблюдении всех рекомендаций по сбору крови. В зарубежных рекомендациях указывается, что однократное выявление повышенного уровня сывороточного пролактина достаточно для постановки диагноза при условии, что проба была получена у пациента, не испытывающего чрезмерный стресс при венопункции [5]. Как правило, микроаденомы ассоциированы с уровнем более 5000 мЕд/л, макроаденомы – более 10000 мЕд/л, при этом уровень пролактина менее 2000 мЕд/л более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза [12]. Однако, учитывая значимые вариации в уровне пролактина, судить о размере опухоли по степени его повышения достаточно сложно.

- Не рекомендуется многократное измерение уровня пролактина с помощью проб с тиролиберином, леводопой, домперидоном [11,13].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1).

- При несоответствии больших размеров аденомы гипофиза и умеренного повышения уровня пролактина, рекомендуется последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных результатов [11,13].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1).

**Комментарии:** Противоречие между значительными размерами опухоли и умеренным повышением уровня пролактина может быть обусловлено сдавлением гипофизарной ножки объемным образованием sellarной области или несовершенством лабораторной диагностики – «НООК» -эффектом. «НООК» -эффект – это артефакт в методике определения уровня пролактина и некоторых других пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона может быть незначительно повышенным или даже нормальным при очень высоких истинных значениях [14].

- У пациентов с асимптоматической гиперпролактинемией рекомендуется исключение феномена макропролактинемии.

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** Повышение уровня пролактина при отсутствии каких-либо клинических проявлений нередко объясняется феноменом макропролактинемии. При макропролактинемии в крови преобладают не мономерные фракции пролактина, а

полимерные димеры или комплексы молекулы пролактина с иммуноглобулином класса G, обладающие большим молекулярным весом и характеризующиеся отсутствием биологических эффектов. В настоящее время эффективным способом выявления макропролактина является реакция преципитации с этиленгликолем [15,16,17].

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга рекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области.

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1).

**Комментарии:** Прибегнуть к данному исследованию следует после исключения вторичных причин гиперпролактинемии или при первичном подозрении на имеющуюся опухоль (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения). Для лучшей визуализации рекомендуется проводить исследование в режиме T1 и T2-взвешенных изображений с применением контрастного усиления [5,6,11,18,19].

#### **2.5 Иная диагностика**

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** Как правило, опухоли гипофиза, в том числе и пролактиномы, имеют спорадический характер. Тем не менее, некоторые из них включены в ряд наследственных синдромов, таких как MEN1 (мутация гена MEN1), Carney комплекс (мутация гена PRKARIA), а также семейные изолированные аденомы гипофиза, развитие которых ассоциировано с мутациями гена-супрессора AIP [20].

- Пациентам с гиперпролактинемией рекомендуется оценка функции щитовидной железы, почек, печени, приема ряда лекарственных средств, беременности у женщин.

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1).

**Комментарии:** У одной трети пациентов с заболеваниями почек гиперпролактинемия развивается вследствие снижения выведения и повышения продукции гормона. При

*первичном гипотиреозе нередко отмечается умеренная гиперпролактинемия, обусловленная гиперплазией гипофиза при длительном неадекватном лечении [21,22,23].*

*Гиперпролактинемия наблюдается при приеме лекарственных препаратов: нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов, опиатов, анестетиков, гипотензивных средств, комбинированных оральных контрацептивов и др. Об идиопатической гиперпролактинемии свидетельствует исключение возможных причин функционального повышения пролактина на фоне нормальной структуры гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ. Примерно у 10% таких пациентов через некоторое время диагностируется микроаденома, в 30% - наблюдается спонтанная ремиссия. Уровень пролактина имеет определенную ценность при проведении дифференциального анализа, однако, четких критериев для той или иной нозологии не существует. Значимое повышение уровня пролактина более 5000 мЕд/л (250 мг/л), свидетельствующее в пользу пролактиномы, может наблюдаться и при лечении метоклопрамидом, рисперидоном, фенотиазином [24,25].*

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

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** *Механизм гиперпролактинемии при применении лекарственных препаратов заключается в их антидофаминовом действии. Уровень пролактина при пероральном приеме препаратов повышается постепенно и для его нормализации достаточно 3-х дневного перерыва терапии [26]. Несмотря на то, что лекарственная гиперпролактинемия зачастую протекает бессимптомно, у женщин могут отмечаться галакторея, аменорея, у мужчин - снижение либидо и эректильная дисфункция [27,28].*

