

# Синдром гіперпролактинемії в амбулаторній практиці акушера-гінеколога (Клінічна лекція)

**В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, С.О. Шурпяк**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті описані діагностично-лікувальні підходи при синдромі гіперпролактинемії. Наведені загальні відомості щодо секреції пролактину, його ізоформ, висвітлені питання діагностичної і лікувальної тактики за різного генезу синдрому гіперпролактинемії, аспекти спостереження за пацієнтками, у тому числі під час вагітності та грудного вигодовування.

**Ключові слова:** гіперпролактинемія, дофамін, пролактинема, репродуктивне здоров'я, гіперпролактинемічний гіпогонадізм, вагітність.

Синдром гіперпролактинемії – це симптомокомплекс, що виникає на тлі гіперпролактинемії (підвищений рівень пролактину у сироватці крові), найбільш характерним проявом якого є порушення функції репродуктивної системи. Синдром гіперпролактинемії у літературі відомий як гіперпролактинемічний гіпогонадізм або синдром персистувальної галактореї-амеореї [6, 7]. Гіперпролактинемія (ГП) – це підвищення рівня пролактину (ПРЛ) у сироватці крові. Підвищення рівня ПРЛ, крім пухлин гіпофіза, може бути наслідком інших різноманітних патологічних процесів [8, 16], тому інтерпретація результатів дослідження рівня ПРЛ може зумовити труднощі. Діагностика ГП є непростим завданням, яке вимагає не тільки визначення рівня ПРЛ у крові, але і його ізоформ з високою біологічною активністю, ретельного вивчення анамнезу, виключення низки соматичних, ендокринних і нейроендокринних порушень, а лікування ГП вимагає диференційованого підходу [9, 12, 16].

## Загальні відомості

Пролактин (ПРЛ) був вперше описаний у 1928 р. як лактогенна субстанція, що присутня в екстрактах гіпофіза корів. Внаслідок високої гомологічності послідовності амінокислот з молекулами гормону росту і плацентарного лактогену людини його виділення і ідентифікація затримались до 1979 р. [14, 23]. ПРЛ є поліпептидним гормоном, що містить 198 амінокислотних залишків з молекулярною масою 23 кДа; секретується ацидофільними клітинами передньої частки гіпофіза, які становлять 11–29% усього клітинного складу аденогіпофіза і концентруються головним чином в його задньолатеральній області [23].

Секреція ПРЛ у плода починається на 5–7-у тижні ембріонального розвитку [23]. З 20-го тижня вагітності його рівень прогресивно збільшується, досягаючи піку під час пологів (до 235–285 нг/мл). Потім концентрація ПРЛ у сироватці крові знижується і вже до 3-го місяця життя досягає рівня 4,7–11,8 нг/мл [23]. У період статевого дозрівання у дівчаток під впливом зростаючого рівня естрогенів рівень ПРЛ збільшується приблизно у два рази і залишається таким протягом усього репродуктивного періоду життя жінки зі зменшенням у постменопаузі [16].

У період вагітності і протягом 4–6 тиж після пологів у матерів-годувальниць спостерігається значне підвищення концентрації ПРЛ у крові – до 200–320 нг/мл. У наступні 4–12 тиж післяпологового періоду базальна секреція ПРЛ знижується до нормальних величин, хоча невелике підви-

щення секреції ПРЛ спостерігається при кожному годуванні грудьми [25, 32, 36].

На початку 90-х років минулого століття було доведено, що чверть присутнього в крові ПРЛ має позагіпофізарне походження [23]. Установлено, що ПРЛ секретується вищими відділами головного мозку, грудною залозою, міоетрієм і децидуальною тканиною, Т-лімфоцитами. У зв'язку з тим, що клітини імунної системи не тільки продукують ПРЛ, але й експресують його рецептори, передбачається, що ПРЛ може виконувати функції імуномодулятора. У людини секреція ПРЛ має пульсівний характер. Виявлені виражені зміни секреції ПРЛ протягом дня, які не контролюються циркадними ритмами: постійне підвищення рівня ПРЛ відзначається під час сну, незалежно від того, коли це відбувається – вдень або вночі, через 60–90 хв після засипання і не пов'язане з певною стадією сну. Після пробудження концентрація ПРЛ у плазмі крові різко знижується, досягаючи найменших значень у пізні ранкові години з тенденцією до зростання після полудня. Однак ці коливання ПРЛ протягом дня в нестресових станах завжди знаходяться у межах нормального діапазону. Період напіврозпаду ПРЛ у крові становить 20–30 хв [17, 23].

Секреція ПРЛ знаходиться під складним нейроендокринним контролем, у якому беруть участь центральна і периферійна нервова система з допомогою різних за своєю природою агентів: нейромедіаторів, нейропептидів і гормонів периферійних ендокринних залоз. Чинники, які беруть участь у регуляції секреції ПРЛ, умовно можна розділити на дві групи: ПРЛ-інгібуючі та ПРЛ-стимулювальні [4, 11, 15, 16, 18, 27, 29, 37].

До ПРЛ-інгібуючих чинників належать: дофамін (ДА), соматостатин, гамма-аміномасляна кислота, гастрин, гастрин-рилізінг-пептид, гістидил-пролін-дикетопіперазин, гонадотропінзв'язувальний білок, гонадотропін-рилізінг-гормон (ГнРГ).

До ПРЛ-стимулювальних факторів належать: тиреотропін-рилізінг-гормон, нейротензин, меланоцитостимулювальний гормон, окситоцин, серотонін, гістамін, ГнРГ, вазоінтестинальний пептид, опіати (енкефалін, β-ендорфін, метенкефалін), ацетилхолін, бомбезин, 27-амінокислотний пептид-гістидин-ізолейцин і субстанція Р, ангіотензин II, інсулін, естрогени, андрогени.

Тиреотропний гормон (ТТГ) і тиреоїдні гормони мають як стимулювальний, так і гальмівний вплив на секрецію ПРЛ [37].

