

Гіперпролактинемія

як побічна дія лікарських засобів

Гіперпролактинемія — досить частий нейроендокринний розлад, однією з причин якого може бути застосування деяких ЛЗ. У той же час рецептори до пролактину є в багатьох органах і тканинах, а тому різкі та, головне, тривалі коливання його рівня можуть мати різні клінічні прояви в осіб обох статей. Тож сьогодні поговоримо про засоби, які можуть спричиняти це побічне явище



Фармакологічна гіперпролактинемія (ГПр) — це стан, при якому підвищення рівня гормону пролактину (Пр) в крові виникає як небажаний наслідок застосування ліків. Велика увага лікарів різних спеціальностей до ГПр обумовлена також тим, що 25–40% усіх випадків жіночого і до 30% — чоловічого безпліддя пов'язують з гіперпродукцією Пр, тому тривала або хронічна його гіперсекреція є небажаною.

З ІСТОРІЇ ВІДКРИТТЯ ПР

Історична справедливість вимагає зазначити той факт, що клінічні прояви ГПр були відомі більш ніж 160 років назад у вигляді синдрому персистувальної лактації і аменореї з атрофією внутрішніх статевих органів, які вперше були описані J. Chiari в 1855 р і детально вивчені R. Frommel у 1882 р. Але сам гормон Пр вперше виділили White et al. у 1937 р. з гіпофіза овець. Людський гормон Пр був ідентифікований тільки у 1970 р., а в 1977 р. визначена послідовність 199 амінокислот в його молекулі.

ТРОХИ ФІЗІОЛОГІЇ

Пр справляє більше 80 різних біологічних ефектів і виконує більш як 300 біологічних функцій. Він характеризується більшою кількістю дій, ніж усі гіпофізарні гормони в сукупності. Особливо слід відзначити вплив Пр на молочну залозу — це стимуляція секреторних процесів у протоках і альвеолах, посилення васкуляризації, затримка рідини в її сполучній тканині, збільшення кількості естрогенових рецепторів. У період лактації під дією Пр збільшується виробництво молочних білків, лактози і ліпідів.

Здатність виробляти Пр мають не тільки клітини передньої доли гіпофіза (пролактотрофи), але й нейрони головного мозку, тимоцити вилочкової залози, лімфоцити селезінки, лімфоїдні клітини кісткового мозку, трофобласти шкіри, епітелій слізних і потових залоз, лімфатичних вузлів, міометрії тощо. Це дозволяє виявляти Пр у

Донедавна вважалося, що Пр синтезується виключно в гіпофізі, поки у 1991 р. Nagy і Berczi не виявили, що у тварин з видаленим гіпофізом рівень Пр був усього на 10–20% нижчим порівняно з таким в контрольній групі

різних біологічних рідинах організму: спинномозковій, фолікулярній і амніотичній рідині, в сироватці крові, сльозах, молоці, сечі тощо.

Фізіологічна ГПр не пов'язана із захворюваннями. Рівень Пр може підвищуватись під час глибокого сну, сильного фізичного навантаження, статевого акта, в період вагітності, годування груддю, при стресі тощо.

Базальні рівні Пр у сироватці крові у дорослих становлять в середньому 12 нг/мл (240 мОд/л) у жінок і 7 нг/мл (140 мОд/л) у чоловіків. Більшість лабораторій позначають верхній рівень Пр в нормі в межах 20–27 нг/мл (400–540 мОд/л).

Щоб правильно визначити наявність ГПр, слід провести декілька визначень рівня Пр у сироватці крові. Для цього тричі проводять забір крові вранці в різні дні або отримують три зразки через постійний катетер із 20-хвилинними інтервалами. Забір крові рекомендовано проводити о 9–11-й годині, оскільки у більш ранні години може зберігатися обумовлений сном підвищений рівень гормону. У жінок під час менструації визначити рівень Пр необхідно в першій фазі менструального циклу.

Зазвичай ЛЗ спричиняють помірну (за рівнем Пр) ГПр (близько 28–85 нг/мл або 550–1700 мОд/л).

ФАРМАКОЛОГІЧНА ГПр

Оскільки дофамін знижує секрецію Пр, то всі ЛЗ, які зменшують центральну дофамінергічну нейропередачу, блокуючи дофамінові

рецептори (наприклад, нейролептики) або вичерпуючи центральні катехоламінові запаси (наприклад, резерпін), або впливаючи на зниження синтезу дофаміну (наприклад, метилдопа, інгібітори декарбоксілази), також зумовлюють ГПр. Найважливіші групи ЛЗ, які здатні спричинити ГПр, наведено в таблиці.

