

## ХИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЈА: ДИЈАГНОЗА И ПРИНЦИПИ ЛЕЧЕЊА

Виолета Младеновић<sup>1</sup>, Јелена Петровић<sup>1</sup>, Драгана Бубања<sup>1</sup>, Ивана Ђокић<sup>1</sup>, Светлана Ђукић<sup>2</sup>,  
Мирјана Веселиновић<sup>2</sup>, Марија Анђелковић<sup>3</sup>, Срђан Стефановић<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Центар за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Интерна клиника, Клинички центар „Крагујевац“,  
Крагујевац

<sup>2</sup>Интерна клиника, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац

<sup>3</sup>Одељење лабораторијске дијагностике, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац

<sup>4</sup>Одсек фармације, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац

## HYPERPROLACTINEMIA: DIAGNOSIS AND TREATMENT PRINCIPLES

Violeta Mladenovic<sup>1</sup>, Jelena Petrovic<sup>1</sup>, Dragana Bujanja<sup>1</sup>, Ivana Djokic<sup>1</sup>, Svetlana Djukic<sup>2</sup>, Mirjana Veselinovic<sup>2</sup>,  
Marija Anjdelkovic<sup>3</sup>, Srdjan Stefanovic<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinic for Internal Medicine, Clinical Center  
“Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup>Clinic for Internal Medicine, Clinical Center “Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

<sup>3</sup>Department of Laboratory Diagnostics, Clinical Center “Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

<sup>4</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

### САЖЕТАК

Пролактин је (ПРЛ) пептидни хормон, који се састоји од 198 аминокиселина и синтетиче се у лакотропима који чине око 20% ћелија хипофизе. Секрецију ПРЛ код човека знатно повећавају физички и психолошки стрес, температура, повећање физичке активности, општа анестезија, акутни инфаркт миокарда и оброк. Главни инхибиторни фактор секреције ПРЛ је допамин. Пролактиноми су бенигни тумори лакотропних ћелија предњег режња хипофизе чија етиологија није јасна. Аменореја, галактореја и инфертилитет су главни показатељи хиперпролактинемije код жена, а код мушкараца су то смањење либида и губитак вида. Допамински агонисти смањују туморску масу код већине пацијената и користе се као терапија првог избора. Треба започети са малим дозама са постепеним повећавањем, како би се смањили нежељени ефекти: ортостатска хипотензија, мучнина и повраћање. Препорука је да се пацијентима који се лече периодично одређује ПРЛ од првог месеца по увођењу терапије до нормализације ПРЛ и опоравка хипогонадизма, да се МР понови за годину дана, и испита видно поље код макроаденома. Препорука је да жене које су на терапији Д агонистима обуставе терапију чим сазнају да су трудне. Циљеви терапије у лечењу хиперпролактинемije јесу нормализација концентрације ПРЛ, смањење галактореје и симптома хипогонадизма, као и редукција величине тумора. За већину пацијената је фармаколошка терапија допаминским агонистима прва линија лечења којом се снижава ниво ПРЛ, смањује туморска маса и умањују симптоми.

**Кључне речи:** хиперпролактинемија; дијагноза; лечење.

### УВОД

Хипофиза је жлезда смештена у турском седлу сфеноидне кости на бази лобање. Предњи режањ хипофизе – аденохипофиза је жлездани део, а задњи

### ABSTRACT

Prolactin (PRL) is a peptide hormone that consists of 198 aminoacids and synthesizes in lactotrophs which present about 20 % of cells in hypophysis. The levels of prolactin can be increased due to physical and psychological stress, temperature, increased physical activity, general anesthesia, acute coronary syndrome and meals. The secretion of prolactin is under tonic inhibitory control by hypothalamic dopamine. Prolactinomas are benign pituitary tumors of lactotrophs in adenohypophysis, with unknown etiology. Clinical symptoms and signs of hyperprolactinemia in women include amenorrhea, infertility, and galactorrhea, and decreased libido and visual impairment in men. Dopamine agonists decrease tumor mass in the majority of patients and are used as the primary therapy. The therapy should be initiated at a low dose, which should be increased slowly to minimize side effects, such as gastrointestinal symptoms and orthostatic hypotension. Pituitary function should be tested in patients with micro and macroadenomas until normalizing PRL level and recovering hypogonadism. Repeat MR of hypophysis and visual field testing are mandatory when tumors are adjacent to the optic chiasm. Dopamine agonists are not approved for use during pregnancy and should be discontinued once pregnancy occurs. A normal serum prolactin level is the goal in treating hyperprolactinemia, decreasing galactorrhea and symptoms of hypogonadism, as well as reduction of tumor mass. Dopamine agonists are recommended for first-line therapy and typically decrease both prolactin levels and tumor mass, thereby relieving symptoms.