ПРЛ є єдиним з гормонів передньої долі гіпофіза, який знаходиться під інгібуючим впливом гіпоталамусу. Ця інгібуюча дія зумовлена ДА, що синтезується у гіпоталамічному тубероінфундибулярному дофамінергічному тракті, нейрони якого розташовані у ділянці дугоподібного і перивентрикулярного ядер медіобазальної області гіпоталамусу. Існує кілька типів дофамінових рецепторів, основними з яких є D1 і D2. Рецептори D1-типу стимулюють аденілатциклазу, а рецептори D2-типу пригнічують її. Дофамін і його агоністи стимулюють D2-рецептори, що призводить до пригнічення аденілатциклази, змен-

шення внутрішньоклітинного цАМФ і зниження вивільнення і секреції ПРЛ. Інгібування вивільнення ДА антагоністами D2-рецепторів (домперідон, метоклопрамід) призводить до підвищення концентрації ПРЛ у крові [23].

На сьогодні вивчені різні ізоформи циркулювального ПРЛ [4, 12, 15, 23, 24, 28, 35]:

1. *Низькомолекулярний ПРЛ* (молекулярна маса (Мг) 16 кДа) є продуктом гідролізу мономера з Мг 23 кДа і представляє кінцеві фрагменти ПРЛ різної композиції. Дана форма гормону бере участь у паракринних і аутокринних гормональних взаємодіях, але особливості біологічної дії цієї форми гормону на рівні центральної нервової системи поки що не вивчені. Участь у репродуктивній функції людини не доведена. Вважається, що цей ізомер бере участь у збільшенні і розвитку грудних залоз, процесах ангиогенезу, підвищується більш ніж у 30 разів у ІІІ триместрі вагітності і до пологів, у 10 разів – під час годування груддю.

2. «Малий» ПРЛ (Мг близько 23 кДа) – мономерна форма гормону з високою рецепторнозв'язувальною і біологічною активністю, основна роль якої є регуляція репродуктивних процесів і лактації.

3. *Глікозильована форма ПРЛ* (Мг 25 кДа) відрізняється від «малої» форми ПРЛ додатковим олігосахаридним ланцюгом і дещо вищою молекулярною масою. Вважається, що саме ця форма гормону володіє найбільшою біологічною активністю і є основною при аденомах гіпофіза.

4. «Великий» ПРЛ, або *big-пролактин* (Мг близько 50 кДа), ймовірно складається з димерної і тримерної форм, його вплив на організм людини чітко не визначений.

5. «Великий-великий» ПРЛ, або *big-big-пролактин* (макропролактин) (Мг близько 100 кДа) – є або тетрамером «малої» ПРЛ або «малим» ПРЛ, пов'язаним з IgG.

Основні біологічні ефекти ПРЛ пов'язують з активністю саме мономерних низькомолекулярних ізоформ (16 кДа, 23 кДа, 25 кДа); високомолекулярні ізоформи мають більш низьку спорідненість до рецепторів і, отже, мають незначну біологічну активність [23, 28, 30].

У ссавців рецептори до ПРЛ виявлені у [23]:

- грудній залозі (як в нормальній, так і в пухлинній тканині);
- яєчниках (клітини гранулози, жовте тіло);
- матці;
- плаценті;
- яєчках (клітини Лейдига, сперматиди);
- придатках яєчка;
- сім'яних пухирця;
- передміхуровій залозі (нормальна і пухлинна тканина);
- печінці;
- очах;
- лімфатичних і імунних клітинах (тимус, тимоцити, лімфоцити, еритроцити, нейтрофільні гранулоцити);
- ЦНС (гіпоталамус, чорна субстанція, хороїдне сплетення);
- надниркових залозах;
- нирках;
- кишечнику;
- острівцях підшлункової залози.

Серед причин, які зумовлюють ГП, вирізняють фізіологічні та патологічні стани, застосування фармакологічних препаратів.

До *фізіологічних причин виникнення ГП* належать: фізичне навантаження, вагітність, лактація, сон, стрес, статевий акт (у жінок), медичні маніпуляції (*рівні ПРЛ зазвичай повертаються до нормальних показників через 24 год після абдомінальної операції, у частини пацієнтів рівні ПРЛ можуть залишатися підвищеними протягом декількох місяців після торакотомії або мастектомії*); гіпоглікемія; споживання білкової їжі [6, 8, 16, 27].

До *патологічних виникнення причин ГП* належать пухлини (краніофарингіома, гермінома, гамартома, гліома, пухлина ІІІ шлуночка мозку, метастатичні ураження, менингіома, розростання пухлини, розташованої над турецьким сідлом); інфільтративні захворювання (гістіоцитоз Х, саркоїдоз, туберкульоз); псевдопухлина мозку; артеріовенозні вади; опромінення гіпоталамічної області; травми, хірургічні втручання у ділянці турецького сідла (пошкодження ніжки гіпофіза – синдром перерізання ніжки гіпофіза), захворювання гіпофіза (пролактинома; змішана аденома – СТГ, ПРЛ-секреторна; аденоми гіпофіза (СТГ-, АКТГ-, ТТГ- або гонадотропінсекреторна, гормональнонеактивна аденома); синдром «порожнього» турецького сідла; інтраселярна кіста; кіста кишені Ратке; системні порушення (хронічна ниркова недостатність, цироз печінки, епілесія, синдром полікістозних яєчників, синдром хибної вагітності, первинний гіпотиреоз; недостатність кори надниркових залоз; вроджена дисфункція кори надниркових залоз); пухлини, які продукують естрогени; травми грудної стінки, оперізувальний лишай (herpes zoster); ектопована секреція гормонів (апудомами, лімфоцитами, ендометрієм) ідіопатична ГП [12, 16, 22, 37].

В окремих випадках пролактиноми можуть бути одним з проявів спадково зумовленого захворювання, так званого синдрому множинних ендокринних неоплазій 1-го типу. У 60% випадків ГП поза вагітністю і лактацією спричинюється лактотрофними аденомами (пролактиномами), на долю яких припадає близько 40% всіх аденом гіпофіза. За розмірами пролактиноми поділяють на мікропролактиноми (до 10 мм) і макропролактиноми (більше 10 мм).