*Верапамил вызывает гиперпролактинемию в 8,5% случаев, предположительно за счет блокады дофамина [29]. Опиаты и кокаин, воздействуя через  $\mu$ -рецепторы, вызывают легкую гиперпролактинемию [30]. Роль эстрогенов в развитии данной патологии остается спорной. Среди женщин, принимающих оральные контрацептивы с высокими дозами эстрогенов, у 12-30% отмечалось повышение сывороточного пролактина [29]. Необходимо отметить, что для ряда препаратов трудно точно определить период полного выведения лекарственного вещества и нормализации уровня пролактина, особенно это касается депо-форм. В любом случае, отмену психотропных препаратов должен проводить врач-психиатр после оценки возможности применения альтернативного лечения.*

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

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

### 3. Лечение

#### 3.1 Консервативное лечение

##### Цели лечения [5,6,10,11]:

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

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

- Консервативная терапия (применение агонистов дофамина) рекомендуется в качестве метода выбора при лечении пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза.

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1).

**Комментарии:** *Приоритет медикаментозного лечения пролактином перед хирургическими методами и лучевой терапией был неоднократно показан в большом количестве исследований. Терапия агонистами дофамина при синдроме гиперпролактинемии является наиболее целесообразной с точки зрения патогенеза заболевания. При использовании агонистов дофамина снижается синтез и секреция пролактина, уменьшаются размеры аденомы [5,10,31-43].*

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

1. Каберголин – эрголиновый селективный агонист  $D_2$  дофаминовых рецепторов. Длительный период полувыведения позволяет применять препарат 1-2 раза в неделю. Начальная дозировка составляет 0,25-0,5 мг в неделю с последующим наращиванием дозы до нормализации уровня пролактина. Как правило средняя доза составляет 1 мг в неделю, хотя в случаях резистентных пролактином может составлять 3-4,5 мг нед.
2. Бромокриптин\* - эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов. Препараты бромокриптина первыми стали применяться для лечения гиперпролактинемии более 30 лет назад. В отличие от каберголина, бромокриптин является неселективным агонистом дофаминовых рецепторов в головном мозге, что определяет большее количество побочных эффектов. Начальная дозировка составляет 0,625-1,25 мг в сутки, терапевтический диапазон в пределах 2,5-7,5 мг в сутки.
3. Хинаголид – является неэрголиновым селективным агонистом дофаминовых рецепторов. Начальная доза составляет 25 мкг в сутки с постепенным увеличением каждые 3-5 дней на 25 мкг. Среднесуточная доза около 75 мкг, максимальная 300 мкг.

- Каберголин рекомендуется в качестве препарата первой линии, как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли [36-43].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

- Некоторым пациентам с микроаденомами и бессимптомным течением заболевания не рекомендуется назначение медикаментозной терапии ввиду малой вероятности роста опухоли.

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** Такой подход актуален среди пациенток пременопаузального возраста при условии сохранения менструального цикла и полном отсутствии или I степени галактореи, а также женщин в пери- и постменопаузе, когда повышенный уровень пролактина не способствует развитию гипогонадизма [44].

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

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** Подход к мониторингованию эффективности лечения в большей мере индивидуален у каждого пациента ввиду различия размеров опухоли, скорости ее роста и ответа на лечение. Вероятность радикальности медикаментозной терапии повышается у пациентов с идиопатической гиперпролактинемией или при наличии микроаденомы гипофиза, которые получали терапию агонистами дофамина непрерывно не менее 2-х лет [45-47]. Несмотря на возможность отмены терапии при положительной динамике, к данному вопросу необходимо подходить индивидуально. Нежелательно отменять агонисты дофамина при пролактиномах, граничащих со зрительным перекрестом или кавернозным синусом.

Основными критериями для отмены медикаментозной терапии являются:

- продолжительность лечения более 2-х лет;
- нормализация уровня пролактина;
- отсутствие аденомы по данным МРТ;
- значительное уменьшение размеров опухоли (более 50% от исходного размера или уменьшение размера макроаденомы менее 10 мм);
- беременность;
- постменопауза;
- возможность дальнейшего медицинского наблюдения.

После отмены агонистов дофамина динамический контроль уровня пролактина проводится 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет, МРТ головного мозга показано при наличии признаков роста опухоли [46-48].

### **3.2 Хирургическое лечение**

- Оперативное лечение не рекомендуется как метод выбора при ведении пациентов с пролактиномами. Проведение трансфеноидальной операции рекомендуется пациентам с непереносимостью высоких доз каберголина и резистентностью к другим препаратам данной группы.

