

# НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНСЕНСУС ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ (2016)



## М.Д. ТРОНЬКО

д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

## Ю.Г. АНТИПКІН

д. мед. н., академік НАМН України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», президент Асоціації педіатрів України

## В.В. КАМІНСЬКИЙ

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст із акушерства та гінекології МОЗ України, виконавчий директор Асоціації акушерів-гінекологів України  
ORCID: 0000-0002-5369-5817

## Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», головний позаштатний спеціаліст із дитячої гінекології МОЗ України  
ORCID: 0000-0002-5498-4143

та інші (с. 17)

## 1. ВСТУП

Протягом останніх років накопичено багато нових доказових даних про роль гіперпролактинемії (ГП) в патогенезі дисгормональних порушень, раку молочної залози, порушень з боку кісткової системи в жінок, а також при пролактиномах гіпофіза, що призвело до перегляду діагностичних підходів і схем лікування ГП. У документі представлено огляд існуючих методів діагностики та лікування ГП, запропоновано алгоритми діагностики та лікування даної патології в Україні.

## 2. ТЕРМІНОЛОГІЯ

Гіперпролактинемія – стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові. Синдром гіперпролактинемії – це симптомокомплекс, що виникає на фоні підвищеного рівня пролактину, найбільш характерним проявом якого є порушення функції репродуктивної системи, а в тяжких випадках, при існуванні пролактин-секретуючих пухлин гіпофіза – до неврологічних та нейроофтальмологічних порушень.

## 3. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Офіційні дані про поширеність ГП в Україні та у світі відсутні. М. Kars та співавтори [7] в 2009 році опублікували дослідження, в якому оцінили поширеність ГП – вона склала приблизно 10/100000 у чоловіків і 30/100000 – у жінок, пік поширеності спостерігався серед осіб віком 24–35 років. ГП – найпоширеніший гіпофізарний гормональний розлад, який спостерігається в клінічній практиці [6] і є причиною порушень менструальної та генеративної функцій у більш ніж 25–30% випадків, а також багатьох доброякісних захворювань молочних залоз і матки, що в цілому негативно впливає на якість життя жінок.

## 4. ЕТІОЛОГІЯ

ГП може бути фізіологічною, патологічною та фармакологічною (табл. 1) [8, 13]. Встановлюючи причину ГП, необхідно виключити, по-перше, найбільш поширені фізіологічні стани, такі як вагітність і годування груддю [8]. Стресові умови, в тому числі легкий стрес від венепункції, можуть викликати транзиторне підвищення пролактину в сироватці крові, що необхідно враховувати при діагностиці [6]. Інші фізіологічні стани, пов'язані з підвищеним рівнем пролактину, включають в себе фізичні

вправи, сон і коїтус [9]. Патологічні причини – це специфічні стани передньої долі гіпофіза, порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи і системні розлади, які впливають на збільшення сироваткового рівня пролактину.

Пролактиноми є найпоширенішими пухлинами гіпофіза (приблизно 40%) [10]. Зазвичай вони є доброякісними та мають моноклональне походження, залежно від розміру вони класифікуються на мікроаденоми з діаметром менше за 10 мм та макроаденоми з діаметром 10 та більше мм (синоніми: мікро- та макропролактинома) [11]. Пролактиноми становлять близько 40% від субклінічних аденом гіпофіза, знайдених при понад 10,4% розтинів [12]. У той же час клінічні ознаки пролактиноми варіюють в діапазоні від 6–10 до 50/100000 досліджених випадків, переважаючи в жінок і рідко зустрічаючись у дітей [13, 14]. Важливо визначити наявність симптомів, пов'язаних із акромегалією, адже змішані аденоми, що секретують гормон росту і пролактин, були добре задокументовані [16].

Травми турецького сідла та параселярні травми, в тому числі пухлини гіпофіза і негіпофізарні, наприклад, гранулематозні захворювання (саркоїдоз, гістіоцитоз), а також черепно-мозкова травма можуть призвести до вторинної ГП зі збільшенням виділення гіпоталамусом дофаміну або з транспортуванням нейромедіатора до гіпофіза внаслідок ущільнення гіпофізарного стовбура [18].

Концентрації пролактину також можуть бути підвищені в пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, зазвичай через зниження кліренсу гормону. Діаліз не підвищує концентрації пролактину в сироватці крові, але рівень гормону може бути нормалізований тільки після трансплантації нирки [19–21].

Первинний гіпотиреоз і його неадекватне лікування в анамнезі можуть викликати легку і помірну ГП шляхом збільшення синтезу гіпоталамічного тиреотропного гормону, який здатний стимулювати лактотрофи і викликати гіперплазію гіпофіза, імітуючи аденому [22, 23]. Така ГП може бути компенсована призначенням левотироксина як замісної терапії при гіпотиреозі [23, 24].

Синдром полікістозних яєчників часто асоціюється з ГП, ймовірно, за рахунок підвищеної ароматизації андрогенів в естрогени і стимуляції секреції пролактину, зазвичай без гіпофізарних порушень, хоча даний синдром і

Таблиця 1. Етіологія ГП [13, 72, 73]

Фізіологічні чинники	Патологічні чинники	Фармакологічні засоби
Коїтус Фізичні вправи Вагітність Лактація Сон Стрес Приймання їжі Гіпоглікемія	<b>Порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи:</b> Гранулематозні процеси Інфільтративні процеси Опромінення Кіста кишені Ратке (гіпофізарного ходу) Травми: відрив ніжки гіпофіза, хірургічні втручання в ділянці турецького сідла Пухлини: краніофарингіоми, герміноми, метастатичні ураження, менингіоми, розростання пухлини, що знаходиться супраселлярно	Анестетики Антikonвульсанти Антидепресанти Антигістамінні препарати Антигіпертензивні препарати Агоністи ацетилхоліну Наркотичні препарати Стимулятори вивільнення катехоламінів Блокатори дофамінових рецепторів Інгібітори синтезу дофаміну Естрогени: оральні контрацептиви та їх відміна Нейролептики / антипсихотичні засоби Нейропептиди Опіати і антагоністи опіатних рецепторів
	<b>Патологія гіпофіза:</b> Пролактинома Ідіопатична форма ГП Параселлярні пухлини або лімфоцитарний гіпофізит Макроаденома (компресійна) Мультигормональна аденома Акромегалія Хірургічні втручання Травми	
	<b>Системні розлади:</b> Травми грудної клітки, хірургічні втручання на ній, оперізуючий лишай Хронічна ниркова недостатність Інфаркт міокарда Цироз печінки Епілептичний напад Синдром полікістозних яєчників Гіпотиреоз	

пролактинома можуть співіснувати й потребують лікування незалежно одне від одного [25].

Іншою досить поширеною причиною непухлинного походження є стрес-індукована ГП. Рівень пролактину збільшується при психосоціальному стресі, однак зі значними індивідуальними відмінностями у величині відповіді. Характер реакції пролактину не відрізняється між чоловіками і жінками. Проте є певні свідчення, що в жінок спостерігається більш значне збільшення рівня пролактину, ніж у чоловіків, і це, можливо, також залежить від рівня естрадіолу [75].

ГП без виявленої причини визначається як ідіопатична [18]. Це стосується невеликих аденом гіпофіза, не видимих методами візуалізації (МРТ головного мозку), які можуть спричиняти невелике підвищення рівня гормону, оскільки навіть у 10% випадків врешті-решт виявляється мікроаденома, прогресія якої в макроаденому спостерігається рідко. Спонтанна нормалізація концентрації пролактину відбувається у 30% пацієнтів із ідіопатичною ГП [18, 29].

Однією з найчастіших причин ГП непухлинного походження є застосування лікарських засобів [6]. Нейролептики/антипсихотичні препарати можуть викликати ГП у 40–90% пацієнтів у зв'язку з антагоністичним ефектом дофаміну на такий тип ліків [26]. Верапаміл є причиною ГП у 8,5% пацієнтів, а в жінок, що застосовують комбіновані оральні контрацептиви, можуть виявитися злегка підвищені рівні сироваткового пролактину – від 12 до 30% випадків [27, 28].