**Фармакологічні причини виникнення ГП** – вживання лікарських препаратів. До таких препаратів можна віднести анестетики, протисудомні, антидепресанти, антигістамінні, антигіпертензивні, холінергічні агоністи, стимулятори вивільнення катехоламінів, блокатори дофамінових рецепторів, інгібітори синтезу ДА, естрогени (КОК, нейролептики / антипсихотики, нейропептиди, опіати і антагоністи опіатних рецепторів, антагоністи кальцію) [6, 9, 17].

#### Клінічні прояви гіперпролактинемії

Незалежно від етіології ГП може супроводжуватися гіпогонадізмом, безплідністю, галактореєю або перебігати безсимптомно [4, 9, 13, 20, 21]. Незалежно від причин ГП, надмірна секреція ПРЛ призводить до порушень пульсаторного викиду ЛГ, ФСГ і, як наслідок, до гіпогонадізму і безплідності. З боку репродуктивної системи у жінок спостерігаються галакторея, порушення менструального циклу (аменорея, оліго-, опсоменорея, ановуляторні цикли, недостатність лютеїнової фази), безплідність, зниження статевого потягу, фригідність. У жінок з ГП у типових випадках відзначають різні порушення менструального циклу (первинна або вторинна аменорея – 50–60%, опсоменорея / олігоменорея – 28–35%, ановуляція або недостатність лютеїнової фази – 10–15%). Безплідність (до 70%), як первинна, так і вторинна, є часто однією з основних скарг пацієнок з ГП, а її усунення – основною метою лікування [16, 20, 21, 27].

Галакторею при ГП діагностують у 20–70% випадків [14]. Необхідною умовою розвитку галактореї є підвищений рівень ПРЛ на тлі достатнього рівня естрогенів в крові. У 18% пацієнок галакторею виявляють за кілька років до порушення менструального циклу, у 56% – одночасно з порушенням циклу, у 26% – через кілька років після порушення менструальної функції. Розрізняють галакторею 1-го ступеня – поодинокі краплі молокоподібної рідини при сильному натисканні на грудну залозу; 2-го ступеня – струмінь або ясні краплі молокоподібної рідини при несильному натисканні на грудну залозу; 3-го ступеня – спонтанне відділення

молокоподібної рідини з грудної залози. Не завжди ступінь галактореї корелює з рівнем ПРЛ і тривалістю захворювання [12]. Рівень ПРЛ у 50% жінок з виділеннями молокоподібної рідини з сосків може мати нормальне значення і, навпаки, у 60% випадків при ГП галакторея може бути відсутньою [36].

У чоловіків проявами ГП можуть бути зниження або відсутність лібідо і потенції – 50–85%; зменшення вторинних статевих ознак – 2–21%; безплідність внаслідок олігоспермії – 3–15%; гінекомастія – 6–23%. Галакторею діагностують дуже рідко (0,5–8%), ймовірно, це пов'язано з відсутністю попередньої стимуляції грудних залоз естрогенами.

Пацієнтів з макропролактинеміями можуть турбувати симптоми, пов'язані з наявністю об'ємних утворень, – головний біль, підвищення внутрішньочерепного тиску, звуження полів зору. При органічному генезі ГП найбільш часто фіксують неврологічні симптоми: пірамідні (34,5%), мозочково-вестибулярні (28%), рухові розлади ока (25%), офтальмологічні гіпертензивного характеру (15%), рідше – епілептичні (6%), хіазмальні (5%), екстрапірамідні (4%) і чутливі розлади (2,5%), які можуть бути дебютом неврологічних захворювань [31].

Пацієнтки з ГП різного генезу у 40% випадків мають надмірну масу тіла, що нерідко супроводжується інсулінорезистентністю [20, 29]. У кожній четвертій пацієнтки виявляють гірсутизм у поєднанні з гіперандрогенією або без такої [5, 11]. Багато пацієнок з ГП (близько 60%) відзначають зниження лібідо, фригідність, відсутність оргазму, сухість у піхві, деякі простежують чіткий зв'язок між початком сексуальних розладів і захворюванням [6, 17, 31, 32]. Крім порушення статевої та репродуктивної функцій, у нелікованих жінок і чоловіків з ГП прогресивно зменшується щільність кісток і розвивається остеопороз, який характеризується переважанням резорбції кісткової тканини. Доведено, що мінеральна щільність кісткової тканини обернено пропорційна рівню ПРЛ [13].

Емоційно-особистісні розлади, як правило, схильність до депресії, порушення сну, відзначають у близько 20–30% пацієнтів. Скарги неспецифічного характеру – підвищена стомлюваність, слабкість, зниження пам'яті, біль у ділянці серця без чіткої локалізації і іррадіації – спостерігаються у 15–25% пацієнтів [6, 7, 15, 29].

### Діагностика гіперпролактинемії

Показаннями до визначення рівня ПРЛ у сироватці крові є [32]:

- безплідність, галакторея у жінок і чоловіків;
- порушення менструальної функції у жінок;
- зниження лібідо, потенції у чоловіків;
- гінекомастія у чоловіків;
- затримка статевого розвитку у дівчаток і хлопчиків;
- будь-яке утворення у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, виявлене під час МРТ;
- стан після операції з приводу будь-якого утворення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

Згідно з останніми клінічними рекомендаціям з діагностики та лікування ГП, напрацьованими у 2011 р. групою експертів Міжнародної ендокринологічної асоціації, для встановлення діагнозу ГП достатньо одноразового визначення рівня ПРЛ у сироватці крові (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: А*) [8, 16]. Підвищений рівень ПРЛ підтверджує діагноз ГП за умови, що венопункція проведена без зайвого стресу для пацієнта і з урахуванням всіх можливих фізіологічних впливів на секрецію ПРЛ [8]. *Нормальні значення ПРЛ у жінок не повинні перевищувати 25 нг/мл* [16]. Для мінімізації впливів на рівень ПРЛ забір крові для дослідження рекомендується проводити вранці, не менше ніж через годину після пробудження, натщесерце, у жінок зі збереженими менструаціями – не пізніше 7-го дня МЦ [2,

12]. Діагноз пролактиноми встановлюють на підставі лабораторного підтвердження стійкої ГП і виявлення аденоми гіпофіза під час нейровізуалізації. *Нормальний рівень ПРЛ за використання найбільш поширених методів аналізу коливається у межах до 25 нг/мл у жінок і 20 нг/мл – у чоловіків.* Згідно з положенням третього міжнародного стандарту Всесвітньої організації охорони здоров'я (84/500) 1 нг/мл (1 мкг/л) еквівалентний 21,2 мМО/л [4].