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** *Выполнение трансфеноидальных аденомэктомий рекомендуется только в специализированных лечебных учреждениях с высококвалифицированным хирургическим персоналом. Рецидив после хирургического лечения реже встречается при микропролактиномах, при макропролактиномах достигает 80%. Продолжительность безрецидивного периода индивидуальна, в большинстве случаев не достигает 3-х лет [49-53].*

*Детализированные показания к хирургическому лечению [5,10,52]:*

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

### **3.3 Иное лечение**

- Проведение лучевой терапии пациентам с пролактиномами рекомендуется только в случаях необходимости воздействия на остаточную ткань опухоли при невозможности проведения радикальной операции или непереносимости /резистентности к лечению агонистами дофамина при агрессивных пролактинах или пролактокарциномах [50].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** *Лучевая терапия, как и хирургическое лечение, не является методом выбора лечения гиперпролактинемии опухолевого генеза. Ряд авторов указывают на целесообразность временной отмены агонистов дофамина перед проведением лучевой терапии для улучшения результатов.*

- Лечение лекарственной гиперпролактинемии рекомендуется начинать с прекращения приема препарата. При невозможности отмены или замены психотропного лекарственного средства, рекомендуется рассмотреть

целесообразность назначения агонистов дофамина после консультации с психиатром для оценки риска развития психозов [26-29].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

- При наличии асимптоматической лекарственно индуцированной гиперпролактинемии проведение специфического лечения не рекомендуется [27-29].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).

- У пациентов с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, снижением минеральной плотности костной ткани рекомендовано рассмотреть возможность назначения препаратов эстрогенов или тестостерона [54].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).

- У пациентов с резистентными или частично резистентными пролактиномами перед рассмотрением вопроса о хирургическом вмешательстве рекомендуется увеличение доз агонистов дофамина до максимально переносимых [5,10,55]. При непереносимости бромокриптина рекомендуется его замена на каберголин или другой агонист дофамина [5,10].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1).

**Комментарии:** *Резистентность опухоли к лечению наблюдается при сохранении повышенного уровня биоактивного пролактина на фоне максимально переносимых доз агонистов дофамина и отсутствии уменьшения опухоли менее чем на 50% от исходного размера. Полная резистентность проявляется отсутствием какого-либо значимого эффекта от назначения агонистов дофамина, частичная наблюдается при снижении секреции пролактина без нормализации его уровня. Как правило, резистентные опухоли чаще встречаются у мужчин [56].*

- Пациентам, получающим высокие начальные дозы агонистов дофамина (более 2 мг в неделю) или стандартные дозы при длительности терапии более 5 лет, рекомендовано проведение эхокардиографии для исключения патологии клапанного аппарата.

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** *Опубликовано значительное количество исследований, доказывающих безопасность применения стандартных доз каберголина [57-62].*

- Темозоломид является препаратом выбора для лечения пролактокарцином.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** *Злокачественная пролактинома характеризуется метастатическим распространением в центральной нервной системе и за ее пределами, встречается*

довольно редко, всего в литературе описано около 50 случаев. В настоящее время нет достоверных патологических маркеров, дающих возможность оценить злокачественный потенциал опухоли, однако, об агрессивности объемного образования могут свидетельствовать такие факторы, как наличие множественных митозов, ядерной атипии, положительная реакция на иммуномаркеры p53, Ki-67. Смертность пациентов с пролактокарциномами после выявления метастазов составляет более 40% в течение первого года. В большинстве случаев такие пациенты проходят все методы лечения без соответствующего улучшения. Химиотерапия, включая такие препараты как прокарбазин, винкристин, цисплатин и этопозид, малоэффективна. Описаны несколько случаев положительных эффектов применения темозоломида [63,64].

#### **4. Реабилитация**

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с гиперпролактинемией не разработано.

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

Наблюдение пациентов, принимающих агонисты дофамина, включает:

1. Периодическое измерение уровня пролактина, первично через 1 месяц после начала лечения для коррекции терапии;
2. МРТ-исследование головного мозга через 1 год (или 3 месяца у пациентов с макропролактиномой при повышенном уровне пролактина на фоне приема антидофаминергических препаратов или при присоединении новой симптоматики (галакторея, расстройства полей зрения, головные боли, гормональные расстройства));
3. Консультация офтальмолога у пациентов с макропролактиномами при появлении признаков компрессии зрительного перекреста;
4. Мониторинг сопутствующих заболеваний при необходимости: вторичного остеопороза, галактореи на фоне нормализации уровня пролактина, нарушения секреции других гормонов гипофиза в случае макроаденом с развитием гипопитуитаризма.

