

HYPERPROLAKTINEMIE V PRAXI

prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Výskyt prolaktin secernujících adenomů, které vyžadují léčbu, se v naší populaci odhaduje na 600–700 na 1 milion obyvatel. Prevalence všech hyperprolaktinemií, tedy i nehypofyzárního původu v neselektované populaci, se odhaduje na 0,4 %. Setkáváme se s ní za četných fyziologických stavů, při použití některých farmak, doprovází endokrinnologická i neendokrinnologická onemocnění. Diferenciální diagnostika hyperprolaktinemií nemusí být jednoduchá. Hyperprolaktinemie způsobuje infertilitu, poruchy menstruačního cyklu s hypoestrinismem a galaktoreu u žen, ztrátu libida i potence s potlačením sekrece testosteronu u mužů. Za situací, kdy působí klinické příznaky, je nutno hyperprolaktinemii léčit. Léčbou první volby je použití dopaminergních agonistů. Z nich je u nás k dispozici bromokriptin, quinagolid a kabergolin. Vysoké dávky kabergolinu mohou zvyšovat incidenci nedomykavosti srdečních chlopní, v léčbě hyperprolaktinemií se však používají většinou nízké dávky, po kterých poškození chlopní pozorováno nebylo. Pouze malá část prolaktin secernujících adenomů je rezistentních na medikamentózní léčbu nebo ji netoleruje. Zde pak mají svá specifická místa neurochirurgie a ozáření gama nožem. Zvláštní pravidla platí pro léčbu prolaktin secernujících adenomů v graviditě.

Klíčová slova: hyperprolaktinemie, prolaktinom, léčba dopaminergními agonisty.

HYPERPROLACTINEMIA IN PRACTICE

The prevalence of prolactin secreting adenomas requiring treatment is estimated 600–700 per million inhabitants. The prevalence of all hyperprolactinemias, i.e. also of nonhypophyseal origin in nonselected population is estimated to be 0.4%. It can be encountered in a number of physiological states, with use of some medications, and it accompanies endocrinological and nonendocrinological diseases. Differential diagnoses of hyperprolactinemias may not be easy. Hyperprolactinemia causes infertility, menstrual cycle disorders with hypoestrinism and galactorrhea in females and loss of libido and potency with decrease of testosterone secretion in males. If hyperprolactinemia causes clinical manifestation, it should be treated. The treatment of first choice is with dopaminergic agonists. Bromocriptin, quinagolid and cabergolin are available in our country. High doses of cabergolin may increase the incidence of heart valve insufficiencies. However usually low doses, after which valve defects were not observed, are used during treatment of hyperprolactinemias. Only a small portion of prolactin secreting adenomas are resistant to medical therapy or is not tolerating it. Then neurosurgery and radiation with gamma knife play a specific role. Specific rules are important for treatment of prolactin secreting adenomas in pregnancy.

Key words: hyperprolactinemia, prolactinoma, therapy with dopaminergic agonists.

Interní Med. 2008; 10(12): 549–554

Údaje o výskytu hyperprolaktinemií v ČR sice nemáme, ale ze světových statistik vyplývá, že prevalence hyperprolaktinemií v neselektované populaci se udává v 0,4 %. Pokud vezmeme populace selektované, kupř. ženy s poruchami reprodukce, pak prevalence hyperprolaktinemie stoupá na 9–17 % (10). Můžeme-li interpolovat nálezy z Belgie, pak počet prolaktin secernujících adenomů, které vyžadují léčbu, je u nás v republice 6000–7000 (5). Vzhledem k tomu bychom neměli diagnózu hyperprolaktinemie ignorovat. Snad k tomu pomohou i odpovědi na níže položené otázky.

U kterých nemocných necháváme stanovovat hladinu prolaktinu v séru? U žen jsou to poruchy menstruačního cyklu, infertilita a galaktorea, u mužů poruchy potence, u obou pohlaví tumorózní procesy v oblasti hypofýzy a také při podávání léků, především psychofarmak, o kterých je známo, že zvyšují hladiny prolaktinu. U dětí je vhodné stanovit hladinu prolaktinu v séru při retardaci pubertálního vývoje. Velmi často přicházejí však do ordinací endokrinologů nemocní, u kterých se našel zvýšený prolaktin v séru při jeho náhodném stanovení.