**Key words:** hyperprolactinemia; diagnosis; therapeutics.

део хипофизе – неурохилофизу чине нервни завршеци ћелија које се налазе у хипоталамусу. У аденохипофизи се налази пет различитих типова ћелија које секретују различите хормоне: лакотропне (пролактин), соматотропне (хормон раста – ХР), гонадотропне (лутеинизирајући – ЛХ и

фоликустимулирајући хормон – ФСХ), тиреотропне (тиреотропни хормон – ТРХ) и кортикотропне (аденокортикотропни хормон – АЦТХ). Најважнији хормони неуроhipофизе су окситоцин и вазопресин који су депоновани у гранулама нервних завршетака (1).

Пролактин је (ПРЛ) пептидни хормон који се састоји од 198 аминокиселина и делимично је хомолог са ХР и хуманим плаценталним лактогеном. Синтетише се у лактотропима који чине око 20% ћелија хипофизе. Значајна хиперплазија лактотропа настаје током последња два триместра трудноће и првих месеци лактације. Секреција ПРЛ је пулзатилна, са највећим секреторним пиковима током спавања (2). Максималан серумски ниво ПРЛ настаје између четири и шест часова, док полуживот циркулишућег ПРЛ износи око 50 минута. Секрецију ПРЛ код човека знатно повећавају физички и психолошки стрес, температура, повећање физичке активности, сексуални однос, општа анестезија, акутни инфаркт миокарда и оброк. Током трудноће ниво ПРЛ расте око 10 пута, и нагло пада у току две недеље после порођаја. Ако почне дојење, базални ниво ПРЛ остаје повишен. Дојење рефлексно изазива пораст нивоа ПРЛ који траје 30–45 минута, а између подоја ниво ПРЛ постаје нормалан. ТРХ и вазоинтестинални пептид индукују ослобађање ПРЛ, док гликокортикоиди и тиреоидни хормони супримују секрецију ПРЛ (3). ПРЛ делује на индукцију и одржавање лактације, смањење репродуктивне функције и супресију сексуалне активности. Под утицајем ПРЛ се повећава апсорпција калцијума из дигестивног тракта, мобилише калцијум из костију, смањује минерална густина костију, повећава ниво жучних киселина и индукује раст бета ћелија панкреаса. Централно, ПРЛ делује на мождане центре укључене у родитељско понашање, регулацију апетита и аналгезију (1, 3).

Главни инхибиторни фактор секреције ПРЛ је допамин (Д), који се синтетише у туберо-инфудибуларним неуронима хипоталамуса, секретује у портну циркулацију којом стиже до лактотропних ћелија хипофизе и делује преко Д<sub>2</sub> рецептора на лактотропној ћелији. Свака немогућност допремања Д до лактотропних ћелија, тзв. функционални пресек сталка хипофизе, као и сваки лек који блокира Д рецепторе (антагонисти допамина) доводе до повећања секреције ПРЛ (1, 4).

Фактори који утичу на синтезу и секрецију ПРЛ укључују: естроген, ТРХ, епидермални фактор раста и антагонисте Д рецептора. Хиперпролактинија изазвана лактотропним аденомом (пролактином) обухвата око 40% свих хипофизних тумора. Може се развити и услед фармаколошког или патолошког нарушавања хипоталамусно-хипофизног допаминергичког пута, а некада је идиопатска (5).

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Хиперпролактинија је чест ендокрини поремећај, и постоји код око 15–20% жена са менструалним поремећајима, 43–87% жена са аменорејом и галакторејом и 30–40% инфертилних жена (2). Преваленца клинички апаратних пролактинома је од 6–10 до 50/100.000. Преваленца хиперпролактиније је око 20/100.000 мушкараца и 90/100.000 жена. Код жена од 25 до 34 године, инциденца хиперпролактиније је 24/100.000 годишње (4, 7). Вредност ПРЛ изнад референтне вредности (биохемијска хиперпролактинија) налази се код око 10% опште популације (8).