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

#### **5. Профилактика**

Специфических профилактических мероприятий в отношении пациентов с гиперпролактинемией не разработано.

#### **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

## Беременность и гиперпролактинемия

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** После назначения терапии агонистами дофамина пациенткам репродуктивного возраста целесообразно рекомендовать использовать барьерные средства контрацепции, так как в случае чувствительности опухоли к действию препаратов, восстановление овуляции и фертильности происходит в скором времени после нормализации уровня пролактина [4,65].

- При ведении пациенток репродуктивного возраста с микро- или макроаденомами, резистентными к лечению агонистами дофамина или в случаях непереносимости медикаментозной терапии рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении хирургического лечения до зачатия [5,10,11].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** Безусловно, в таких случаях, учитывая вероятность развития послеоперационного гипопитуитаризма, необходимо тщательно оценить риск и потенциальную пользу оперативного вмешательства. Рост макропролактином во время беременности наблюдается в 31% случаев, при этом после прегестационного проведения операции или лучевого лечения данный показатель снижается до 2,8-4,3%, что сопоставимо с риском для микропролактином [51].

- При подтверждении факта наступления беременности рекомендована отмена терапии агонистами дофамина [5,10,11].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- У пациенток с макропролактиномами, забеременевших на фоне приема агонистов дофамина, рекомендовано рассмотреть возможность дальнейшего применения медикаментозной терапии, особенно, при близком расположении опухоли к хиазме или кавернозным синусам.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** Большое число исследований, посвященных безопасности применения агонистов дофамина во время беременности посвящено бромокриптину. При наблюдении более 6000 случаев не было отмечено увеличения частоты врожденных пороков развития или самопроизвольных выкидышей. В меньшей степени, но также в значимом количестве работ подтверждена безопасность применения каберголина. Хинаголид имеет низкий уровень безопасности и его не следует назначать женщинам, планирующим беременность [5,10,11,66,67].

## Ведение пациенток с пролактиномами во время беременности

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

- У беременных женщин с пролактиномами не рекомендуется проводить измерение уровня пролактина [5,10,11,68,69].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

**Комментарии:** С целью динамического контроля беременным женщинам с пролактиномами показано наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога и офтальмолога. Пациенткам с микроаденомами показано клиническое обследование, включающее в себя сбор жалоб и осмотр 1 раз в триместр. Для женщин с макроаденомами консультации должны проводиться не реже 1 раза в месяц с обязательным осмотром офтальмолога и периметрией 1 раз в 2-3 месяца [5,10,11].

- Рутинное проведение МРТ турецкого седла беременным пациенткам с микроаденомами или макроаденомами без клинических данных, свидетельствующих о росте опухоли, нецелесообразно. При подозрении на рост объемного образования рекомендовано проведение МРТ головного мозга без контрастирования [5,10,11].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- При выявлении роста опухоли или прогрессировании симптоматики рекомендовано возобновить терапию агонистами дофамина (бромокриптин, каберголин) во время беременности [5,10,11,66,67].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Проведение трансфеноидальной аденомэктомии при отсутствии ответа на медикаментозное лечение и прогрессивном снижении зрения рекомендовано во втором триместре беременности [5,10,11].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

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

- У пациенток с гиперпролактинемией рекомендовано ограничить период грудного вскармливания до 6-12 месяцев [11].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

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

**Ведение пациенток с пролактиномами в постменопаузе**

- У пациенток с микропролактиномами в постменопаузе рекомендовано рассмотреть возможность отмены терапии с дальнейшим динамическим контролем в течение 5 лет [5,10,44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Определение уровня пролактина сыворотки крови	A	1
2	Определение уровня биоактивного пролактина сыворотки крови при подозрении на феномен макропролактинемии	B	2
3	МРТ головного мозга при подозрении на опухолевый генез	A	1
4	Оценка состояния менструальной функции	B	2
5	Оценка наличия галактореи	B	2
6	Назначение терапии агонистами дофамина при симптоматической гиперпролактинемии	A	1

**Список литературы**

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М: Триада 2004; с.304.
2. Klibanski A. Prolactinomas. Clinical practice. N Engl J Med 2010; №362:1219–1226.
3. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. J Clin Invest 2003; №112:1603–1618.
4. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. М. 2008; с.56.
5. Melmed S., Casanueva F., Hoffman A., Kleinberg D., Montori V., Schlechte J. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; №96:273-88.
6. Клиническая нейроэндокринология. Под ред. И.И. Дедова. М 2011; 113-118.
7. Kars M., Souverein P.C., Herings R.M., Romijn J.A., Vandenbroucke J.P., de Boer A., Dekkers O.M. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 2009; №94:2729–2734.

8. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; №72:377–382.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Иловайская И.А., Далантаева Н.С., Бармина И.И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2009; №2: с.2-8.
10. Иловайская И.А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов. *Акушерство и гинекология*. 2012; №1:с.2-7.
11. Casanueva F., Molitch M., Schlechte J., Abs R., Bonert V., Bronstein M. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; №65:265-73.
12. Vilar L., Freitas M.C., Naves L.A., Casulari L.A., Azevedo M., Montenegro Jr. R., Barros A.I., Faria M., Nascimento G.C., Lima J.G., Nobrega L.H., Cruz T.P., Mota A., Ramos A., Violante A., Filho A., Gadelha M.R., Czepielewski M.A., Glezer A., Bronstein M.D. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 2008; №31:436–444.
13. Mancini T., Casanueva F.F., Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; №37:67–99.
14. Smith T.P., Suliman A.M., Fahie-Wilson M.N., McKenna T.J. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big-big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; №87:5410–5415.
15. Дзеранова Л.К., Табеева К.И., Гончаров Н.П., Колесникова Г.С., Добрачева А.Д. Макропролактинемия. Проблемы репродукции. 2005; №11(2): с.60-65.
16. McKenna T.J.. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; №71:466-9.
17. Donadio F., Barbieri A., Angioni R., Mantovani G., Beck-Peccoz P., Spada A., Lania A.G. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 2007; №37:552–557.
18. Famini P., Maya M.M., Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; №96:1633-41.
19. Ikeda H., Abe T., Watanaba K. Usefulness of composite methionine-positron emission tomography/3.0-tesla magnetic resonance imaging to detect the localization and extent of early-stage Cushing adenoma. *J Neurosurg* 2010; №112:750-755.
20. Elston M.S., McDonald K.L., Clifton-Bligh R.J., Robinson B.G. Familial pituitary tumor syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 2009; №5:453-461.
21. Hou S.H., Grossman S., Molitch M.E. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1985; №6:245–249.
22. Ahmed M., Banna M., Sakati N., Woodhouse N. Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism: a report of 5 cases with follow-up data. *Horm Res* 1989; №32:188–192.
23. Keye W.R., Yuen B.H., Knopf R.F., Jaffe R.B. Amenorrhea, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. Successful treatment with thyroid replacement. *Obstet Gynecol* 1976; №48:697–702.
24. Kearns A.E., Goff D.C., Hayden D.L., Daniels G.H. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2000; №6:425–42.
25. Calarge C.A., Ellingrod V.L., Acion L., Miller D.D., Moline J., Tansey M.J., Schlechte J.A. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics* 2009; №19:373–382.