## 5. КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ

З огляду на те, що пролактин стимулює вироблення молока молочними залозами, і що збільшена секреція гормону здатна змінювати синтез статевих стероїдів гонад шляхом порушення пульсуючої секреції гонадотропін-рилізінг-гормону і гонадотропінів, галакторея та дисфункція в репродуктивній сфері є клінічними маркерами патологіч-

ної і фармакологічної ГП, однак у деяких пацієнтів ГП може протікати без будь-яких симптомів [2, 6]. У разі, коли йдеться про макроаденому гіпофіза, що продукує пролактин, окрім проявів, пов'язаних із гормональною гіперсекрецією, можуть з'являтися неврологічні та нейроофтальмологічні симптоми як наслідок локального компресійного синдрому (табл. 2) [10, 18].

Таблиця 2. Маніфестація ГП

ГОРМОНАЛЬНА ГІПЕРСЕКРЕЦІЯ	
1. Репродуктивні та сексуальні порушення	
Жінки	Чоловіки
Порушення статевого дозрівання у дівчат Порушення менструального циклу (аменорея/олігоменорея, аномальні маткові кровотечі, недостатність лютеїнової фази) Галакторея Безпліддя Зниження статевого потягу, диспареунія Передменструальний синдром Дисгормональні захворювання молочних залоз	Порушення статевого дозрівання у хлопчиків Еректильна дисфункція та зниження лібідо Зменшення вторинних статевих ознак Зміни у спермограмі Безпліддя Гінекомастія Зменшення м'язової маси Галакторея
2. Психоемоційні розлади	
Депресія Порушення сну та пам'яті Тривога Дратівливість Емоційна лабільність	
3. Метаболічні порушення	
Дисліпідемія Ожиріння Інсулінорезистентність Остеопороз	
КОМПРЕСІЙНИЙ СИНДРОМ (МАКРОАДЕНОМИ)	
Сильний головний біль Зорові порушення Параліч черепних нервів (нерви III, IV і VI) шляхом стиснення в кавернозному синусі Лікворея Симптоми підвищення внутрішньочерепного тиску Гіпотітаризм	

Існують дані про участь пролактину в патогенезі пухлинних процесів. Відомо, що пролактин знижує синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони, збільшує утворення андрогенів в наднирниках. Рецептори до пролактину виявлено як в молочних залозах, так і в міометрії та тканинах лейоміоми матки. Цей гормон має мітотичну активність щодо гладком'язових клітин лейоміоми матки, пригнічує апоптоз, стимулює синтез інсуліноподібного фактору росту 1 [56]. Матка є другим після гіпофіза органом за кількістю синтезованого пролактину. В жінок у перименопаузі з підвищеним рівнем пролактину захворюваність на галакторею може сягати 80% пацієнток. ГП може бути знайдена у 30% жінок із вторинною аменореєю та у 75% пацієнток із синдромом аменореї-галактореї [6].

У пацієнток зі збереженою менструальною функцією ГП призводить до недостатності лютеїнової фази, і як наслідок – до безпліддя [10, 62]. Крім того, поширеним проявом ГП є передменструальний синдром із проявами мастодинії [58, 59] та розвиток із часом морфологічних змін у молочних залозах (фіброзно-кістозна мастопатія) [71].

В жінок у постменопаузі в результаті фізіологічного зниження рівня естрогенів класичні симптоми ГП відсутні, і захворювання визначається тільки при наявності компресійного синдрому в пацієнток із макроаденомами гіпофіза [28].

Зі свого боку в результаті гіпогонадізму в чоловіків виявляється зниження статевого потягу, еректильна дисфункція, безпліддя і гінекомастія. Галакторея в чоловіків виявляється у виняткових випадках при дуже високих концентраціях пролактину [10, 31].

Індукований ГП гіпогонадізм може призвести до зниження мінеральної щільності кісткової тканини та остеопорозу в осіб обох статей, з переважною втратою хребетної трабекулярної кісткової тканини і підвищеним ризиком переломів, переважно в жінок із пролактиномами, що не лікувались [18, 32]. Тривало існуюча ГП у пацієнток молодого віку призводить до втрати мінеральної щільності кісткової тканини та порушень формування піку кісткової маси. Виявлено безпосередній корелятивний зв'язок між тривалістю аменореї і порушеннями мінеральної щільності кісток [10, 45]. Нормалізація менструального циклу не компенсує втрату піку кісткової маси, яка так і не повертається до норми [13]. Таким чином, стосовно молодих жінок необхідний обов'язковий контроль і корекція рівня пролактину для запобігання безповоротній втраті піку кісткової маси.

Якщо ГП обумовлена макроаденомою гіпофіза, в залежності від розмірів пухлини можуть виявлятися компресійні симптоми. Проявами макроаденоми є сильний біль лобової частини голови і порушення полів зору, які варіюють у широкому діапазоні від квадрантанопсії (випадіння верхніх або нижніх квадрантів поля зору) до класичної гетеронімної бітемпоральної геміанопсії (випадіння обох зовнішніх половин поля зору) [8]. При наявності великих пухлин ефект компресії інших клітин гіпофіза або стиснення гіпоталамо-гіпофізарної ніжки може викликати гіпопітуїтаризм [28]. Атипові прояви, такі як параліч черепних нервів, частіше зустрічаються при злоякісних пухлинах гіпофіза [18].

У дітей симптоматика ГП є стертою і включає затримку статевого дозрівання в обох статей, з первинною аменореєю та галактореєю в дівчаток і гінекомастією у хлопчиків. Через високу поширеність макроаденом гіпофіза в цій віковій групі пролактиноми часто супроводжуються неврологічними симптомами [28, 31].

## 6. ДІАГНОСТИКА

### 6.1. Лабораторна діагностика

Для діагностики ГП достатньо одноразового аналізу на рівень пролактину в сироватці крові ( $\geq 25$  нг/мл у жінок і  $\geq 20$  нг/мл у чоловіків) [13], за умови виключення стресу при венепункції. Якщо є сумнів щодо постановки діагнозу, пропонується повторити вимір пролактину в інший день, зробивши 2 виміри з інтервалом у 15–20 хвилин, щоб уникнути похибок, викликаних пульсуючою секрецією пролактину [28].

Аналізи в динаміці для визначення пролактину не є більш доказовими, ніж один вимір пролактину, тому використання таких тестів не рекомендується застосовувати при діагностиці ГП [13, 18]. Слід пам'ятати, що в фолікулярній фазі менструального циклу концентрація пролактину є нижчою, ніж у лютеїнової (але знаходиться в межах референтних значень) [13].

Помірне підвищення рівня пролактину або коливання його на верхній межі норми більш характерно для стрес-індукованої ГП. Тому лабораторні показники повинні оцінюватись в комплексі з клінічною картиною та даними додаткових методів дослідження: оцінка стресу, УЗД молочних залоз та/або мамографія, оцінка рівня гонадотропінів, естрадіолу та прогестерону.

Можуть мати місце дві конфліктні ситуації між клінічним і біохімічним діагнозом.

По-перше, безсимптомна ГП може бути пов'язана з наявністю високих концентрацій (макропролактинемія) димерів і полімерів пролактину (big пролактин та big-big пролактин), які мають нижчу біологічну активність. Макропролактин слід вимірювати методом осадження імунних комплексів за допомогою поліетиленгліколю. Циркулюючий пролактин представлений у вигляді мономера із молекулярною масою 23,5 кДа (основна біологічно активна форма), ковалентно зв'язаного димера big пролактину з молекулярною масою 50 кДа та полімерної форми – макропролактину або big-big пролактину. Макропролактин – ізоформа молекули пролактину з великою молекулярною масою (понад 100 кДа), з нижчою біологічною активністю. Істотне збільшення вмісту пролактину в сироватці крові за рахунок переважання макропролактину в циркулюючій крові (так званий феномен макропролактинемії) не призводить до симптомів гіперпролактинемічного гіпогонадізму, оскільки в такому випадку вміст низькомолекулярного біологічно активного пролактину залишається в фізіологічних межах. Саме тому при відсутності типових симптомів ГП можна запідозрити макропролактинемію (переважання big-big пролактину або наявність антипролактинових антитіл). Ретроспективний аналіз [13] показав, що приблизно в 40% випадків ГП має місце макропролактинемія, яка у 20% пацієнток супроводжується галактореєю, у 45% – оліго-/аменореєю; аденому

гіпофіза діагностують у 20% випадків [13]. Рекомендується вимірювання макропролактину в хворих із безсимптомною ГП, адже його можуть мати до 40% пацієнтів, однак здебільшого досліджень щодо відмінності між мономерним пролактином та макропролактином не проводять [40, 41].