Динамічне тестування секреції ПРЛ з використанням ТРГ, L-ДОФА, номіфензину і домперидону не має діагностичних переваг перед одноразовим визначенням ПРЛ у сироватці крові і не рекомендується для клінічної практики (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: А*) [8, 27, 29].

Рівень ПРЛ в результаті порушення інгібуючого впливу ДА, як правило, рідко перевищує 150 нг/мл (3000 мМО/л). У більшості випадків ступінь підвищення рівня ПРЛ корелює з розміром аденоми. ГП з рівнем ПРЛ менше 100 нг/мл (2000 мМО/л), найімовірніше, пов'язана з вживанням психотропних препаратів, естрогенів, КОК, ідіопатичною формою захворювання, але також може бути зумовлена мікропролактиномою. У більшості пацієнтів з рівнем ПРЛ більше 150 нг/мл (3000 мМО/л – п'ятиразове перевищення норми) причиною є пролактинома. Макроаденома, як правило, асоціюється з рівнем ПРЛ більше 250 нг/мл (5000 мМО/л), у деяких випадках – до 1000 нг/мл (20 000 мМО/л). Як зазначалося, рівень ПРЛ має певну цінність під час проведення диференційного аналізу, проте чітких критеріїв для тієї або іншої нозології не існує. Так, значуще підвищення рівня ПРЛ більше 250 нг/мл, що свідчить на користь наявності пролактиноми, може спостерігатися і при лікуванні метоклопрамідом, рисперидоном, фенотіазоном [27].

Важливим аспектом діагностики патологічної ГП є виключення феномену макропролактинемії. У більшості осіб у популяції (до 80–85%) у сироватці крові переважає монорічна низькомолекулярна біологічно активна фракція ПРЛ, яка становить від 60 до 95% від усього циркулюючого ПРЛ [28]. Однак у деяких людей (до 10–20%) переважає високомолекулярна, біологічно неактивна фракція ПРЛ. У таких випадках рівень монорічного ПРЛ може бути нормальним, але загальний рівень ПРЛ буде підвищеним (за рахунок макропролактину) і не буде відображати його біологічної активності. Клінічно це проявляється відсутністю симптомів гіперпролактинемічного гіпогонадизму у жінок або чоловіків зі стійким підвищенням рівня ПРЛ [24, 28].

Термін «макропролактинемія» означає ситуацію, при якій циркулюючий ПРЛ представлений переважно високомолекулярною фракцією ПРЛ (big-big-пролактин, або макропролактин) [24].

Поширеність феномену макропролактинемії у популяції становить, за даними різних авторів, від 0,1 до 30%. Найбільш часто даний феномен фіксують у жінок, рідше у чоловіків, але описані також поодинокі випадки його виявлення у дітей і підлітків [27, 40]. Вважають, що високомолекулярний ПРЛ (big-big-пролактин) не чинить безпосереднього шкідливого впливу на функцію репродуктивної системи, а питання необхідності терапії при феномені макропролактинемії залишається дискусійним.

Діагноз макропролактинемії встановлюють, якщо рівень big-big-пролактину становить більше 60% від загальної кількості ПРЛ [24, 28]. Щодо обов'язковості визначення макропролактину, то поки немає одностайної думки експертів. Згідно з останніми рекомендаціями з діагностики та лікування ГП, визначення макропролактину показано особам з безсимптомним підвищенням рівня ПРЛ [8, 16, 28]. Однак Європейська асоціація нейроендокринології рекомендує виключення діагнозу макропролактинемії всім пацієнтам з діагностованою ГП (*рівень доказовості: 2, клас рекомендацій: В*) [33].

За наявності невідповідності між великими розмірами пухлини гіпофіза і невеликим підвищенням рівня ПРЛ рекомендується проводити серійне розведення зразків для уникнення помилково занижених значень рівнів ПРЛ («hook-ефект», «ефект пастки» або «ефект петлі»). Значна кількість циркулюючого ПРЛ призводить до перенасичення наявних антитіл при імуноаналізі, недооцінювання загальної кількості ПРЛ і помилково низьких результатів. Для уникнення «hook-ефекту» проводять розведення сироватки, що аналізують, у співвідношенні 1:100 [8, 16] (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: А*), хоча більшість сучасних тест-систем не дають «hook-ефекту» у разі рівня ПРЛ до 476 нг/мл.

*Деякі аспекти диференціальної діагностики.* Ураховуючи різноманіття етіологічної структури ГП, диференціальна діагностика повинна включати ретельний анамнез захворювання, інструментальне обстеження органів і систем, залучених у процеси регуляції секреції або метаболізму ПРЛ. Пацієнткам з ГП рекомендовано обстеження функції цитоподібної залози, нирок, печінки, виключення наявності об'ємного утворення у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, вживання низки лікарських засобів, вагітності (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: А*). У одній третині пацієнтів із захворюваннями нирок ГП розвивається унаслідок зниження виведення і підвищення продукції гормону. У пацієнтів з акромегалією виявлення ГП є невід'ємною частиною обстеження, оскільки при пухлинах, що секретують соматостатин, рівень ПРЛ зростає на 50%. При первинному гіпотиреозі спостерігається помірна ГП [37]. Частота ГП при маніфестному гіпотиреозі сягає 35%, при субклінічному гіпотиреозі – 22%, що зумовлює обов'язковість визначення рівнів ТТГ і вільного тироксину (Т4f) у разі виявлення ГП.