26. Spitzer M., Sajjad R., Benjamin F. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy. *Obstet Gynecol* 1998; №91:693–695.
27. Cutler A.J. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003; №28 (1):69–82.
28. Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S., Kluiters H., van den Bosch R.J. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology* 2003; №28 (2):109–123.
29. Molitch M.E. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005; №80:1050–1057.
30. Bart G., Borg L., Schluger J.H., Green M., Ho A., Kreek M.J. Suppressed prolactin response to dynorphin A1–13 in methadone-maintained versus control subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; №306:581–587.
31. Melmed S., Braunstein G.D., Chang R.J., Becker D.P. Pituitary tumors secreting growth hormone and prolactin. *Ann Intern Med* 1986; №105:238–253.
32. Pinzone J.J., Katznelson L., Danila D.C., Pauler D.K., Miller C.S., Klibanski A. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; №85:3053–305.
33. Berinder K., Stackena I., Akre O., Hirschberg A.L., Hulting A.L. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; №63:450–455.
34. Webster J., Piscitelli G., Polli A., D’Alborton A., Falsetti L., Ferrari C., Fioretti P., Giordano G., L’Hermite M., Ciccarelli E. Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Dose-finding Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; №37:534–541.
35. Colao A., Di Sarno A., Landi M.L., Scavuzzo F., Cappabianca P., Pivonello R., Volpe R., Di Salle F., Cirillo S., Annunziato L., Lombardi G. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; №85:2247–2252.
36. Verhelst J., Abs R., Maiter D., van den Bruel A., Vandeweghe M., Velkeniers B., Mockel J., Lamberigts G., Petrossians P., Coremans P., Mahler C., Stevenaert A., Verlooy J., Raftopoulos C., Beckers A. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; №84:2518–2522.
37. De Rosa M., Zarrilli S., Vitale G., Di Somma C., Orio F., Tauchmanova L., Lombardi G., Colao A. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; №89:621–625.
38. Colao A., Vitale G., Cappabianca P., Briganti F., Ciccarelli A., De Rosa M., Zarrilli S., Lombardi G. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; №89:1704–1711.
39. De Rosa M., Ciccarelli A., Zarrilli S., Guerra E., Gaccione M., Di Sarno A., Lombardi G., Colao A. The treatment with cabergoline for 24 months normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; №64: 307–313.
40. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P., Di Salle F., Rossi F.W., Pivonello R., Di Somma C., Faggiano A., Lombardi G., Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; №86:5256–5261.
41. Ono M., Miki N., Kawamata T., Makino R., Amano K., Seki T., Kubo O., Hori T., Takano K. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; №93:4721–4727.

42. Pascal-Vigneron V., Weryha G., Bosc M., Leclere J. Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study. *Presse Med* 1995; №24:753–757.
43. Webster J., Piscitelli G., Polli A., Ferrari C.I., Ismail I., Scanlon M.F. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994; №331:904–909.
44. Schlechte J., Dolan K., Sherman B., Chapler F., Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; №68:412–418.
45. Biswas M., Smith J., Jadon D., McEwan P., Rees D.A., Evans L.M., Scanlon M.F., Davies J.S. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; №63:26–31.
46. Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P., Di Somma C., Pivonello R., Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003; №349:2023–2033.
47. Dekkers O.M., Lagro J., Burman P., Jørgensen J.O., Romijn J.A., Pereira A.M. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; №95:43–51.
48. Kharlip J., Salvatori R., Yenokyan G., Wand G.S. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; №94:2428–2436.
49. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; №94(7):2247–2249.
50. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; №27: 485–534.
51. Barker F.G., Klibanski A., Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; №88:4709–19.
52. Soule S.G., Farhi J., Conway G.S., Jacobs H.S., Powell M. The outcome of hypophysectomy for prolactinomas in the era of dopamine agonist therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996; №44:711–6.
53. Babey M., Sahli R., Vajtai I., Andres R.H., Seiler R.W. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonist. *Pituitary*. 2011; №14:222–30.
54. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S., Montori V.M. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; №1:1995–2010.
55. Ono M., Miki N., Kawamata T., Makino R., Amano K., Seki T et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; №93: 4721–4727.
56. Delgrange E., Daems T., Verhelst J., Abs R., Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 2009; №160:747–752.
57. Bogazzi F., Buralli S., Manetti L., Raffaelli V., Cigni T., Lombardi M., Borelli F., Taddei S., Salvetti A., Martino E. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract* 2008; №62:1864–1869.
58. Herring N., Szmigielski C., Becher H., Karavitaki N., Wass J.A. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; №70:104–10.

59. Kars M., Delgado V., Holman E.R., Feelders R.A., Smit J.W., Romijn J.A., Bax J.J., Pereira A.M. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; №93:3348–3356.
60. Lancellotti P., Livadariu E., Markov M., Daly A.F., Burlacu M.C., Betaea D., Pierard L., Beckers A. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 2008; №159:1–5.
61. Vallette S., Serri K., Rivera J., Santagata P., Delorme S., Garfield N., Kahtani N., Beauregard H., Aris-Jilwan N., Houde G., Serri O. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2009; №12:153–157.
62. Wakil A., Rigby A.S., Clark A.L., Kallvikbacka-Bennett A., Atkin S.L. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008; №159:R11–14.
63. Lim S., Shahinian H., Maya M.M., Yong W., Heaney A.P. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol* 2006; №7: 518-20.
64. Cormack A.I., McDonald K.L., Gill A.J., Clark S.J., Burt M.G., Campbell K.A. et al. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; №71: 226-33.
65. Ciccarelli E., Grottoli S., Razzore P., Gaia D., Bertagna A., Cirillo S. et al. Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivate, in idiopathic or tumorous hyperprolactinaemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1997; №20: 547-51.
66. Colao A., Abs R., Barcena D.G., Chanson P., Paulus W., Kleinberg D.L. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; №68: 66-71.
67. Stalldecker G., Mallea-Gil M.S., Guitelman M., Alfieri A., Ballarino M.C, Boero L., et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. *Pituitary* 2010; №1: 345-50.
68. Scheithauer B.W., Sano T., Kovacs K.T., Young J. W., Ryan N., Randall R.V. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990; №65:461–474.
69. Heaney A.P., Fernando M., Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. *J Clin Invest* 2002; №109: 277–283.