## ЕТИОЛОГИЈА

Хиперпролактинија није дијагноза, већ само означава повишену вредност ПРЛ у крви, тако да се интерпретација резултата мора обавити у склопу клиничких знакова који се јављају код жена и мушкараца са повишеним нивоом ПРЛ (1). Сама по себи, хиперпролактинија је бенигна по току и прогнози. Трајно повећање нивоа серумског ПРЛ уз одсуство трудноће и лактације означава се као патолошка хиперпролактинија. Хиперпролактинија је најчешћи синдром хиперсекреције хипофизних хормона код оба пола. ПРЛ-секретујући аденоми хипофизе (пролактиноми) најчешћи су узроци повећања нивоа ПРЛ. Мање изражено повећање нивоа ПРЛ може бити узроковано лековима (метилдопа, верапамил, естрогени, антиадрогени, фенотиазини, бутирофенони, метоклопрамид, сулпирид, тиоксантини, резерпин и опијати), пресеком хипофизне петељке, хипотиреоидизмом или бубрежном инсуфицијенцијом (ХБИ) (6). Трудноћа и лактација су најважнији физиолошки разлози хиперпролактиније. Висок ниво ПРЛ током спавања враћа се на нормалу у будном стању. Лезије хипоталамусно-хипофизне регије које онемогућавају хипоталамусну синтезу Д прекидају његов доток путем порталних крвних судова. Плурихормонални аденоми могу и сами да секретују ПРЛ. Клинички нефункционални хипофизни тумори често притискају хипофизну петељку и узрокују хиперпролактинију (3).

Пролактиноми су бенигни тумори лактотропних ћелија предњег режња хипофизе чија етиологија није јасна. Примарна лезија је вероватно у хипофизи, али и хипоталамусни фактори доприносе њиховом настанку (дефицит Д). Деле се на микропролактиноме (мање од 1 цм) и макропролактиноме (већи од 1 цм). Однос заступљености микроаденома код жена у односу на мушкарце износи 20 : 1, док је тај однос код макроаденома 1 : 1. Туморска величина директно

корелира са концентрацијом ПРЛ. Код око 5% пацијената микроаденом прогредира током времена до макроаденома. Хиперпролактинемија пролази спонтано у око 30% микроаденома (3).

Микропролактиноми доводе до клиничке слике хипогонадизма код мушкараца и жена, док велики тумори због компресивног ефекта туморске масе, поред главобоље доводе и до поремећаја вида и мањка других хормона предњег режња хипофизе (хипопитуитаризам). Тумори који расту из лактотропа чине око половине свих функционалних тумора хипофизе. Такође се виђају и мешани тумори који секретују комбинације хормона раста и ПРЛ, АЦТХ и ПРЛ, ретко ТСХ и ПРЛ, и обично се дијагностикују имунохистохемијски, јер нема јасних клиничких манифестација хиперсекреције другог хормона (1).

Код пацијената код којих је ово стање изазвано употребом лекова, саветује се обустављање лека током три дана, уз примену алтернативног лека, како би се одредио ниво ПРЛ, код примене антипсихотика уз консултацију психијатра. Уколико није могуће обуставити терапију, потребно је урадити преглед хипофизе магнетном резонанцом (МР) (9).