*Візуалізувальні методи у діагностиці мікро- і макропролактином.* Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку є найбільш інформативним методом у діагностиці пухлин гіпоталамо-гіпофізарної ділянки (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: А*). Методом вибору є МРТ голови з контрастуванням гадолінієм, яка дозволяє виявити аденоми розмірами менше 5 мм [8, 16, 27]. Для кращої візуалізації рекомендується проводити дослідження у режимі T1- і T2-зв'язаних зображень. У випадках неможливості виконання МРТ слід провести комп'ютерну томографію з високою роздільною здатністю (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: В*). Однак, за даними низки авторів, навіть за допомогою МРТ з контрастуванням у 25–45% випадків візуалізувати мікроаденому не вдається.

Пацієнтам з макроаденомами гіпофіза показано дослідження полів зору (комп'ютерна периметрія Goldman), при мікроаденомах гіпофіза прямих показань для даного дослідження немає, хоча і рекомендується [8, 29]. При тривалому анамнезі гіперпролактинемічного гіпогонадізму доцільне виконання рентгенівської остеоденситометрії для діагностики остеопорозу. Про ідіопатичну ГП свідчить виключення можливих причин функціонального підвищення рівня ПРЛ на тлі нормальної структури гіпоталамо-гіпофізарної ділянки за даними МРТ. Однак низка авторів свідчить, що приблизно у 10% таких пацієнтів через деякий час діагностують мікроаденому, у 30% – спостерігається спонтанна ремісія.

### Лікування гіперпролактинемії

За підозри на фармакологічні причини ГП на тлі вживання медикаментозних засобів необхідно на три дні відмінити застосування даного препарату або замінити його альтернативним препаратом з подальшим визначенням рівня ПРЛ у сироватці крові. Якщо вживання препарату не можна відмінити і час появи ГП не збігається з початком застосування лікарського засобу, рекомендується проведення МРТ

для диференціальної діагностики між медикаментозно індукованою ГП і ГП внаслідок наявності об'ємного утворення у гіпофізі або гіпоталамусі.

Пацієнтам з безсимптомним перебігом медикаментозно індукованої ГП спеціальне лікування не потрібно [8, 16].

Лікування ГП пухлинного генезу спрямовано на досягнення нормальної концентрації біологічно активного ПРЛ, відновлення овуляторних менструальних циклів, фертильності у жінок і чоловіків, а також зменшення розмірів пухлини [27].

Методом вибору у пацієнтів з ГП пухлинного генезу є застосування медикаментозного лікування агоністами ДА [7, 10, 19].

Серед препаратів для терапії гіперпролактинемічних станів виділяють 3 покоління препаратів.

Препаратами першого покоління є бромокриптин, лізурід, перголід, тергурід, абергін.

Бромокриптин – ерголіновий агоніст D1-дофамінових рецепторів – чинить неселективну дію, однак тривалий час його вважали «золотим стандартом» у лікуванні пацієнтів з синдромом ГП [19]. Однак крім дофаміноміметичних властивостей бромокриптин виявляє адреноблокувальну і антисеротонінергічну активність, через яку у 65–75% пацієнтів під час лікування бромокриптином розвиваються виражені побічні ефекти – нудота, головний біль, запаморочення, гіпотонія. Іншим недоліком бромокриптину є короткий період напіввиведення (до 4 год), що вимагає багаторазового щоденного вживання. Застосування у практиці інших препаратів першого покоління дофаміноміметиків істотних клінічних переваг перед бромокриптином не засвідчило, переносимість цих препаратів була значно гіршою, тому вони не набули великого поширення у практиці.

Недосконалість агоністів ДА першого покоління зумовила створення нових (селективних щодо D2-рецепторів) агоністів другого – хінаголід і третього – каберголін поколінь [10, 11, 19].

Хінаголід є неерголіновим селективним агоністом дофамінових рецепторів тривалої дії. Біологічна активність його перевищує таку бромокриптину практично у 50 разів. На тлі застосування хінаголіду нормалізацію рівня ПРЛ, зменшення аденом досягали у 50–60% випадків, у тому числі і у третині пацієнтів, резистентних до лікування бромокриптином, відзначено кращу переносимість хінаголіду порівняно з бромокриптином. Однак хінаголід справляє тератогенну дію, підвищує частоту невиношування вагітності (мимовільних викиднів), що обмежило його застосування в акушерсько-гінекологічній практиці [6].

У 1982 р. у клінічну практику був впроваджений дофаміноміметик третього покоління – каберголін, ерголіновий селективний агоніст D2-дофамінових рецепторів з тривалим періодом напіввиведення і вираженою пролактинінгібуючою активністю [9, 10, 15, 17, 19, 25, 36].

*Рекомендований режим терапії каберголіном передбачає ініціацію лікування з початкової дози 0,5 мг (1 таблетка) на тиждень у два застосування (1/2 таблетки 2 рази на тиждень) під час їди протягом 4 тиж з подальшим контролем рівня ПРЛ у крові і, за необхідності, з «титруванням» дози (збільшенням або зменшенням)* [8, 16].

Тривала клінічна практика засвідчила, що каберголін нормалізує вміст ПРЛ у крові у жінок і чоловіків у 86–92% випадків, зумовлює регрес мікроаденому гіпофіза у 16–74%, макроаденом – у 44–91%, сприяє відновленню овуляції у 67–89% випадків. Описані випадки ефективності каберголіну у лікуванні гігантських пролактином і аденом змішаного генезу. На тлі вживання каберголіну нормалізується обмін речовин, покращується ліпідний спектр крові, знижується маса тіла. Середня частота небажаних ефектів під час вживання каберголіну у різних дослідженнях різна (від 13 до 70%), що залежить від застосованої терапевтичної дози [10, 19].

При ГП непухлинного генезу доведена клінічна ефективність терапії фітопрепаратами на основі *Vitex agnus-castus* [1–3, 5, 8, 16]. Доведено, що рослина *Vitex agnus-castus* справляє дофамінергічну дію і приводить до зниження рівня ПРЛ. Перевагою фітопрепаратів є відсутність побічних ефектів, можливість використання у різні періоди життя жінки, у тому числі у пубертаті і у постменопаузі (паралельно із застосуванням МГТ).