#### **Приложение А1. Состав рабочей группы**

1. **Андреева Е.Н.** – д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», зав. Отд. Эндокринной гинекологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.
2. **Воротникова С.Ю.** – сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.
3. **Гринева Е.Н.** – д.м.н., директор Института эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, проф. кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии, функциональной диагностики и клиникой лечебного факультета ГБОУ ВПЛ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова» МЗ РФ.

4. **Дедов И.И.** – д.м.н., академик РАН, Президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Министерства здравоохранения России, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.
5. **Дзеранова Л.К.** - д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.
6. **Иловайская И.А.** – к.м.н., доц., ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» МЗ РФ.
7. **Марова Е.И.** - д.м.н., проф., гл.н.сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.
8. **Мельниченко Г.А.** - д.м.н., академик РАН, профессор, член Российской ассоциации эндокринологов, проф. кафедры эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.
9. **Пигарова Е.А.** - к.м.н., вед.н.сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.
10. **Рожинская Л.Я.** - д.м.н., проф., гл.н.сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.
11. **Романцова Т.И.** – д.м.н., проф. кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ.
12. **Догадин С.А.** – д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, зав. Эндокринологическим центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница» МЗ Красноярского края.
13. **Суплотова Л.А.** – д.м.н., проф. кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, главный эндокринолог Тюменской области.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Эндокринологи 14.01.02
2. Терапевты 31.08.49
3. Врачи общей практики 31.08.54

**Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств**

<b>Уровень достоверности</b>	<b>Источник доказательств</b>
<b>I (1)</b>	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования

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

**Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций**

<b>Уровень убедительности</b>	<b>Описание</b>	<b>Расшифровка</b>
-------------------------------	-----------------	--------------------

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

**Порядок обновления клинических рекомендаций** – пересмотр 1 раз в 5 лет.

**Приложение А3. Связанные документы**

**Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**



**Приложение В. Информация для пациентов**

Пролактинома - это доброкачественная опухоль (аденома) гипофиза, производящая в избытке гормон пролактин. Гипофиз – это маленькая железа в форме боба, расположенная в основании головного мозга, несколько позади носа и между ушами. Несмотря на небольшой размер, эта железа секретирует гормоны, которые оказывают влияние на весь организм. Не известно, что приводит к развитию пролактином, но они являются наиболее распространенным типом опухолей гипофиза у человека. Пролактиномы растут очень медленно, а некоторые вообще не изменяются в размерах. Они редко бывают наследственными, поэтому вы с большей вероятностью не передадите эту опухоль своим детям. Пролактиномы чаще встречаются у женщин. Выделяют два вида пролактином: микропролактиномы, менее 1 см в диаметре, и макропролактиномы, которые больше по размеру, но встречаются реже. У мужчин чаще наблюдаются опухоли больших размеров.

Симптомы опухоли могут быть связаны с избытком пролактина, а также с влиянием объема опухоли на окружающие структуры. Повышенные уровни пролактина приводят к нарушению функционирования репродуктивной системы (гипогонадизму), поэтому некоторые проявления пролактиномы различаются у мужчин и женщин.

Женщины:

- нерегулярный менструальный цикл (олигоменорея) или отсутствие менструаций (аменорея);
- выделение молозива/молока или молочных желез (галакторея) в отсутствие беременности или кормления грудью;
- сухость во влагалище.

Мужчины:

- эректильная дисфункция;
- уменьшение роста волос в гормонально чувствительных зонах (на лице, под мышками, на лобке);
- редко, увеличение грудных желез (гинекомастия).

У обоих полов:

- низкая минеральная плотность кости;
- снижение интереса к половой активности;
- головные боли;
- нарушения зрения (двоение, сужение полей зрения);
- бесплодие;
- снижение продукции других гормонов гипофиза (гипопитуитаризм) в результате его сдавления опухолью.