У пацієнтів із ГП без клінічних проявів рекомендується виключити феномен макропролактинемії [13]. При макропролактинемії в крові переважають не мономерні біологічно активні фракції пролактину, а полімерні димери або комплекси молекули пролактину з імуноглобуліном класу G, що мають значну молекулярну масу і характеризуються відсутністю біологічних ефектів.

Також можуть спостерігатися значні розбіжності між розміром пухлини гіпофіза і концентрацією пролактину, вторинна дисоціація пов'язана з hook-ефектом – це артефакт лабораторії, який спостерігається в присутності високих концентрацій пролактину, здатних наситити антитіла при проведенні імунного аналізу, даючи помилково дуже низькі результати [35–39]. Крім того, рекомендується повторити вимір рівня пролактину після розведення 1:100 при наявності великих пухлин із легкою ГП, адже цей крок допоможе диференціювати макропролактиноми і нефункціонуючі аденоми та виключити потенційний hook-ефект [13]. Hook-ефект – це артефакт в методиці визначення рівня пролактину, при якому визначений рівень гормону може бути незначно підвищеним або навіть нормальним при дуже високих справжніх значеннях. Тому в таких ситуаціях рекомендовано вимірювати рівень пролактину в пробах із розведенням, що дає можливість отримати справжні відомості про вміст гормону [13].

У разі невідповідності великих розмірів аденоми гіпофіза і помірного підвищення рівня пролактину рекомендується послідовне розведення сироватки крові для запобігання отриманню хибних результатів [13].

Прийнято вважати, що при рівні пролактину до  $\approx 200$  нг/мл має місце фармакологічна ГП, понад 250 нг/мл – мікропролактиніома, 500 нг/мл і вище – макропролактиніома (табл. 3). Подібний розподіл є дуже умовним, оскільки мікропролактиніоми можуть призводити як до мінімального, так і до дуже значного підвищення рівня пролактину [13, 74].

### 6.2. Візуалізаційні методи

MPT з гадолінієм та з акцентом на селярній ділянці дозволяє дослідити анатомічні структури найбільш точно, а також виміряти розмір пухлини та її зв'язок із зоровою хіазмою і кавернозним синусом, тому в даний час є методом вибору для діагностичної візуалізації [36].

Нейровізуальні дослідження мають бути виконані у пацієнтів із будь-яким ступенем ГП, щоб виключити наявність патології в гіпоталамо-гіпофізарній зоні [36].

### 6.3. Підозра на фармакологічну ГП

Рекомендується повторне визначення рівня пролактину через 72 години після відміни препарату, якщо це не призведе до погіршення стану пацієнта.

Механізм ГП при застосуванні визначених лікарських засобів (див. табл. 1) полягає в їхній антидофаміновій дії. Рівень пролактину при пероральному прийомі препаратів підвищується поступово, і для його нормалізації достатньо 3-денної перерви в терапії. Незважаючи на те, що фармакологічна ГП часто протікає безсимптомно, в деяких жінок можуть спостерігатися галакторея та аменорея, у чоловіків – зниження лібідо й еректильна дисфункція.

### 6.4. Інші методи обстеження при ГП

При встановленні діагнозу ГП рекомендується виключити вторинні причини, такі як вагітність, ниркова або печінкова недостатність, гіпотиреоз та наявність параселярних пухлин [18].

У жінок репродуктивного віку з аменореєю рекомендовано обстеження на  $\beta$ -хоріонічний гонадотропін людини або УЗД для виключення вагітності.

При виявленні ГП для виключення гіпотиреозу важливим є визначення концентрацій тиреотропного гормону і вільного тироксину.

При виявленні макропролактиніоми або гормонально неактивної аденоми гіпофіза з супраселярним ростом необхідні консультації нейрохірурга, а також офтальмолога з оцінкою гостроти зору, стану зорового нерва і комп'ютерної периметрії (для оцінки полів зору).

Таблиця 3. Діагностичне значення показників пролактину (1 нг/мл = 21,2 мОд/л) [56]

Стан	Рівень, нг/мл (мОд/л)
Макропролактиніоми	> 500
Мікропролактиніоми	> 250
Вагітність	I триместр – 23,5–94,0 II триместр – 94,0–282,0 III триместр – 188,0–470,0
Гормонально неактивна макроаденома	до 200 (4000)
Фармакологічна ГП	25–200 (500–4000)
Макропролактинемія	> 25 (за відсутності симптоматики), значна кількість макропролактину (> 60%)
Стрес-індукована ГП	25–80 (500–1600)
Референтні значення пролактину в дорослих	<b>Жінки:</b> 4,79–23,3 фолікулярна фаза менструального циклу до 10,0 овуляторна фаза 8,0–12,0 лютеїнова фаза до 16,0 постменопауза до 8,0 <b>Чоловіки:</b> 4,1–18,4
Гіпопролактинемія	< 5 (136)



При тривалому анамнезі гіперпролактинемічного гіпогонадізму для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини і діагностики остеопорозу доцільно виконати рентгенівську остеоденситометрію.

## 7. ЛІКУВАННЯ

### 7.1. Медикаментозне лікування ГП

Лікування ГП ґрунтується на її першопричині. При наявності фізіологічної ГП у пацієнтів з безсимптомною ГП і макропролактинемією медикаментозне лікування не показане [13, 73, 74]. У випадках патологічної ГП терапія призначається ендокринологом або акушером-гінекологом, при наявності макропролактинемії обов'язковими є консультації окуліста і нейрохірурга, при фармакологічній ГП – психіатра та інших профільних спеціалістів за показаннями.

Поєднання ГП із гіпотиреозом у жінок має назву синдрому Ван-Віка-Росса-Геннеса [74]. Частота ГП при маніфестному гіпотиреозі становить 21–35% випадків, при субклінічному – 8–22%. На фоні призначення адекватних доз тиреоїдних гормонів (левотироксину) відзначається досягнення не тільки еутиреозу, але і нормопролактинемії, тому при підтвердженні гіпотиреозу питання про подальше лікування ГП необхідно вирішувати тільки після нормалізації рівня тиреотропного гормону [22–24]. Однак лікування тиреоїдними гормонами не завжди призводить до зниження рівня пролактину, відновлення менструальної функції та овуляції, зникнення галактореї, тому в таких пацієнток слід розглянути питання про доцільність паралельного проведення терапії агоністами дофаміну [74].

**Мета лікування ГП** – нормалізувати рівень біологічно активного пролактину для відновлення функції статевих залоз та припинення галактореї, а в разі, коли етіологічним фактором є пролактинома – зменшити масу пухлини та ефекти локальної компресії. В групі пацієнтів із безсимптомним перебігом ГП буде достатньо періодичного клінічного контролю [6, 36].

Фармацевтичні засоби, що застосовуються при лікуванні ГП і пролактином, представлені двома групами [72, 74]:

1. Похідні алкалоїдів ріжків (ерголінові агоністи дофаміну):
  - препарати 2-бromo- $\alpha$ -ергокриптину (бромокриптин – I генерація);
  - препарати 2-бromo- $\alpha$ -ергокриптину і 2-бromo- $\beta$ -ергокриптину мезилату;
  - препарати каберголіну (III генерація).
2. Похідні трициклічних бензогуанолінів (неерголінові агоністи дофаміну):
  - препарати хінаголідів (II генерація).

Лікування найчастіше включає призначення агоністів дофаміну, таких як каберголін або бромокриптин, чи призначення рослинних препаратів дофамінергічної дії, що містять стандартизовані екстракти прутняка звичайного, початкові і терапевтичні дози яких та побічні ефекти представлені в таблиці 4.

**Каберголін є препаратом першої лінії** як найбільш ефективний стосовно нормалізації рівня пролактину та зменшення розмірів пухлини гіпофіза.

Доза може бути збільшена в залежності від переносимості препарату. Концентрацію пролактину слід контролювати кожні 4 тижні в пацієнтів, які отримували бромокриптин, та кожні 8 тижнів у пацієнтів, які отримували каберголін, з титруванням препарату для досягнення мінімальної ефективної дози.