На тлі лікування дофаміноміметиками описані випадки крововиливу в пухлину гіпофіза, що у першу чергу спостерігається при макроаденомах значних розмірів і у разі різкого зниження дози препарату. Тому зменшення дози дофаміноміметиків, особливо при макропролактиномах, має відбуватися поступово.

Після припинення застосування агоністів ДА динамічний контроль рівня ПРЛ проводять 1 раз на 3 міс протягом 1 року, далі – щорічно протягом, як мінімум, 5 років при динамічному, за показаннями МРТ, контролі головного мозку [8, 27].

Ризик рецидиву після припинення терапії варіює від 26 до 69% і залежить від рівня ПРЛ під час встановлення діагнозу і розмірів макроаденоми.

Для пацієнтів, що мають клінічні прояви ГП та у яких за допомогою стандартних доз агоністів ДА не вдається домогтися нормалізації рівня ПРЛ і зменшення розмірів пухлини на 50% (резистентні пролактиноми), рекомендується підвищення дози препаратів до максимально переносимих, перш ніж розглядати можливість хірургічного втручання [8, 27]. Відображенням резистентності до лікування також може бути неможливість відновлення фертильності при застосуванні стандартних доз агоністів ДА.

#### **Спостереження за пацієнтами з ГП включає:**

1. Періодичне вимірювання рівня ПРЛ, первинно – через 1 міс після початку лікування для корекції терапії.

2. МРТ головного мозку через 1 рік (або 3 міс – у пацієнтів з макропролактиномою при підвищеному рівні ПРЛ на тлі вживання агоністів ДА або при приєднанні нової симптоматики – галактореї, розладів полів зору, головного білю, гормональних розладів).

3. Консультацію офтальмолога у пацієнтів з макропролактиномами у разі ризику пошкодження зорового перехрещення.

4. Діагностику супутніх захворювань: вторинного остеопорозу, галактореї на тлі нормалізації рівня ПРЛ, порушення секреції інших гормонів гіпофіза.

Вірогідність радикальності медикаментозної терапії підвищується у пацієнтів з ідіопатичною ГП або за наявності мікроаденоми гіпофіза, які отримували терапію агоністами ДА безперервно не менше 2 років. У зв'язку з цим зниження дози вживаного препарату або його відміна рекомендується не раніше ніж через 2 роки безперервного лікування за умови тривалої нормалізації рівня ПРЛ і значного зменшення пухлини або відсутності такої за даними МРТ головного мозку (*рівень доказовості: 2, клас рекомендацій: В*). Важливим аспектом відміни терапії є поступове зниження дози препарату, що дозволяє тривало утримувати нормальний рівень ПРЛ (*рівень доказовості: 2, клас рекомендацій: В*), однак у всіх випадках до даного питання необхідно підходити індивідуально [8, 16, 27].

### **Синдром гиперпролактинемии в амбулаторной практике акушера-гинеколога (Клиническая лекция)**

**В.И. Пирогова, Н.С. Вереснюк, С.А. Шурпяк**

В статье описаны диагностические и лечебные подходы при синдроме гиперпролактинемии. Приведены общие сведения

#### **Пролактиноми і вагітність**

Основні питання, які виникають під час планування вагітності у пацієнок з пролактиномами, можна розділити на групи:

- наявність ГП і відновлення фертильності;
- безпека використання агоністів ДА;
- ймовірність росту пухлини і лактація.

Коли пацієнтка з ГП вперше починає вживання агоністів ДА, вона повинна бути поінформована про те, що відновлення овуляції і фертильності може настати негайно (навіть до першої нормальної менструації). Хворих з макропролактиномами слід попередити про необхідність спочатку нормалізувати рівень ПРЛ і домогтися суттєвого зменшення розмірів пухлини, що дозволить надалі під час вагітності знизити ризик ускладнень. На сьогодні у світі накопичений великий досвід застосування бромокриптину і каберголіну у жінок, які планують вагітність і/або отримували їх протягом вагітності. Частота мимовільних викиднів, передчасних пологів, ектопічних вагітностей, вродженої патології у дітей, народжених матерями, які отримували бромокриптин або каберголін, не перевищує дані по загальній популяції. У 2008 р. опубліковані дані щодо наслідків індукованих каберголіном вагітностей і стану здоров'я дітей під час спостереження до 12 років. Це дослідження продемонструвало відсутність будь-якого негативного ефекту від вживання каберголіну. Отримано результати щодо використання каберголіну під час застосування допоміжних репродуктивних технологій, що дозволяє знизити прояви або попередити синдром гіперстимуляції яєчників [10, 17].

У пацієнок з мікропролактиномами ймовірність розвитку клінічних проявів росту пухлини під час вагітності становить лише 2%. У зв'язку з цим терапія агоністами ДА може бути припинена з моменту підтвердження вагітності, а оскільки фізіологічне підвищення рівня ПРЛ не дозволяє відстежити динаміку стану, тому контроль його рівня протягом вагітності не показаний. У пацієнок з макропролактиномами у 20–30% випадків під час вагітності відзначають ознаки росту пухлини [27, 31].

Ведення хворих з макропролактиномами може передбачати як припинення терапії агоністами ДА з моменту діагностування вагітності з подальшим ретельним наглядом, так і продовження терапії під час вагітності. Якщо у хворої розвивається прогресуючий головний біль або порушення полів зору, то з метою виключення росту пухлини слід провести МРТ головного мозку без контрастування і, бажано, з II триместра. Деякі фахівці інформують про необхідність оцінювання протягом вагітності у пацієнок з макроаденомами полів зору 1 раз на 2–3 місяці. У разі виявлення значного росту макроаденоми слід відновити терапію агоністами ДА [27, 31]. Якщо пацієнтка планує грудне вигодовування, то їй слід утриматися від вживання агоністів ДА з огляду на те, що вони призводять до зниження ПРЛ і припинення лактації.