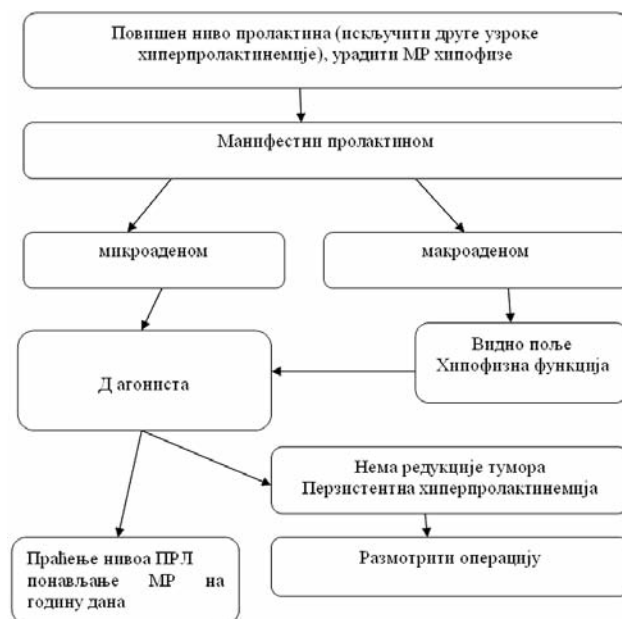
### КЛИНИЧКА СЛИКА

Аменореја, галактореја и инфертилитет су главни показатељи хиперпролактинемije код жена. Ако се развије пре појаве менархе, јавља се примарна аменореја. Чешће се хиперпролактинемija развије касније током живота и води олигоменореји и касније аменореји. Презентује се инфертилитетом, сувоћом вагине, диспареунијом и губитком либида. Галактореја подразумева појаву млечног секрета из једне или обе дојке, спонтано или чешће на притисак, под условом да жена није трудна и да је од порођаја прошло најмање годину дана. Галактореја се виђа код 30–90% хиперпролактинемичних пацијената. Иако је обично галактореја обострана и спонтана, може бити и унилатерална или изазвана само мануелним притиском (3, 5).

Хиперпролактинемija се код мушкараца карактерише смањењем либида и губитком вида (због компресије оптичког нерва). Супресија гонадотропина изазива редукцију тестостерона, импотенцију и олигоспермију. Ако је поремећај дуготрајан, присутни су секундарни ефекти хипогонадизма, који укључују остеопенију, редуковану мишићну масу и успорен раст браде. У случају постојања макропролактинома, могу се јавити симптоми и знаци компресивног синдрома, као што су главобоља, повраћање централног типа, поремећај вида са испадима у видном пољу, знаци хипопитуитаризма (3, 5).

### ДИЈАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

Ниво ПРЛ у крви се одређује радиоимунолошким методама. Због пулзатилне секреције ПРЛ и убода игле као стресогеног фактора, потребно је узети најмање три базна узорка (путем интравенске каниле). Код болесника са макропролактиномом вредности ПРЛ су веће од 4.000 mU/l. Када су вредности ПРЛ између 2.500 и 3.000 mU/l настаје проблем диференцијалне дијагнозе између пролактинома и других тумора (нефункционалних тумора хипофизе или тумора хипоталамуса), који компромитује сталак хипофизе, а тиме и допремање допамина, о чему одлучује величина и локализација тумора на МР. Свака висока вредност ПРЛ у крви код младе жене са аменорејом захтева најпре тест на трудноћу. Дијагноза се поставља мерењем нивоа ПРЛ уз радиолошку потврду тумора са МР, чиме се добија увид у садржај турског седла, параселарне и супраселарне регије. Дијагноза идиопатске хиперпролактинемije се поставља када се искључе сви други могући узроци, а изглед хипофизе на МР је нормалан (2, 5, 6). Дијагностички алгоритам је приказан на слици 1.



Слика 1. Приступ у испитивању хиперпролактинемije.

### ЛЕЧЕЊЕ

Терапија хиперпролактинемije зависи од њеног узрока. Без обзира на етиологију, циљ терапије је нормализација нивоа ПРЛ како би се ублажила супресија гонадне функције, зауставила галактореја и сачувала минерална густина костију. Код психијатријских пацијената који користе неуролептике

титрирање дозе или додаток Д агонисте могу успоставити нормалан ниво ПРЛ и ублажити симптоме од стране гонадне функције. Понекад Д агонисти погоршавају постојеће психичко стање, нарочито у великим дозама. Хиперпролактинемиа обично нестаје после адекватне супституције тироидним хормонима код хипотиреоидних пацијената или после трансплантације бубрега пацијентима на дијализи. Операције хипоталамуса или тумора хипофизе могу поново вратити хиперпролактинемiju због редукције допаминског тонуса. Код више од 30% пацијената са видљивим микроаденомом хипофизе или оних који га немају, хиперпролактинемиа спонтано нестаје (3).

### Фармакотерапија

Фармакотерапија са Д агонистима је терапија избора, чак и код пацијената са макропролактиномом (табела 1). Ови лекови се везују за Д рецепторе на површини лакотрофа, инхибишући синтезу и ослобађање ПРЛ. Студије су показале да ови лекови нормализују ниво ПРЛ код око 70–95% пацијената. Ефекат ове терапије започиње 1–2 сата по примени, мада се комплетна нормализација нивоа ПРЛ постиже за неколико недеља. Туморска редукција се дешава унутар 2–3 месеца од почетка терапије (2).