Побічні ефекти спостерігаються при прийомі всіх агоністів дофаміну, але менш поширені при використанні каберголіну та можуть бути зведені до мінімуму, якщо терапію розпочато з дуже низької дози з їжею ввечері. Бромокриптин можна призначати в розділених щоденних дозах, а каберголін – у розділених щотижневих дозах за потребою для поліпшення переносимості [10, 40]. Доза агоністів дофаміну зазвичай не перевищує 10 мг бромокриптину на добу та 3 мг каберголіну на тиждень [10].

**Зниження дози препарату або його відміна рекомендовані не раніше ніж через 2 роки безперервного лікування агоністами дофаміну за умови тривалої нормалізації рівня пролактину та значного зменшення розмірів або відсутності пухлини за даними МРТ головного мозку.**

Таблиця 4. Медикаментозне лікування ГП [10, 72, 73]

Препарат	Доза	Побічні реакції
Бромокриптин	Почати з 0,625–1,25 мг на день; стандартний діапазон терапевтичної дози: 2,5–10 мг на день	Мінімум побічних ефектів досягається шляхом поступового підвищення дози. Загальні: запаморочення, головний біль, нудота, постуральна артеріальна гіпотензія, закладеність носа, закріп. Можливі: аномалії клапанів серця. Нечасто: втома, неспокій, депресія, непереносимість алкоголю. Рідко: чутливість до холодного – вазоспазм, психоз.
Каберголін	Почати з 0,25–0,5 мг на тиждень; стандартний діапазон терапевтичної дози: 0,25–3,0 мг на тиждень	
Стандартизовані екстракти плодів <i>Vitex agnus castus</i>	Дози залежать від рівня дитерпенів у стандартизованому екстракті прутняка звичайного, а також індивідуальних особливостей пацієнта	У поодиноких випадках спостерігалися шлунково-кишкові розлади (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

Незважаючи на можливість відміни терапії при позитивній динаміці, до даного питання потрібно ставитися індивідуально. Небажано відмінити агоністи дофаміну при пролактиномах, що межують із зоровим перехрещенням або кавернозним синусом. Основні критерії для відміни медикаментозної терапії представлені в таблиці 5.

**Таблиця 5.** Основні критерії відміни медикаментозної терапії [73]

Критерії відміни
Тривалість лікування понад 2 роки
Нормалізація рівня пролактину
Відсутність аденоми за даними МРТ
Значне зменшення розмірів пухлини: більше ніж на 50% від вихідного розміру; зменшення розміру макроаденоми менше за 10 мм
Вагітність
Постменопауза
Можливість подальшого медичного спостереження

### 7.1.1. Лікування фармакологічної ГП

Фармакологічна ГП виникає внаслідок застосування інших медикаментозних засобів, що здатні підвищувати рівень пролактину (див. табл. 1).

ГП є вторинною по відношенню до дофамінергічних блокаторів, як правило, в діапазоні від 25 до 100 нг/мл, за винятком метоклопраміда та рисперідона, які можуть спричинити підвищення пролактину, можливо, навіть вище за 200 нг/мл [6, 44]. У більшості пацієнтів симптоми ГП відсутні, проте в чоловіків може спостерігатися зниження статевого потягу, а в жінок – галакторея та аменорея. До того ж, існують дані про підвищений ризик втрати кісткової маси у жінок із ГП, викликані нейрорептиками як вторинний наслідок гіпогонадізму [45].

Концентрація пролактину повільно збільшується після перорального прийому визначених медикаментів (див. табл. 1), з нормалізацією рівня приблизно через 3 дні після припинення прийому препарату [13, 46]. При відсутності симптомів у пацієнтів із підозрою на фармакологічну ГП рекомендується за можливості припинити лікування або замінити лікарський засіб на альтернативний, а пізніше провести повторне дослідження сироваткового пролактину [13]. У пацієнтів із симптомами ГП, початок якої не збігається з початком лікування, за неможливості відміни препарату рекомендується проведення МРТ головного мозку для виключення об'ємних новоутворень гіпоталамуса або гіпофіза, які можуть бути тригерами ГП [13].

Необхідно оцінити можливість заміни одного психотропного препарату на інший, що не викликає ГП, дану терапію слід завжди проводити під психіатричним контролем. Заміна препаратів не рекомендується для лікування хворих із безсимптомною фармакологічною ГП [13], але за необхідності агоністи дофаміну в поєднанні з психотропними препаратами можна використовувати з особливою обережністю в пацієнтів із клінічними проявами ГП, в яких лікування не може бути відкладено або змінено через ризик загострення психозу або іншої патології [13, 45, 47]. Деякі автори припускають можливість використання комбінованих оральних контрацептивів у жінок із вторинним гіпогонадізмом, обумовленим фармакологічною ГП [6, 13].

### 7.1.2 Лікування стрес-індукованої ГП

Помірне надпорогове підвищення рівня пролактину (див. табл. 3) під впливом перманентних стресів малої та середньої інтенсивності є стрес-індукованою ГП. Характерною ознакою цього розладу є відсутність постійного підвищення рівня пролактину в сироватці крові, також відзначаються його значні коливання протягом доби в залежності від стресових ситуацій. Основними проявами цього стану є розвиток передменструального синдрому, дисгормональних захворювань молочних залоз (мастопатія з мастодінею), клінічні ознаки недостатності лютеїнової фази, зниження рівня гонадотропінів та стан відносного естрогенового домінування. При обстеженні таких хворих після виключення аденоми гіпофіза потрібно провести комплексне гормональне обстеження для визначення рівня пролактину, естрадіолу та прогестерону, а також гонадотропінів. Крім цього, потрібно звернути увагу на частоту та рівень стресових навантажень і їхню тривалість.

При лікуванні розладів, асоційованих зі стрес-індукованою ГП, потрібно проводити терапію, спрямовану як на боротьбу зі стресом (коректування способу життя, заспокійливі та антидепресивні засоби, вітаміни групи В – піридоксин В<sub>6</sub>), так і на корекцію безпосередньо ГП. Для цього найбільш раціонально застосовувати рослинні лікарські засоби, що містять стандартизовані за вмістом циклічних дитерпенів екстракти плодів Вітекса священного (*Vitex agnus castus*). Рекомендації щодо використання екстракту *Vitex agnus castus* базуються на даних декількох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, які продемонстрували його ефективність як щодо зниження рівня пролактину [57, 58], так і нормалізації естроген-прогестеронової рівноваги та відновлення ритмічної секреції гонадотропінів [61, 63]. Відновлення гормонального фону супроводжувалось ліквідацією мастодінії [58, 59, 65, 67], поновленням овуляторного менструального циклу та зниженням рівня стресової напруги [61, 63, 64]. Вітекс священний рекомендований Комісією Е Німеччини (German Commission E)<sup>1</sup> до використання при передменструальному синдромі та мастодінії, асоційованих зі стрес-індукованою ГП.

### 7.2 Лікування пролактином

Основні цілі лікування хворих із пролактиномами включають [28, 36]:

1. Зниження секреції гормону з нормалізацією сироваткового пролактину і клінічних проявів ГП з особливим акцентом на відновлення функції статевих залоз.
2. Зменшення розміру пухлини з поліпшенням неврологічних симптомів.
3. Збереження функції гіпофіза та відновлення гормонального дефіциту.
4. Профілактика прогресування або рецидиву пухлини.

<sup>1</sup> Наукова консультативна рада Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – німецький аналог Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA), створена в 1978 р. (прим. ред.).

При мікропролактиномах основним маркерам результатів лікування відповідають клінічні симптоми ГП, а в разі макропролактином контроль за зменшенням розміру пухлини також стає важливим [28]. **Рекомендується тривале використання агоністів дофаміну для всіх пацієнтів із макроаденомами і для пацієнтів із мікропролактиномами при наявності клінічних проявів** [13, 28].

Всі агоністи дофаміну є ефективними, препарати швидко нормалізують концентрацію пролактину, відновлюють репродуктивну функцію, усувають галакторею та зменшують розмір пухлини у більшості пацієнтів, однак переважно використовуються бромокриптин і каберголін [10, 28].