На сьогодні відсутні дані, що грудне вигодовування здатне зумовлювати ріст наявної аденоми, при цьому тривалість грудного вигодовування не обмежується. Пацієнткам показано контрольне дослідження рівня ПРЛ і МРТ головного мозку через 2 міс після припинення грудного вигодовування або після пологів (якщо вигодовування не проводилось) для вирішення питання про відновлення терапії [8, 16, 27].

относительно секреции пролактина, его изоформ, освещены вопросы диагностической и лечебной тактики при разном генезе гиперпролактинемии, аспекты наблюдения за пациентками, в том числе во время беременности и грудного вскармливания.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, дофамин, пролактинома, репродуктивное здоровье, гиперпролактинемический гипогонадизм, каберголин, беременность.

## Hyperprolactinemia syndrome in the outpatient practice of an obstetrician-gynecologist (Clinical lecture) V.I. Pyrohova, N.S. Veresnyuk, S.O. Shurpyak

The article highlights diagnostic and therapeutic approaches in the syndrome of hyperprolactinemia. General information about the secre-

tion of prolactin, its isoforms, the issues of diagnostic and therapeutic tactics for different genesis of hyperprolactinemia, aspects of monitoring patients, including during pregnancy and breastfeeding, are presented.

**Key words:** hyperprolactinemia, dopamine, prolactinoma, reproductive health, hyperprolactinemic hypogonadism, cabergoline, pregnancy.

### Сведения об авторах

**Пирогова Вера Ивановна** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: [vira.pyrohova@gmail.com](mailto:vira.pyrohova@gmail.com) ORCID: 0000-0002-1205-6365

**Вереснюк Наталья Сергеевна** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69 ORCID: 0000-0001-5233-7105

**Шурпьяк Сергей Александрович** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69 ORCID: 0000-0002-5445-6375

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Е.Н. Пролактин и молочные железы: норма и патология / Е.Н. Андреева, М.Б. Хамошина, О.Д. Руднева // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 12–16.
2. Артымук Н.В. Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников / Н.В. Артымук, Т.А. Устинова, В.В. Власова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 2. – С. 65–68.
3. Веропотвелян П.Н. Влияние пролактина на состояние молочных желез / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 3/1 (43). – С. 29–37.
4. Вороникова С.Ю. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного Эндокринологического общества / Перевод и комментарии С.Ю. Вороникова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 2. – С. 79–94.
5. Вуттке В. Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (Vitex Agnus castus) в гинекологической практике / В. Вуттке, Г. Ярри, Д. Зайдлова-Вуттке // Пробл. репродукции. – 2009. – № 4. – С. 53–57.
6. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению / Т.В. Овсянникова, И.О. Макаров, Д.П. Камилова [и др.] // Гинекология. – 2012. – Т. 13, № 6. – С. 14–17.
7. Дедов И.И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы / И.И. Дедов [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. – 2009. – № 2 (июнь). – С. 2–8.
8. Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов / Л.К. Дзеранова, И.А. Иловайская // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 1. – С. 2–7.
9. Дзеранова Л.К. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома / Л.К. Дзеранова, И.И. Барнина // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – № 1. – С. 2–7.
10. Дзеранова Л.К. Каберголин: 30-летнее единство опыта и доверия / Л.К. Дзеранова, С.Ю. Вороникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 6. – С. 45–49.
11. Иловайская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии / И.А. Иловайская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (85). – Ч. 1. – С. 127–134.
12. Калинин С.Ю. Мифы и правда о гиперпролактинемии: избранные лекции / С.Ю. Калинин. – М.: Практич. медицина, 2013. – 108 с.
13. Корнеева И.Е. Диагностика и лечение бесплодия у женщин с функциональной гиперпролактинемией / И.Е. Корнеева, Т.В. Овсянникова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 4. – С. 54–58.
14. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемия: тридцатилетняя история изучения синдрома / Г.А. Мельниченко // Здоров'я України. – 2007. – № 10/1.
15. Мохорт Т.В. Синдром гиперпролактинемии: современные подходы к диагностике и лечению / Мохорт Т.В., Сафина М.Р. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 4 (22). – С. 130–141.
16. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією / Тронько М.Д., Антіпкін Ю.Г., Камінський В.В., Татарчук Т.Ф. // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 4 (30).
17. Тумилович Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. // М.: Практическая медицина, 2014. – 208 с.
18. Шишкова В.Н. Ожирение и гиперпролактинемия / В.Н. Шишкова // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 12. – С. 3–6.
19. Шилин Д.Е. Каберголин: 25 лет в терапии патологической гиперпролактинемии / Д.Е. Шилин, Л.В. Адамян // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 34–39.
20. Crosignani P.G. Management of hyperprolactinemic infertility / P.G. Crosignani // Middle East Fertility Society Journal. – 2012. – N 17. – P. 63–69.
21. Fertility outcomes in women with hypopituitarism / R. Hall, J. Manski-Nankervist, N. Goni [et al.] // Clin. Endocrinology. – 2006. – N 1. – P. 71–74.
22. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a communitybased, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2010. – Vol. 72. – P. 377–382.
23. Freeman M.E. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion / M.E. Freeman, B. Kanyicska, A. Lerant et al. // Physiol Rev – 2000. – V. 80, N 4. – P. 1523–1631.
24. Galois S. Clinical expression of big-big prolactin and influence of macroprolactinemia upon immunodiagnostic tests / S. Galois, G. Kertes, C. Somma // Acta endocrinol. – 2005. – N 1. – P. 31–41.
25. Gillam M.P. Advances in the treatment of prolactinomas / M.P. Gillam [et al.] // Endocr. Rev. – 2006. – Vol. 27. – P. 485–534.
26. Glezer A. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging / A. Glezer, M.D. Bronstein // Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – N 97. – P. 2211–2216.
27. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas / F.F. Casanueva [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2006. – Vol. 65. – P. 265–273.
28. Hattori N. Macroprolactinaemia: a new cause of hyperprolactinaemia / N. Hattori // J. Pharmacol. Sci. – 2003. – Vol. 92, N 3. – P. 171–177.
29. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1219–1226.
30. Lu C.C. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients / C.C. Lu, C.J. Hsieh // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2012. – Vol. 28, N 2. – P. 94–99.
31. Macroprolactinomas: Retrospective follow up study in the MR imaging and correlation with clinical symptomatology / M. Vantckova, Z. Seidl, V. Hana [et al.] // Neur. Endocrinol. Let. Dec. – 2007. – N 28. – P. 841–845.
32. Melmed S. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 273–288.
33. Pinto L.P. The TSH response to domperidone reflects the biological activity of prolactin in macroprolactinaemia and hyperprolactinaemia / L.P. Pinto, F.W. Hanna, L.M. Evans et al. // Clinical Endocrinology. – 2003. – N 59. – P. 580–584.
34. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy / A. Colao [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2007. – Vol. 67, N 3. – P. 426–433.
35. Prevalence of macroprolactinaemia in regularly menstruating women with nontoxic goitre or autoimmune thyroid disease / K.C. Lewandowski, D. GNeior-Perczak, A. Kowalska [et al.] // Published online. – 2012. – December 17. doi: 10.1186/1756-6614-5-20.
36. Renata S. Results of a Single-Center Observational 10-Year Survey Study on Recurrence of Hyperprolactinemia after Pregnancy and Lactation / S. Renata, Auriemma, Ylenia Perone, Antonella Di Sarno [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – N 98 (1). – P. 372–379.
37. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism / Z. Hekimsoy [et al.] // Endocr. J. – 2010. – Vol. 57, N 12. – P. 1011–1015.