Co jsou normální a co zvýšené hladiny prolaktinu? Sérové hladiny prolaktinu se stanovují různými kity a diagnostickými laboratorními systémy, které nedávají souměřitelné hodnoty. Vyjadřují se navíc v ně-

kterých laboratořích v hmotnostních jednotkách (μg/l čili ng/ml), jinde v milijednotkách (mIU/l). Mezinárodní standardy sice existují, ale nesetkal jsem se s laboratořemi, která by při vydávání výsledku lékaři udávala vztah k tomuto mezinárodnímu standardu. Znamená to, že pokud lékař dostane do rukou výsledek bez označení jednotek a nezná-li normy laboratoře, je při hodnocení výsledku zcela bezmocný.

Mohou se vyskytnout zvýšené sérové hladiny prolaktinu u zdravých lidí? Ano, a dokonce je to velmi časté (2). Za jakých situací?

1. Nejčastěji je to způsobeno stresovým zvýšením prolaktinu. Někteří lidé reagují zvýšením prolaktinu i na nevelký stres, jako je návštěva lékaře a odběr krve. Odlišit stresové zvýšení prolaktinu můžeme jen opakovaným odběrem prolaktinu v době, kdy je nemocný v klidu.
2. Pokud nabíráme krev ráno, musíme dbát na to, aby nebyla nabrána dříve než za hodinu po probuzení, jinak se nám do výsledku promítnou ještě spánkové hodnoty prolaktinu. Za spánku koncentrace prolaktinu stoupá a nejvyšší hladiny jsou před probuzením. Noční zvýšení může být ještě umocněno nočním pohlavním stykem. Po probuzení pak hladina prolaktinu pozvolna klesá do denního normálu.

3. V graviditě dochází k vzestupu prolaktinu již v časně fázi, kdy ještě nemusí žena vědět, že je těhotná. Někdy tedy objeví příčinu hyperprolaktinemie těhotenský test. Hyperprolaktinemie doprovází pochopitelně i laktaci.
4. I u zdravých dochází k vzniku tzv. makroprolaktinemie. Makroprolaktin jsou molekuly prolaktinu navázané na imunoglobulin IgG, který se tvoří autoimunitním mechanismem jako protilátka proti prolaktinu. Tyto agregáty pak kolují v krvi a dají se zachytit většinou laboratorních metod. Velmi obtížné však pro svou velikost pronikají cévní stěnou, a nemohou se tak vázat na cílové orgány. Takto zvýšené hladiny prolaktinu obvykle nepůsobí žádnou klinickou symptomatologii obvyklou při hyperprolaktinemii. Makroprolaktin se dá odlišit jednoduchým způsobem – precipitací s polyetylenoglykolem. Některé laboratoře tuto reakci provádějí rutinně při každém zjištěném zvýšení prolaktinu, některé jen na zvláštní vyžádání lékaře a bohužel některé vůbec ne.
5. Další fyziologické situace, které zvyšují hladiny prolaktinu, jako fyzická námaha, hypertermie (mocným stimulem pro zvýšení prolaktinu je sauna), výraznější hypoglykemie či dráždění prsních bradavek, bude interferovat s výsled-

kem prolaktinu při obvyklém odběru asi méně často.

Společné pro tyto fyziologické situace je jen mírné zvýšení prolaktinu (do 50 µg/l či 1000 mIU/l) s výjimkou jednak gravidity, při které se hladiny prolaktinu postupně zvyšují na hodnoty přes 300 µg/l (6000 mIU/l).

Zjistíme-li zvýšenou hodnotu prolaktinu – jak dále postupovat? Při zjištění zvýšené hladiny prolaktinu napadne některé lékaře ihned diagnóza prolaktin secernujícího adenomu (prolaktinomu). To sice bývá diagnóza velmi častá, ale ne jediná

možná. K odpovědi je rozhodující výše hladiny. Je-li hladina nad 250 µg/l (5000 mIU/l) a nejedná-li se o gravidní ženu, pak je diagnóza prolaktinomu téměř jistá. Necháme provést MR zaměřenou na turecké sedlo a adenom se nám obvykle potvrdí. Pokud je však hladina prolaktinu nižší, o prolaktinomu se může, ale také nemusí jednat. Nepomůže nám, když zde uděláme také MR hypofýzy? Může, ale nemusí. Jednak jsou časté situace, kdy u zcela zdravých najdeme drobnou afunkční hypofyzární expanzi (incidentalom), jednak drobný prolaktinom (2 mm a méně v průměru) se nám na MR nemusí vůbec zobrazit.