Кілька досліджень продемонстрували перевагу каберголіну з погляду переносимості препарату, нормалізації концентрації пролактину, відновлення функції статевих залоз і зменшення розміру пухлини [46, 47], ймовірно тому, що каберголін має більшу спорідненість до рецепторів дофаміну. Каберголін ефективний у більшості пацієнтів, у тому числі тих, хто не реагує на попереднє лікування бромокриптином [48], у зв'язку з чим деякі автори рекомендують переважно використання каберголіну в порівнянні з іншими агоністами дофаміну [13, 28].

За даними дослідження R. Krysiak та B. Okorpien (2014), каберголін пріоритетніший за бромокриптин у пацієнок із ГП і супутньою дисліпідемією, кардіоваскулярними факторами ризику та інсулінорезистентністю. Згідно з I. Shimon та співавторами (2014), лікування каберголіном жінок із пролактиномою покращує параметри таких метаболічних порушень, як зменшення інсулінорезистентності, ліпідний профіль, ожиріння, товщина комплексу інтима-медіа незалежно від зниження рівня пролактину.

Деякі автори припускають, що в жінок із аменореєю, зумовленою мікроаденомою гіпофіза, які не мають репродуктивних планів, лікування може включати використання комбінованих оральних контрацептивів або дофамінових агоністів [13].

Встановлено, що ГП в жінок у постменопаузі значно підвищує частоту переломів хребців у порівнянні з контрольною групою.

Оскільки концентрації пролактину відповідають змінам розміру пухлини, слід щороку оцінювати рівень пролактину і проводити МРТ гіпофіза протягом перших трьох років лікування, а потім кожні 2 роки, якщо стан пацієнта стабільний [10].

Необхідна тривалість терапії агоністами дофаміну все ще залишається невизначеною. A. Coiao та колеги [49] у дослідженні за участю 200 пацієнтів з ГП, які отримували лікування каберголіном для досягнення нормалізації концентрації пролактину та зменшення розміру пухлини більш ніж на 50% при наявності пролактином, повідомляють про подальшу частоту рецидивів при відміні препарату в 24% пацієнтів із непухлинною ГП, у 31% – з мікропролактиномами, у 36% – з макропролактиномами, з вищим рівнем ремісії в тих, хто не мав ніяких видимих залишків пухлини на МРТ головного мозку на момент відміни лікування.

**Рекомендується припинення лікування агоністами дофаміну пацієнтів, які отримували терапію понад 2 роки, та з нормальною концентрацією пролактину без**

**видимих залишків пухлини на МРТ головного мозку** [13]. Медичне спостереження повинно здійснюватися з моніторингом концентрацій пролактину щоквартально протягом першого року відміни препарату, а потім – щорічно, з проведенням МРТ у разі збільшення концентрації пролактину [13].

Незважаючи на те, що відповідь на агоністи дофаміну позитивна в більшості пацієнтів, приблизно 5–10% хворих резистентні до одного з цих препаратів [8]. Резистентними до агоністів дофаміну пацієнтами з пролактиномами вважаються такі, в яких рівень пролактину не в змозі повернутися до нормального зі зменшенням розміру пухлини на 30–50% при використанні максимально переносимої дози препарату [53]. Резистентність найчастіше відзначалася у хворих чоловічої статі [73] та в пацієнтів із інвазивними аденомами в кавернозному синусі або супраселярній області [51]. Резистентність до агоністів дофаміну – складне явище, пов'язане з декількома порушеннями: зниженням афінності та кількості  $D_2$ -рецепторів, зміною співвідношення ізоформ  $D_{2S}$ -рецепторів у вигляді зниження співвідношення  $D_{2S}/D_{2L}$  нижче 1, відсутності продукції фактора росту нервів, що забезпечує аутокринну регуляцію проліферації і диференціювання лактотрофів гіпофіза [40, 56].

Деякі пацієнти можуть мати різні реакції, з нормалізацією концентрації пролактину без зменшення розміру пухлини або навпаки, а деякі можуть мати часткову стійкість до терапії та вимагати вищих доз агоністів дофаміну, які зазвичай використовуються для досягнення клінічної відповіді [6].

**У пацієнтів із клінічною симптоматикою ГП, в яких не знижується рівень пролактину та не зменшуються розміри пухлини гіпофіза при застосуванні стандартних доз агоністів дофаміну, рекомендується збільшити дозу препарату до максимально допустимої, перш ніж пропонувати оперативне втручання** [13, 30], а хворих, резистентних до бромокриптину, перевести на каберголін, адже у 80% пацієнтів в такий спосіб може бути досягнута нормалізація рівня пролактину [13].

Виконання ехокардіографії для виявлення аномалій клапанів серця доцільно в хворих, які отримують високі початкові дози агоністів дофаміну (наприклад, каберголін більше за 2 мг/тиждень) або стандартні дози при тривалості терапії понад 5 років [73].

### 7.3. Хірургічне лікування

З огляду на високий рівень успіху медикаментозного лікування тільки невелика кількість пацієнтів з пролактиномами вимагає хірургічного втручання (табл. 6). **Проведення трансфеноїдальної операції рекомендується пацієнтам із непереносимістю високих доз каберголіну та резистентністю до інших препаратів цієї групи.**

Проведення трансфеноїдальної операції переважає над трансчерепною, проте ефективність лікування залежить від досвіду нейрохірурга і від пухлинного поширення та може складати 80–90% для мікроаденом, але менше 50% для макроаденом [10].

**Таблиця 6.** Показання до проведення хірургічного втручання [73]

Показання до хірургічного лікування
Збільшення розмірів пухлини, незважаючи на оптимальну схему лікування
Апоплексія гіпофіза
Непереносимість медикаментозної терапії
Макропролактиноми, резистентні до лікування агоністами дофаміну
Мікроаденоми, резистентні до лікування агоністами дофаміну, в жінок, які планують вагітність
Компресія зорового перехрестя, що зберігається на фоні медикаментозного лікування
Пролактинома з кістозним компонентом, резистентна до лікування
Лікворея на фоні прийому агоністів дофаміну
Макроаденоми в пацієнтів із психічними захворюваннями при наявності протипоказань до призначення агоністів дофаміну

#### 7.4. Променеве лікування

Променеву терапію слід застосовувати в разі необхідності впливу на залишкову тканину пухлини при неможливості проведення радикальної операції, у випадках непереносимості або резистентності до лікування агоністами дофаміну, при агресивних пролактиномах або карциномах [13].

Нормальній концентрації пролактину можна досягнути у 1/3 пацієнтів, які пройшли курс променевої терапії, але потрібен тривалий проміжок часу, щоб досягти максимального ефекту [53].

#### 7.5. Пролактинома і вагітність

Під час вагітності може спостерігатися збільшення розмірів пролактиноми менш ніж у 3% пацієток із мікропролактиномами, але до 30% жінок із макроаденомами [13]. З іншого боку, під час вагітності відбувається фізіологічне збільшення секреції пролактину (див. табл. 3), тому немає ніякої кореляції між концентраціями пролактину і збільшенням розміру пухлини.

**Найбільш сприятливим фоном для зачаття є повна нормалізація рівня пролактину та зменшення розмірів пухлини менше за 10 мм [13].**

Крім того, препарати, що використовуються для лікування ГП, проникають через плацентарний бар'єр, тому повинні бути розглянуті потенційні несприятливі наслідки для плода [30].

**Агоністи дофаміну не схвалюються для використання під час вагітності, тож як тільки вагітність підтверджена, рекомендується припинити лікування [10, 13].**

Водночас існують повідомлення про 15 випадків використання каберголіну під час вагітності (Glezer A., Bronstein M., 2014). Всі вагітності пройшли без порушень розвитку плода, що розширило доказову базу безпеки застосування каберголіну у вагітних.

#### ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ben-Jonathan, N., LaPensee, C.R., LaPensee, E.W. "What can we learn from rodents about prolactin in humans?" *Endocr Rev* 29 (2008): 1–41.
- Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G. "Prolactin: structure, function, and regulation of secretion." *Physiol Rev* 80 (2000): 1523–1631.
- Grattan, D.R. "Behavioural significance of prolactin signalling in the central nervous system during pregnancy and lactation." *Reproduction* 123 (2002): 497–506.
- Grattan, D.R., Kokay, I.C. "Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone." *J Neuroendocrinol* 20 (2008): 752–63.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., et al. "GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations." *BMJ* 336 (2008): 924–26.

Для пацієток із макроаденомами, особливо якщо пухлина є інвазивною або розташована дуже близько до зорової хіазми, пропонується продовжити дофамінергічну терапію під час вагітності [13].