Таблиця. Препарати, що спричиняють фармакологічну ГПр

Фармакологічна група	Препарат
Нейролептики	Похідні фенотіазину (<i>тизерцин, неулептил, мажептил, соннапакс, аміназин, трифтазин</i>), бутирофенону (<i>дроперидол, галоперидол</i>), тіоксантену (<i>хлорпротиксен, флюанксол, клопиксол</i>), бензамідів (<i>сульпірид, амисульпірид</i>), дифенілбутилпіперидину (<i>пімозид</i>)
Протиблювотні засоби	Домперидон, метоклопрамід
Антиадренергічні (засоби, які вичерпують запаси катехоламінів)	Резерпін та препарати на його основі (екстракт раувольфії, кристепін тощо)
Інгібітори синтезу дофаміну	Метилдопа, карбидопа, леводопа, бенсеразид
Наркотичні анальгетики та засоби, які гальмують метаболізм дофаміну і його секрецію	Опіати (морфін, героїн), кокаїн
Трициклічні антидепресанти, інгібітори моноаміноксидази, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	Амитриптилін, анафраніл, доксерін, іміпрамін, моклобемід, флуоксетин, пароксетин
Естрогени	Гормональні контрацептиви
Стимулятори серотонінової системи	Амфетаміни, галюциногени
Антагоністи кальцію	Верапаміл
Антагоністи гістамінових H ₂ -рецепторів	Циметидин, ранітидин, фамотидин

Деякі з цих ЛЗ (наприклад, метоклопрамід) навіть використовують для проведення диференціальної діагностики пухлин гіпофіза. Так, у нормі після внутрішньовенного введення метоклопраміду відзначається підвищення рівня Пр через 1–2 год у 7–10 разів. За наявності пухлин гіпофіза рівень Пр не змінюється. При ГПр непухлинного генезу реакція послаблена — спостерігається лише незначне підвищення рівня Пр.

НЕЙРОЛЕПТИЧНА ГПр

Прийом нейролептиків (антипсихотиків) найчастіше є причиною фармакологічної ГПр. Це досить поширений побічний ефект антипсихотичних препаратів. Природа даного синдрому пов'язана з блокадою D₂-рецепторів у тубероінфундибулярній зоні ЦНС і, як наслідок, зниженням синтезу дофаміну в гіпоталамусі. В результаті цих процесів відбувається підвищена секреція Пр в лактофорах гіпофіза. Таке побічне явище називають ще **синдромом нейролептичної гіперпролактинемії (СНГПр)**.

Згідно з даними літератури частота виникнення СНГПр у разі призначення нейролептиків відрізняється в гендерному та віковому аспекті і коливається від 4 до 95% (у жінок репродуктивного віку — 42–95%, у чоловіків — 42–45%). Таке коливання статистичної оцінки даного синдрому вчені пояснюють декількома чинниками: труднощами діагностики безсимптомних форм СНГПр, небажанням пацієнтів повідомляти про симптоми, яким вони не надають значення або які їх бентежать (сексуальні розлади), і низька поінформованість лікарів щодо різних аспектів СНГПр.



Практично всі антипсихотики здатні спричинити ГПр

Вважається, що практично всі антипсихотики здатні спричинити ГПр, але частіше за все її зумовлюють типові антипсихотики першого покоління (аміназин, трифтазин, галоперидол, клопиксол тощо), а також представники групи атипичних антипсихотиків (амисульприд, рисперидон, паліперидон і зотепін). Під час прийому рисперидону, амисульприду і сульпіриду рівень Пр може в десятки разів перевищувати показники в нормі. Фенотіазини призводять до підвищення рівня Пр у чоловіків у середньому в 3,2 разу, у жінок — в 3,8 разу порівняно з вихідним рівнем, а при терапії тіоридазином (сонапаксом) спостерігається зміна рівня Пр аж до 5-кратного підвищення. Отже, пацієнти з психотичними порушеннями та з граничними розладами, які приймають антипсихотичні ЛЗ, найчастіше зазнають хронічного впливу високих рівнів Пр.

ЕСТРОГЕНИ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА ГПр

Естрогени залежно від дози посилюють як синтез, так і секрецію Пр. Вплив естрогенів на рівень Пр обумовлений як прямою стимулювальною дією на лактотрофи (клітини, які синтезують і секретують цей гормон), так і здатністю естрогенів знижувати рівень дофаміну і завдяки цьому опосередковано впливати на секрецію Пр. Таким пацієнтам протипоказані естрогенвмісні КОК і внутрішньоматкові спіралі.

ЧИМ ЗАГРОЖУЄ ГПр?

Фармакологічна ГПр у пацієнок репродуктивного віку досить швидко призводить до галактореї, збільшення молочних залоз і мастодинії, а також спричиняє різні зміни менструального циклу (гіпо- або гіперменорею, опсоменорею, олігоменорею, аменорею) і зниження сексуальної активності. Досить часто і рано можуть виникнути метаболічні порушення — збільшення маси тіла, зміна харчової поведінки аж до розвитку ожиріння та цукрового діабету і остеопорозу. Центральні прояви ГПр включають головний біль, запаморочення, нейропсихічні реакції (емоційна лабільність, депресія, дратівливість), зниження лібідо, підвищення рівня артеріального тиску, важкий перебіг клімаксу.

У дівчаток-підлітків ГПр може призводити до затримки статевого дозрівання і ожиріння. У чоловіків ГПр спричиняє збільшення молочних залоз, галакторею, зниження лібідо та безпліддя.

Для лікування ГПр сьогодні використовують препарати трьох поколінь — бромокриптин, каберголін (Достинекс) і хінаголід (Норпролак), які здатні знижувати продукцію Пр.

Руслан Редькін, канд. фарм. наук, Нінель Орловецька, канд. фарм. наук, Оксана Данькевич, канд. фарм. наук