Женщины замечают симптомы заболевания раньше, чем мужчины, когда размер опухоли еще небольшой, так как обращают внимание на нарушения менструального цикла. Мужчины же замечают симптомы опухоли гораздо позже, когда она уже достигает значительных размеров, чтобы вызывать головные боли или зрительные нарушения. Если у вас имеются симптомы, указывающие на наличие пролактиномы, доктор может рекомендовать следующие методы обследования:

- анализы крови (гормональный анализ крови может выявить повышенную продукцию пролактина опухолью. Дополнительное определение активной фракции пролактина может потребоваться в случаях умеренного повышения уровня пролактина без четких симптомов заболевания. Гормональные тесты могут определить находятся ли другие гормоны в пределах нормальных значений. У женщин может также потребоваться проведение теста на беременность);
- исследование головного мозга (ваш доктор может выявить опухоль гипофиза на снимке головного мозга, сделанном на магнитно-резонансном томографе);
- исследование зрения (смотреть офтальмолога поможет определить, повлиял ли рост опухоли на остроту и поля зрения).

Пролактиномы эффективно лечатся медикаментозно и чаще всего не требуют проведения оперативного лечения. В большинстве случаев для лечения пролактином применяются таблетированные препараты, которые снижают продукцию пролактина, уменьшают размеры опухоли. Как правило, требуется длительное лечение такими препаратами. Эти препараты относятся к агонистам дофамина, они оказывают действие подобное дофамину, который в норме контролирует продукцию пролактина гипофизом. В отличие от природного дофамина они более активны и действуют дольше. Наиболее часто назначаемыми препаратами являются бромокриптин и каберголин. Эти препараты снижают уровни пролактина и могут уменьшить размеры опухоли у большинства (80-90%) пациентов с пролактиномой. Наиболее распространенными побочными эффектами агонистов дофамина являются головокружение, тошнота, снижение артериального давления и заложенность носа. Побочные эффекты легко устранимы: доктор будет начинать лечение с маленьких доз с постепенным повышением; рекомендовать прием на ночь (для каберголина). Если медикаментозное лечение нормализует пролактин и эффективно уменьшает размеры опухоли, через некоторое время, которое определит врач, вы сможете уменьшить дозу препарата или прекратить его прием. Препараты для лечения пролактиномы считаются безопасными при беременности, но доктор, с большей вероятностью, будет рекомендовать вам отменить бромокриптин или каберголин при ее наступлении, поскольку повышенный уровень пролактина является нормой для беременности, а основной целью приема препарата было восстановление способности к зачатию. Тем не менее, если у вас пролактинома больших размеров, ваш доктор может рекомендовать продолжить прием препаратов агонистов дофамина во время беременности для предотвращения осложнений, связанных с возможным продолженным ростом опухоли при отмене препарата. Во время беременности необходимо проведение осмотра окулиста с определением полей зрения для исключения роста опухоли. Если вы получаете лечение по поводу пролактиномы и хотите завести семью, обсудите эти планы с вашим доктором, прежде, чем забеременеете. Если медикаментозные средства лечения пролактином не работают или вы не можете их переносить, вам может быть показана операция по удалению опухоли гипофиза. Проведение оперативного лечения также требуется для снятия давления опухоли на зрительные нервы.

Тип оперативного лечения зависит от размера и направления роста опухоли:

- Транссфеноидальная операция. При этой операции опухоль удаляется через нос. Проводится большинству пациентов с пролактиномой. Осложнения при этой

операции встречаются редко, поскольку при операции не затрагиваются никакие другие области головного мозга. После операции не остается видимых рубцов.

- Транскраниальная операция. В некоторых случаях пролактином, когда имеется опухоль больших размеров, распространяющаяся в окружающие ткани головного мозга, трансфеноидальная операция может быть не эффективной. В таких ситуациях проводится операция транскраниальным доступом (краниотомия), когда доступ к опухоли осуществляется через верхнюю часть (свод) черепа.

Успех оперативного лечения напрямую зависит от размера и расположения опухоли и уровней пролактина до операции. Операция приводит к нормализации или снижению пролактина у большинства людей с маленькими опухолями гипофиза. Тем не менее, большинство пролактином склонны к продолжению роста после хирургического лечения. У некоторых пациентов возможно только частичное удаление пролактиномы (при распространении в трудно доступные участки), поэтому после операции для контроля уровня пролактина может быть рекомендована медикаментозная терапия.

## **Приложение Г.**