Статья поступила в редакцию 23.11.17

# ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

## 1. Гіперпролактинемія – це:

- Підвищення рівня АКТГ
- Зниження рівня ТТГ
- Зниження рівня стероїдзв'язувального глобуліну
- Усі відповіді правильні
- Усі відповіді неправильні.

## 2. Діагноз синдрому гіперпролактинемії є правомочним, якщо:

- Двократно визначений рівень пролактину у крові  $\geq 30$  нг/мл
- Двократно визначений рівень пролактину у крові 18 нг/мл
- Однократно визначений рівень пролактину у крові  $\geq 25$  нг/мл
- Однократно визначений рівень пролактину у крові  $\geq 25$  нг/мл за рівня макропролактину 70%.

## 3. Діагноз синдрому гіперпролактинемії є правомочним, якщо:

- У пацієнтки наявні порушення менструального циклу за рівня пролактину  $< 25$  нг/мл
- У пацієнтки наявна первинна безплідність за рівня пролактину 14 нг/мл
- У пацієнтки наявні порушення менструального циклу за рівня пролактину  $> 25$  нг/мл
- У пацієнтки не виявлено змін гіпофіза при МРТ без контрастування за рівня пролактину  $> 25$  нг/мл.

## 4. Для нейровізуалізації патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки при гіперпролактинемії рекомендовано проводити:

- МРТ голови
- КТГ голови
- МРТ голови з контрастуванням
- Рентгенографію черепа.

## 5. Термін «макропролактинемія» означає, що:

- Є підвищений рівень пролактину у сироватці крові
- Циркуючий пролактин представлений переважно високомолекулярною фракцією пролактину (big-big-пролактин)
- Циркуючий пролактин представлений переважно високомолекулярною фракцією пролактину (макропролактин)
- Циркуючий пролактин представлений переважно високомолекулярною фракцією пролактину (big-пролактин).

## 6. Галакторея 3-го ступеня – це:

- Поодинокі краплі молокоподібної рідини при сильному натисканні на грудну залозу
- Спонтанне виділення молокоподібної рідини
- Струмись або ясні краплі молокоподібної рідини при несильному натисканні на грудну залозу.

## 7. Ступінь галактореї завжди корелює:

- З рівнем пролактину
- З тривалістю захворювання
- З наявністю пологів в анамнезі
- Усі відповіді невірні
- Усі відповіді вірні.

## 8. «Hook-ефект» – це:

- Хибний діагноз гіперпролактинемії
- Хибне визначення реального рівня пролактину у крові
- Побічний ефект МРТ з контрастуванням
- Побічний ефект терапії бромокриптином.

## 9. Який з перерахованих препаратів є препаратом вибору для лікування пацієнток з безплідністю і гіперпролактинемією на тлі мікроаденоми гіпофіза?

- Циклодинон
- Бромокриптин
- Каберголін
- Метоклопрамід
- Хінаголід.

## 10. Ініціація лікування гіперпролактинемії каберголіном передбачає:

- Початкову дозу каберголіну 0,5 мг 1 раз на тиждень протягом 4 тиж з наступною відміною препарату
- Початкову дозу каберголіну 0,5 мг 1 раз на тиждень протягом 4 тиж з контролем за клінічним перебігом
- Початкову дозу каберголіну 0,5 мг на тиждень у два застосування протягом 4 тиж з контролем рівня пролактину і подальшим, за необхідності, «титруванням» дози
- Початкову дозу каберголіну 0,5 мг на тиждень у два застосування протягом 4 тиж з контролем рівня пролактину і подальшим збільшенням дози препарату
- Початкову дозу каберголіну 0,5 мг на тиждень у два застосування протягом 4 тиж з подальшим зменшенням дози препарату.

Ответы на вопросы следует присылать в редакцию по почте или на электронный адрес.

Эл. адрес: [alexandra@zdr.kiev.ua](mailto:alexandra@zdr.kiev.ua)

Почтовый адрес: 03039, г. Киев, а/я 36.

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты

Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

### Фамилії докторів, отримавших сертифікати

За правильные ответы на тесты к статье:

«Купирование боли при некоторых видах акушерской патологии: место нестероидных противовоспалительных препаратов (Клиническая лекция)» (Л.Г. Назаренко)

Артюх Л.П.

За правильные ответы на тесты к статье:

«Апендикулярно+генітальний синдром у дитячій гінекології» (Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук)

Байбула І.А.

Комлев К.В.

Палош А.Д.