Хоча каберголін не є тератогенним й не пов'язаний зі збільшенням ускладнень під час гестації, у вагітних, в яких відбувається симптоматичне збільшення пролактиноми, пропонується застосовувати саме бромокриптин через наявність більшої кількості опублікованих досліджень щодо безпеки цього препарату [10, 30].

Не рекомендується вимірювати сироватковий рівень пролактину під час вагітності [13], в цей період проводиться динамічний клінічний моніторинг із особливим акцентом на неврологічні та нейроофтальмологічні симптоми, такі як головний біль або зміни полів зору. При наявності пролактином консультації ендокринолога та окуліста з проведенням комп'ютерної периметрії рекомендовано проводити 1 раз у кожному триместрі вагітності, а консультації нейрохірурга – за показаннями [73].

Проведення МРТ гіпофіза без гадолінію рекомендується під час вагітності тільки у хворих із клінічними ознаками росту пухлини [10, 13].

Пацієткам, які, незважаючи на лікування агоністами дофаміну, демонструють поступове зменшення полів зору, виконується трансфеноїдальна хірургічна операція [55]. Проведення трансфеноїдальної аденомектомії за відсутності відповіді на медикаментозне лікування та при прогресивному погіршенні зору доцільно у II триместрі вагітності.

Пацієткам із ГП пухлинного походження доцільно обмежити період годування груддю до 6–12 місяців, а в деяких випадках (наприклад, при швидкому прогресуванні розмірів макропролактиноми) – відмовитися від нього [73].

В деяких випадках після вагітності спостерігається спонтанна ремісія захворювання. Поновлення лікування такі пацієтки не потребують, однак подальше спостереження слід проводити впродовж щонайменше 5 років.

#### 7.6. Лікування пролактином у постменопаузі

Лікування пролактином у постменопаузі не відрізняється від ведення пацієток в інших вікових групах.

**У пацієток із мікропролактиномами можлива відміна терапії з подальшим динамічним контролем протягом 5 років.**

- Prabhakar, V.K.B., Davis, J.R.E. "Hyperprolactinaemia." *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 22 (2008): 341–53.
- Kars, M., Souverein, P.C., Herings, R.M.C., et al. "Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia." *J Clin Endocrinol Metab* 94.8 (2009): 2729–34.
- Brue, T., Delemer, B. "Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus – French Society of Endocrinology." *Ann Endocrinol (Paris)* 68 (2007): 58–64.
- Melmed, S., Kleinberg, D. "Anterior pituitary." In: *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Ed. by H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen. Philadelphia. Saunders Elsevier (2008): 185–261.



10. Klibanski, A.  
"Clinical practice. Prolactinomas." *N Engl J Med* 362 (2010): 1219–26.
11. Saeger, W., Lüdecke, D.K., Buchfelder, M., et al.  
"Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry." *Eur J Endocrinol* 156 (2007): 203–16.
12. Buurman, H., Saeger, W.  
"Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data." *Eur J Endocrinol* 154 (2006): 753–58.
13. Melmed, S., Casanueva, F.F., Hoffman, A.R., et al.; Endocrine Society.  
"Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 96.2 (2011): 273–88.
14. Fernandez, A., Karavitaki, N., Wass, J.A.H.  
"Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK)." *Clin Endocrinol (Oxf)* 72 (2010): 377–82.
15. Daly, A.F., Rixhon, M., Adam, C., et al.  
"High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium." *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006): 4769–75.
16. Vilar, L., Czepielewski, M.A., Naves, L.A., et al.  
"Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy." *Endocr Pract* 13 (2007): 396–402.
17. Bonert, V.S., Melmed, S.  
"Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma." *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2 (2006): 408–12.
18. Mancini, T., Casanueva, F.F., Giustina, A.  
"Hyperprolactinemia and prolactinomas." *Endocrinol Metab Clin North Am* 37 (2008): 67–99.
19. Holley, J.L.  
"The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease." *Adv Chronic Kidney Dis* 11 (2004): 337–41.
20. 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* 6 (1985): 245–49.
21. Pratap, B., Sundaram, V., Abraham, G., et al.  
"Cessation of galactorrhea in a chronic kidney disease patient with non-tumoral hyperprolactinemia after renal transplantation." *J Assoc Physicians India* 56 (2008): 54–55.
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* 32 (1989): 188–92.
23. Raber, W., Gessl, A., Nowotny, P., Vierhapper, H.  
"Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization." *Clin Endocrinol (Oxf)* 58 (2003): 185–91.
24. 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* 48 (1976): 697–702.
25. Bracero, N., Zacur, H.A.  
"Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia." *Obstet Gynecol Clin North Am* 28 (2001): 77–84.
26. Molitch, M.E.  
"Medication-induced hyperprolactinemia." *Mayo Clin Proc* 80 (2005): 1050–7.
27. Romeo, J.H., Dombrowski, R., Kwak, Y.S., et al.  
"Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men." *Clin Endocrinol (Oxf)* 45 (1996): 571–5.
28. Luciano, A.A., Sherman, B.M., Chapler, F.K., et al.  
"Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study." *Obstet Gynecol* 65 (1985): 506–10.
29. Sluijmer, A.V., Lappöhn, R.E.  
"Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia." *Fertil Steril* 58 (1992): 72–7.
30. Casanueva, F.F., Molitch, M.E., Schlechte, J.A., et al.  
"Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas." *Clin Endocrinol (Oxf)* 65 (2006): 265–73.
31. Bolyakov, A., Paduch, D.A.  
"Prolactin in men's health and disease." *Curr Opin Urol* 21 (2011): 527–34.
32. Vestergaard, P., Jorgensen, J.O.L., Hagen, C., et al.  
"Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas – a case-control study." *Clin Endocrinol (Oxf)* 56 (2002): 159–67.
33. Fideleff, H.L., Boquete, H.R., Sequera, A., et al.  
"Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches." *J Pediatr Endocrinol Metab* 13 (2000): 261–7.
34. Eren, E., Yapici, S., Cakir, E.D.P., et al.  
"Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases." *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 3 (2011): 65–9.
35. Karavitaki, N., Thanabalasingham, G., Shore, H.C.A., et al.  
"Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma." *Clin Endocrinol (Oxf)* 65 (2006): 524–9.
36. Moreno, B., Obiols, G., Paramo, C., Zugasti, A.  
"Guia clinica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia." *Endocrinol Nutr* 52 (2005): 9–17.
37. Chahal, J., Schlechte, J.  
"Hyperprolactinemia." *Pituitary* 11 (2008): 141–6.
38. Petakov, M.S., Damjanović, S.S., Nikolić-Durović, M.M., et al.  
"Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect." *J Endocrinol Invest* 21 (1998): 184–8.
39. Hattori, N.  
"Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia." *J Pharmacol Sci* 92 (2003): 171–7.
40. Donadio, F., Barbieri, A., Angioni, R., et al.  
"Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features." *Eur J Clin Invest* 37 (2007): 552–7.
41. Amadori, P., Dilberis, C., Marcolla, A., et al.  
"Macroprolactinemia: predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods." *J Endocrinol Invest* 26 (2003): 148–56.
42. Smith, T.P., Suliman, A.M., Fahie-Wilson, M.N., McKenna, T.J.  
"Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays." *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002): 5410–5.
43. Colao, A., Savastano, S.  
"Medical treatment of prolactinomas." *Nat Rev Endocrinol* 7 (2011): 267–78.
44. Volavka, J., Czobor, P., Cooper, T.B., et al.  
"Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol." *J Clin Psychiatry* 65 (2004): 57–61.
45. Misra, M., Papakostas, G.I., Klibanski, A.  
"Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism." *J Clin Psychiatry* 65 (2004): 1607–18.
46. Spitzer, M., Sajjad, R., Benjamin, F.  
"Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy." *Obstet Gynecol* 91 (1998): 693–5.
47. Cavallaro, R., Cocchi, F., Angelone, S.M., et al.  
"Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study." *J Clin Psychiatry* 65 (2004): 187–90.
48. Smith, S.  
"Neuroleptic-associated hyperprolactinemia. Can it be treated with bromocriptine?" *J Reprod Med* 37 (1992): 737–40.
49. Verhelst, J., Abs, R., Maiter, D., et al.  
"Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients." *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999): 2518–22.
50. Webster, J., Piscitelli, G., Polli, A., et al.  
"A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group." *N Engl J Med* 331 (1994): 904–9.
51. Colao, A., Di Sarno, A., Sarnacchiaro, F., et al.  
"Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment." *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997): 876–83.
52. Colao, A., Di Sarno, A., Cappabianca, P., et al.  
"Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia." *N Engl J Med* 349 (2003): 2023–33.
53. Gillam, M.P., Molitch, M.E., Lombardi, G., Colao, A.  
"Advances in the treatment of prolactinomas." *Endocr Rev* 27 (2006): 485–534.
54. Zada, G., Woodmansee, W.W., Ramkissoon, S., et al.  
"Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications." *Neurosurg* 114 (2011): 336–44.
55. Kars, M., Dekkers, O.M., Pereira, A.M., Romijn, J.A.  
"Update in prolactinomas." *Netherl J Med* 68 (2010): 104–12.