Хиперпролактинемиа је узрок стерилитета мушкараца и жена, па је потребно лечење, а прва линија лечења ових тумора је медикаментозна. Примењују се Д агонисти са дуготрајним дејством. Златни стандард за лечење хиперпролактинемije је бромокриптин, који је уведен још 1973. године, није тератоген па се може увести и у трудноћи. Овај лек значајно утиче на смањење туморске масе. За три месеца тумор се смањи чак за 50%. Код микропролактинома менструални циклус се успоставља брзо, најчешће после два месеца лечења. Укупна дужина трајања лечења је око четири године (1, 5, 6).

Допаминске агонисте треба дати у адекватној дози да би се постигла максимална супресија ПРЛ и успоставила репродуктивна функција. Смањење величине тумора се обично не виђа ако се не смањује ниво ПРЛ, успостављање менструације и фертилности и прекид галактореје. За макроаденоме, преглед ширине видног поља треба обавити пре почетка

терапије Д агонистима. МР и ширину видног поља треба контролисати на 6–12 месеци и пратити редукцију туморске величине (3).

Бромокриптин је агониста Д рецептора који супримује секрецију ПРЛ директним везивањем за Д2 рецепторе на лакотропу, и користи се као иницијална терапија. Код микроаденома ова терапија брзо снижава ниво ПРЛ на нормалу код више од 70% пацијената, смањује тумор и успоставља гонадну функцију. Код макропролактинома, ниво ПРЛ се нормализује код 70%, а туморска маса се смањује за око 50% код више од 40% пацијената. Симптоми притиска од стране тумора, главобоља и поремећај вида обично се интензивно поправљају неколико дана од почетка терапије. Сексуална функција се побољшава после неколико недеља. Прекид узимања лека за собом повлачи поновну појаву хиперпролактинемije и туморског раста са ризиком од погоршања вида. Пошто се постигне иницијална контрола нивоа ПРЛ, дозу бромокриптина треба редукovati на најмању ефективну дозу одржавања. Већина пацијената је успешно контролисана дневном дозом од 7,5 mg (2,5 mg уз сва три obroka), док је пуна доза лека 15 mg/дан. Око 20% пацијената је резистентно на Д агонисте (могу имати смањен број Д2 рецептора или пострецепторски дефект) (5, 6). Препорука је да се доза Д агонисте смањи после 2–3 године нормалног нивоа ПРЛ, а да се терапија обустави уколико је вредност ПРЛ без промене током годину дана примене редукване дозе. Вредност ПРЛ треба одређивати у прва три месеца једном месечно, а затим на сваких шест месеци (8).

Нежељени ефекти (НЕ) терапије Д агонистима јесу: ортостатска хипотензија, мучнина и повраћање. Започињање терапије малим дозама (1,25 mg п. о., пред спавање, усред obroka) смањује учесталост ових НЕ. Други НЕ су: затвор, запушеност носа, сувоћа уста, ноћне море, несаница и вртоглавица. Смањење дозе обично ублажава ове тегобе. Око 15% пацијената не може да толерише оралну примену бромокриптина, па је тада ефикасан у облику вагиналета (2). Контраиндикације за примену бромокриптина су: преосетљивост на бромокриптин, преосетљивост на алкалоиде ражане главице, неконтролисана хипертензија, трудница са хипертензијом укључујући еклампсију, прееклампсију, коронарна болест, болест срчаних залистака, озбиљни психички поремећаји.

Табела 1. Допамински агонисти у терапији хиперпролактинемije.

Д-агониста	Заштићено име лека	Дозирање	Нежељени ефекти
Бромокриптин	Bromocriptine	2,5–30 mg/дан у 2–3 дозе	Мучнина, повраћање, хипотензија
Бромокриптин месилат	Parlodel	2,5–15 mg/дан	Мучнина, главобоља
Карбеголин	Dostinex	0,5–1 mg два пута недељно	Мучнина, повраћање
Квинаголид	Norprolac	25–300 mcg/дан у 2 дозе	Мучнина, повраћање, хипотензија

Жене које узимају бромокриптин а желе трудноћу треба да користе механичку контрацепцију током три регуларна менструална циклуса да би се обезбедила адекватна концепција. Када се трудноћа потврди, бромокриптин треба обуставити и пратити ниво ПРЛ, посебно ако настану главобоља и поремећај вида. Женама са макропролактиномом треба редовно пратити ширину видног поља, а лек поново увести ако се установи да тумор расте. Иако је МР хипофизе током трудноће безбедан метод, ова процедура је резервисана само за пацијенте са јаким главобољама и погоршањем видног поља, ако је угрожен вид, индикована је хируршка декомпресија (3).