56. Ефименко, О.А.  
Современный взгляд на проблему гиперпролактинемии / О.А. Ефименко // Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2012. – № 1 (5). – С. 50–52.
- Yefymenko, O.A.  
“Current view on the hyperprolactinemia problem.” Health Protection of Ukraine. Gynecology. Obstetrics. Reproduction 1.5 (2012): 50–2.
57. Wuttke, W., Seidlova-Wuttke, D., Jarry, H., Artymuk, N.  
“Der Stellenwert des Mönchspfeffers (Vitex agnus-castus) in der gynäkologischen Endokrinologie.” Zeitschrift Phytotherapie 31 (2010): 294–8.
58. Wuttke, W., et al.  
“Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel.” Geburtshilfe und Frauenheilkunde 57 (1997): 569–74.
59. Halaska, M., Beles, P., Gorkow, C., et al.  
“Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a vitex Agnus castus extract: results of a placebo controlled double blind study.” The Breast 8 (1999): 175–81.
60. Prilepskaya, V.N., et al.  
“Vitex agnus castus: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome.” Maturitas 1.55 (2006): 64–74.
61. Сметник, В.П.  
Опыт применения фитопрепарата «Циклодинон» у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией / В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева // Проблемы репродукции. – 2005. – № 5. – С. 1–4.  
Smetnik, V.P., Butareva L.B.  
“Experience of phytodrug «Cyclodynon» use in patients with failure of the corpus luteum function and hyperprolactinemia.” Reproductive Problems 5 (2005): 1–4.
62. Gerhard, I., Patek, A., et al.  
“Mastodynon® bei weiblicher Sterilität (Mastodynon for female infertility). Randomisierte, plazebokontrollierte klinische Doppelblindstudie.” Forsch Komplementärmed 20 (1998): 272–8.
63. Татарчук, Т.Ф., Тутченко, Т.Н.  
Коррекция гиперпролактинемии в комплексном лечении гиперплазии эндометрия / Т.Ф. Татарчук, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 2.  
Tatarchuk, T.F., Tutchenko, T.N.  
“Correction of hyperprolactinemia in treatment of endometrial hyperplasia.” Reproductive Endocrinology 2 (2013).
64. Atmaca, M., et al.  
“Fluoxetine versus Vitex Agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder.” Human Psychopharmacology Clin Exp 18 (2003): 191–5.
65. Jarry, H., et al.  
“Agnus castus als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynon®.” N Zschr Phytotherapie 12 (1991): 77–82.
66. Kubista, E., Müller, G., et al.  
“Behandlung der Mastopathie mit zyklischer Mastodynie: Klinische Ergebnisse und Hormonprofile (Treatment of mastopathy with cyclic mastodynia: clinical results and hormone profiles).” Gynäk Rdsch 26 (1986): 65–79.
67. Liebl A.  
“Behandlung des prämenstruellen Syndroms – Agnus-castus-haltiges Kombinationsarzneimittel im Test.” TW Gynäkologie 5 (1992): 147–54.
68. Бурдина, Л.М.  
Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (Vitex agnus castus) в гинекологической практике / Л.М. Бурдина // Проблемы репродукции. – 2009. – № 4.  
Burdina, L.M.  
“Therapeutic possibilities of Chaste Tree extracts (Vitex agnus castus) in gynecological practice.” Reproduction Problems 4 (2009).
69. Молочные железы и гинекологические болезни / Под ред. В. Е. Радзинского. – М.: StatusPraesens. – 2012.  
Breast cancer and gynecological diseases. Ed. by V.E. Radzinsky. Moscow. StatusPraesens (2012).
70. Kilicdag, E.B., Tarim, E., Bagis, T., et al.  
“Fructus agni and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia.” International Journal of Gynecology and Obstetrics 85 (2004): 292–3.
71. Carmichael, R.  
“Can Vitex agnus castus be used for the treatment of mastalgia? What is the current evidence?” Evid Based Complement Alternat Med 5.3 (2008): 247–50.  
DOI: 10.1093/ecam/nem074
72. Дубоссарская, З.М., Дубоссарская, Ю.А.  
Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): учеб.-метод. пособие. – Днепрпетровск: Лира ЛТД. – 2008. – С. 200–209.  
Dubossarskaya, Z.M., Dubossarskaya, Y.A.  
Reproductive endocrinology (prenatal, obstetrical and gynecological aspects): manual. Dnipropetrovsk. Lira LTD (2008): 200–209.
73. Мельниченко, Г.А.  
Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии / Г.А. Мельниченко, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, № 6. – С. 19–26.  
Melnichenko, G.A., Dzeranova, L.K., Pigarova, E.A., et al.  
“Federal guidelines for the clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment methods of hyperprolactinemia.” Endocrinology Problems 59.6 (2013): 19–26.
74. Татарчук, Т.Ф.  
Гиперпролактинемия – симптом, синдром, диагноз / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // Здоров'я України. – 2013. – № 1. – С. 47–49.  
Tatarchuk, T.F., Yefymenko, O.A.  
“Hyperprolactinemia as a symptom, syndrome, diagnosis.” Health of Ukraine 1 (2013): 47–9.
75. Lennartsson, A.-K., et al.  
“Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women.” Psychoneuroendocrinology 36.10 (2011): 1530–9.

## Інші автори:

**О.О. Колеснік**, д. мед. н., професор, директор Національного інституту раку МОЗ України

**І.І. Смоланка**, д. мед. н., професор, зав. науково-дослідним відділенням пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст із онкохірургії МОЗ України

**О.В. Грищенко**, д. мед. н., професор, зав. кафедрою перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти

**О.В. Булаченко**, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства та гінекології № 2 Вінницького медичного університету ім. М.І. Пирогова

**Ю.О. Дубоссарська**, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**З.М. Дубоссарська**, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**О.С. Чабан**, д. мед. н., професор, зав. відділом психіатрії та психосоматичної медицини Українського НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології

**О.В. Бурака**, д. мед. н., ст. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

**М.О. Гук**, д. мед. н., лікар-нейрохірург відділення трансфеноїдальної хірургії аденоми гіпофіза ДУ «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова НАМН України»

**В.Л. Орленко**, к. мед. н., ст. наук. співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**О.О. Єфименко**, к. мед. н., ст. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Від редакції.

**ВІ!**

У статті «Національний консенсус щодо ведення пацієнок у клімактерії», надрукованій у № 1 (27) від 2016 р., на с. 21 у підрозділі 10.3 «Препарати негормональної дії» було допущено помилку.

Третє речення першого абзацу підрозділу «Представниками цієї групи є тамоксифен і ралоксифен, а також деякі рослини – цимицифуга (Cimicifuga racemosa), екстракт прутняка звичайного BNO 1055» слід читати наступним чином: «Представниками цієї групи є тамоксифен і ралоксифен, а також деякі рослини: **спеціальний екстракт цимицифуги рацемози (Cimicifuga racemosa) BNO 1055.**»

## НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНСЕНСУС ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ (2016)

Робоча група:

**М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кор. НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Ю.Г. Антипкін**, д. мед. н., академік НАМН України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», президент Асоціації педіатрів України  
**В.В. Камінський**, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, зав. кафедрою акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст із акушерства та гінекології МОЗ України, виконавчий директор Асоціації акушерів-гінекологів України  
**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», головний позаштатний спеціаліст із дитячої гінекології МОЗ України  
**та інші**

Гіперпролактинемія – стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові. Гіперпролактинемія може бути фізіологічною, патологічною та фармакологічною. Патологічні причини включають в себе специфічні стани передньої долі гіпофіза, порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи і системні розлади. При встановленні діагнозу гіперпролактинемії рекомендується виключити вторинні причини: вагітність, ниркова або печінкова недостатність, гіпотиреоз, наявність параселлярних пухлин.