Карбеголин је (*Dostinex*) дугоделујући Д агонист са високим афинитетом за Д2 рецептор. Лек ефективно супримује ПРЛ након 14 дана једнократне оралне дозе и индукује редукцију величине пролактинома код већине пацијената. Дозирањем од 0,5–1 mg недељно постиже се нормопролактинемија и успоставља гонадна функција код око 80% пацијената са микроаденомом, док се галактореја прекида или смањује код преко 90% пацијената. Овај лек нормализује ПРЛ и редукује његову величину код око 70% пацијената са макропролактиномом, а такође може бити ефикасан код пацијената резистентних на бромокриптин. НЕ и интолеранција на лек су много ређи него за бромокриптин. Лекови који интереагују са карбеголином су: макролиди (кларитромицин), бутирофенони (халоперидол), метоклопрамид, фенотиазини, триптани (5, 10).

Бромокриптин месилат је (*Parlodel*®) ерго дериват са потентним агонистичким дејством Д рецептора. Користи се и за лечење Паркинсонове болести, повећане продукције млека, менструалних проблема (услед хиперпролактинемије), код акромегалије. Контраиндиковано је користити овај лек код алергије на садржај лека, дојења, неконтролисане хипертензије, у трудноћи, интолеранције галактозе, антигљивичне терапије, употребе триптана, макролида, инхибитора протеазе или телитромицина (5, 10).

Квинаголид је (*Norprolac*) (доза 0,075 mg/дан) алтернативни Д агониста са ограниченом употребом. Перголид има велику учесталост НЕ. Препорука је терапија Д агонистом како би се снизио ПРЛ, смањила величина тумора, опоравила гонадна функција код пацијената који имају симптоматске ПРЛ секретујуће микропролактиноме или макропролактиноме. Боље је користити карбеголин у односу на друге Д агонисте, јер имају већу ефикасност у нормализовању нивоа ПРЛ, као и већу учесталост смањења тумора хипофизе (5).

Када постоји пролактином, серумски ниво ПРЛ расте упоредо са растом тумора, и већи је код макропролактинома. Око 80% мушкараца са

макроаденомом или микроаденомом постижу нормализацију ПРЛ лечењем бромокриптином, карбеголином или другим Д агонистом. Остаје непознато зашто је карбеголин ефикаснији од бромокриптина, али се може објаснити тиме што карбеголин има већи афинитет за везујућа места на Д рецептору (10, 18).

Бројне студије су показале да се код оних који су постигли нормопролактинемију и значајну редукцију тумора може обуставити терапија Д агонистом после две године. Ризик од поновне појаве тумора после искључења терапије износи 26–69%, и показано је да је поновна појава предиктивна вредност нивоа ПРЛ при постављању дијагнозе, као и величина тумора. Најчешће се понавља после годину дана од прекида терапије (11, 17).

Препорука је да се пацијентима који се лече периодично одређује ПРЛ од првог месеца по увођењу терапије до нормализације ПРЛ и опоравка хипогонадизма, затим да се понови МР за годину дана, као и испитивање видног поља код макроаденома, лечење коморбидитета (смањење коштане масе, резерва тропних хормона). Препорука је да се по обустављању терапије по постизању нормопролактинемије овим пацијентима одређује ПРЛ на три месеца прве године, а затим једном годишње, контролни МР уколико се ПРЛ повећава. Код жена са микропролактиномом, могуће је обуставити терапију када уђу у менопаузу (5, 15, 16).

Респонсивност на Д агонисте је различита. Код неких пацијената постоји резистенција на терапију. Механизам је нејасан, али постоји снижен број Д2 рецептора експримираних на резистентном пролактиному, микроаденоми су мање резистентни од макроаденома. Препорука је променити бромокриптином у терапију карбеголином. Око 25% оних резистентних на бромокриптин, применом карбеголина достићи ће нормализацију ПРЛ у преко 80% (11, 12, 17).

### Други модалитети лечења

Терапија зрачењем подразумева примену 4.500 рада током неколико недеља, али је за смањење нивоа ПРЛ потребно 2–10 година. Ризик од настанка мањка других хормона хипофизе пропорционалан је времену протеклом од зрачења. Поред конвенционалног зрачења данас се примењују фокусирани гама зраци који циљано уништавају тумор. Овај вид лечења се зове примена гама ножа (1, 5).

Индикације за хируршку интервенцију укључују резистенцију и интолеранцију на Д агонисте и инвазивне макроаденоме са поремећајима вида код којих нема брзог побољшања медикаментозном

терапијом. Уколико на максималној дози лека (тзв. парцијална резистенција) не дође до нормализације ПРЛ, саветује се хируршка интервенција, која подразумева трансфеноидални приступ хипофизи. После ове интервенције ниво ПРЛ се нормализује код више од 85% пацијената са микропролактиномом, док је успех оперативног лечења макропролактинома свега око 30%. Трансфеноидална операција се саветује оним пацијентима са симптомима који лоше толеришу високе дозе карбеголина, а резистентни су на бромокриптин. Иницијална нормализација нивоа ПРЛ постиже се у око 70% микропролактинома после хируршке интервенције, али код само 30% макропролактинома се обавља успешна ресекција тумора. Студије су показале да се хиперпролактинемија јавља поново код више од 20% пацијената током прве године после хируршке интервенције, касније и преко 50% код макропролактинома. Радиотерапија пролактинома је резервисана за пацијенте са агресивним туморима који не реагују на максималне дозе допаминских агониста и/или на операцију (13). Чак 7–50 % хируршки решених ПРЛ секреторних тумора се врати, а могуће су и НЕ и компликације операције. Радиотерапија је резервисана за резистентне малигне пролактиноме, и она може контролисати туморски раст, али може постићи максималан ефекат и до 20 година, и имати НЕ хипопитуитаризам (5).

### ХИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЈА У ТРУДНОЋИ И ЛАКТАЦИЈИ

Препорука је да жене које су на терапији Д агонистима обуставе терапију одмах по сазнању да су трудне. Током трудноће се не препоручује одређивање концентрације ПРЛ у серуму, као ни контролни МР прегледи селарне регије, осим ако постоји сумња на туморски раст који угрожава вид. Уколико пацијенткиња са макропролактиномом, која нема адекватан одговор на терапију Д агонистима или не толерише овај лек, планира трудноћу, потребно је пре трудноће размотрити потенцијалне ефекте хируршког лечења. Уколико је током трудноће уочен симптоматски раст пролактинома, саветује се наставак терапије бромокриптином (5, 14, 19, 20).

### ЗАКЉУЧАК

Аменореја, галактореја и инфертилитет су главни показатељи хиперпролактинемије код жена, а код мушкараца су то смањење либидо и губитак вида. За већину пацијената фармаколошка терапија допаминским агонистима је прва линија лечења, којом се снижава ниво ПРЛ, смањује туморска маса и умањују симптоми.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Поповић В. Болести хипофизе. У: Манојловић М, ур. Интерна медицина. Београд: Завод за уџбенике и наставна средства, 2003: 1157–63.
2. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485–534.
3. Melmed S. Endokrinologija: poremećaji prednjeg režnja hipofize. У: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrisonova načela interne medicine. XV izd. Београд: Bard Fin, 2004: 2038–41. (prevod na srpski)
4. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 267–78.
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–88.
6. Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2035–41.
7. Kars M, Souverein PC, Herings RM, et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2729–34.
8. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169: 575–81.
9. Pollock A, McLaren EH. Serum prolactin concentration in patients taking neuroleptic drugs. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 513–6.
10. Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, Pauler DK, Miller CS, Klibanski A. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3053–7.
11. Biswas M, Smith J, Jadon D, et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 26–31.
12. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary* 2003; 6: 19–27.
13. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovannelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3180–6.
14. Hoffman A, Melmed S, Schlechte J. The Hormone Foundation's patient guide to hyperprolactinemia: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 35A–36A.
15. Klibanski A. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 1219–26.

16. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 466–9.
17. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 43–51.
18. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 905–15.
19. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 99–116.
20. Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary* 2005; 8: 31–8.