Для діагностики достатньо одноразового аналізу на рівень пролактину в сироватці крові ( $\geq 25$  нг/мл у жінок і  $\geq 20$  нг/мл у чоловіків). Лабораторні показники повинні оцінюватись в комплексі з клінічною картиною та даними додаткових методів дослідження: оцінка стресу, УЗД молочних залоз та/або мамографія, оцінка рівня гонадотропнів, естрадіолу та прогестерону. У пацієнтів із гіперпролактинемією без клінічних проявів рекомендується виключити феномен макропролактинемії. При рівні пролактину до  $\approx 200$  нг/мл має місце фармакологічна гіперпролактинемія, понад 250 нг/мл – мікропролактинема, 500 нг/мл і вище – макропролактинема. Нейровізуальні дослідження мають бути виконані стосовно пацієнтів із будь-яким ступенем гіперпролактинемії для виключення патології гіпоталамо-гіпофізарної зони.

Мета лікування гіперпролактинемії – нормалізувати рівень біологічно активного пролактину для відновлення функції статевих залоз та припинення галактореї, а якщо етіологічним фактором є пролактинома – зменшити масу пухлини та ефекти локальної компресії. Лікування найчастіше включає призначення агоністів дофаміну, таких як каберголін або бромокриптин, чи призначення рослинних препаратів дофамінергічної дії, які містять стандартизовані екстракти прутняка звичайного. Каберголін є препаратом першої лінії як найбільш ефективний стосовно нормалізації рівня пролактину та зменшення розмірів пухлини гіпофіза.

Хірургічне лікування (проведення трансфеноїдальної операції) рекомендується пацієнтам із непереносимістю високих доз каберголіну та резистентністю до інших препаратів цієї групи. Променеву терапію слід застосовувати в разі неможливості проведення радикальної операції, у випадках непереносимості або резистентності до агоністів дофаміну, при агресивних пролактиномах або карциномах.

**Ключові слова:** національний консенсус, гіперпролактинемія, пролактин, пухлини гіпофіза, агоністи дофаміну.

## НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНСЕНСУС ПО ВЕДЕННЮ ПАЦІЄНТОВ С ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ (2016)

Робоча група:

**М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-корр. НАН України, директор ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Ю.Г. Антипкін**, д. мед. н., академік НАМН України, директор ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», президент Асоціації педіатрів України  
**В.В. Камінський**, д. мед. н., професор, член-корр. НАМН України, зав. кафедрою акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст по акушерству та гінекології МЗ України, виконавчий директор Асоціації акушерів-гінекологів України  
**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., професор, член-корр. НАМН України, зам. директора по науковій роботі, зав. відділенням ендокринної гінекології ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», головний позаштатний спеціаліст по дитячій гінекології МЗ України  
**и другие**

Гіперпролактинемія – устойчивое повышение уровня пролактина в сыворотке крови. Гіперпролактинемія может быть физиологической, патологической и фармакологической. Патологические причины включают в себя специфические состояния передней доли гипофиза, нарушения гипоталамо-гипофизарной системы и системные расстройства. При установлении диагноза гиперпролактинемии рекомендуется исключить вторичные причины: беременность, почечная или печеночная недостаточность, гипотиреоз, наличие параселлярных опухолей.

Для диагностики достаточно однократного анализа на уровень пролактина в сыворотке крови ( $\geq 25$  нг/мл у женщин и  $\geq 20$  нг/мл у мужчин). Лабораторные показатели должны оцениваться в комплексе с клинической картиной и данными дополнительных методов исследования: оценка стресса, УЗИ молочных желез и/или маммография, оценка уровня гонадотропинов, эстрадиола и прогестерона. У пациентов с гиперпролактинемией без клинических проявлений рекомендуется исключить феномен макропролактинемии. При уровне пролактина в  $\approx 200$  нг/мл имеет место фармакологическая гиперпролактинемия, более 250 нг/мл – микропролактинема, 500 нг/мл и выше – макропролактинема. Нейровизуальное исследование должно быть выполнено в отношении пациентов с любой степенью гиперпролактинемии для исключения патологии гипоталамо-гипофизарной зоны.

Цель лечения гиперпролактинемии – нормализовать уровень биологически активного пролактина для восстановления функции половых желез и прекращения галактореи, а если этиологическим фактором является пролактинома – уменьшить массу опухоли и эффекты локальной компрессии. Лечение чаще всего включает назначение агонистов дофамина, таких как каберголин или бромокриптин, или применение растительных препаратов дофаминергического действия, содержащих стандартизированные экстракты прутняка обыкновенного. Каберголин является препаратом первой линии как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли гипофиза.

Хирургическое лечение (проведение трансфеноидальной операции) рекомендуется пациентам с непереносимостью высоких доз каберголина и резистентностью к другим препаратам этой группы. Лучевую терапию следует применять в случае невозможности проведения радикальной операции, при непереносимости или резистентности к агонистам дофамина, агрессивных пролактиномах или карциномах.

**Ключевые слова:** национальный консенсус, гиперпролактинемия, пролактин, опухоли гипофиза, агонисты дофамина.

## NATIONAL CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HYPERPROLACTINEMIA (2016)

Working group:

**M.D. Tronko**, MD, professor, academician of the NAMS of Ukraine, corresponding member of the NAMS of Ukraine, director of the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine  
**Y.G. Antypkin**, MD, academician of the NAMS of Ukraine, Director of the SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", president of the Association of Pediatricians of Ukraine  
**V.V. Kaminskyi**, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, head of the Obstetrics, Gynecology and Reproductology Department of the National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, chief specialist in Obstetrics and Gynecology at the Ministry of Health of Ukraine, executive director of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine  
**T.F. Tatarchuk**, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, chief of the Endocrine Gynecology Department, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", chief specialist in Pediatric Gynecology at the Ministry of Health of Ukraine  
**and other**

Hyperprolactinemia is a steady rise prolactin in serum. Hyperprolactinemia can be physiological, pathological and pharmacological. Pathologic causes include the specific state of the anterior hypophyseal lobe, disorders of the hypothalamic-pituitary system and systemic disorders. If there is a diagnosis of hyperprolactinemia it is recommended to exclude its secondary causes: pregnancy, kidney or liver failure, hypothyroidism, parasellar tumors.

For diagnosis a single evaluation prolactin serum levels ( $\geq 25$  ng/ml in females and  $\geq 20$  ng/ml in males) is enough. Laboratory tests should be evaluated in conjunction with clinical data and additional methods: evaluation of stress, breast ultrasound and/or mammography, assessment of the gonadotropins, estradiol and progesterone levels. In patients with hyperprolactinemia without clinical manifestations it should be macroprolactinemia excluded. There is pharmacological hyperprolactinemia if prolactin level  $\approx 200$  ng/ml, microprolactinoma if 250 ng/ml, macroprolactinoma if 500 ng/ml and above. Neuroimaging study should be performed in patients with any degree of hyperprolactinemia to exclude hypothalamic-pituitary area pathology.

Treatment goal is normalize the prolactin level, to restore gonadal function and galactorrhea termination and, in the case of prolactinoma to reduce the tumor mass and local compression effects. Treatment often includes administration of dopamine agonists such as bromocriptine or cabergoline, or the use of herbal medicines with dopaminergic action, containing standardized extracts of *Vitex agnus castus*. Cabergoline is the drug of first line as the most effective against the normalization of prolactin levels and reduce the size of the pituitary tumor.

Surgical treatment (transphenoidal surgery) is recommended for patients with intolerance to high doses of cabergoline and resistance to other drugs in this group. Radiation therapy should be used when radical surgery is impossible, in cases of intolerance or resistance to dopamine agonists, while aggressive prolactinoma or carcinomas.

**Keywords:** national consensus, hyperprolactinemia, prolactin, pituitary tumors, dopamine agonists.