I zde platí klasické pravidlo našich předků: nejprve anamnéza. Zásadně důležitá je anamnéza farmakologická. Hyperprolaktinémie je způsobena řadou léků. Nejčastěji a také nejmarkantněji to bývají psychofarmaka, přesněji řečeno: některá psychofarmaka – ta, která jsou schopna blokovat dopaminergní tuberoinfundibulární systém hypotalamu. Nejlépe je mít někde v ordinaci tabulku (kupř. tabulka 1), kam je možno v případě potřeby nahlédnout. V té naší chybí ještě narkotika a opiáty. Výrazně stimuluje hladiny prolaktinu také metoklopramid a motilium, z hypotenziv alfa-metyldopa. Méně, ale přece, estrogeny, tedy přípravky hormonální antikoncepce a estrogenní substituce, dále prostaglandiny či verapamil (2).

Vyloučíme-li možnost farmakologického zvýšení prolaktinu, musíme se porozhlédnout po dalších možnostech hyperprolaktinémie mimo oblast hypofýzy a hypotalamu (tabulka 2). I tam nám může ve většině případů napovědět anamnéza, u jiných laboratorní vyšetření, jako testy funkce štítné žlázy.

Pokud se nám nepodařilo uspokojivě vysvětlit hyperprolaktinémii jiným způsobem, provedeme MR cílenou (a to je důležité) na hypotalamo-hypofyzární oblast.

Najdeme u centrální příčiny hyperprolaktinémie na MR hypotalamo-hypofyzární oblasti vždy prolaktinom? Hyperprolaktinémie se může vyskytnout i u jiných expanzivních procesů v oblasti hypotalamu a hypofýzy, především u těch, které zablokují přechod dopaminu z tuberoinfundibulárních jader

Tabulka 1. Psychofarmaka působící hyperprolaktinemií		
Generický název	Obvyklý firemní název v ČR	Stupeň hyperprolaktinemického účinku
Fenotiaziny		
chlorpromazin	Plegomazin	++
levopromazin	Tisercin	++
flufenazin	Moditen	++
perfenazin	Perfenazin Léčiva	++
prochlorperazin	Prochlorperazin Léčiva	++
periciazin	Neuleptil	++
thioridazin	Thioridazin Léčiva	++
Butyrofenony		
haloperidol	Haloperidol	++
melperon	Buronil	++
Benzamidy		
sulpirid	Dogmatil, Prosulpin, Sulpirol	++
amisulpirid	Deniban, Solian	++
Antipsychotika II. generace		
risperidon	Risperdal	++
clozapin	Clozapin, Leponex	0
quetiapin	Seroquel	±
ziprasidon	Zeldox	±
sertindol	Serdolect	+
olanzapin	Zyprexa	±
Antipsychotika III. generace		
aripirazol	Abilify	v běžných dávkách: 0 ve vysokých dávkách: +
Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu		
imipramin	Melipramin	0
klomipramin	Anafranil	++
amitriptylin	Amitriptylin Slovakofarma	+
nortriptylin	Nortrilen	0
maprotilin	Ludiomil, Maprotibene	0
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu		
fluoxetin	Deprex, Prozac	0
citalopram	Citalec, Seropram	±
escitalopram	Cipralex	0
paroxetin	Seroxat	±
fluvoxamin	Fevarin	±
Jiná antidepressiva		
trazodon	Trittico	0
mirtazapin	Remeron	0
bupropion	Wellbutrin	0
venlafaxin	Efectin	0

Účinky na hladiny prolaktinu: 0 žádný účinek, ± minimální vzestup ještě v normálních mezích, + vzestup do patologických hodnot u malého počtu nemocných, ++ vzestup do patologických hodnot u většiny nemocných

Tabulka 2. Onemocnění (mimo oblast hypotalamu a hypofýzy), která mohou vést k hyperprolaktinémii
Syndrom polycystických ovarií Hyperprolaktinémie je způsobena hyperestrinismem.
Periferní hypotyreóza Hyperprolaktinémie je způsobena zvýšenou hladinou TRH v důsledku zpětné vazby. TRH je stimulatorem nejen TSH, ale i prolaktinu.
Renální insuficience. Nemocní při chronickém dialyzačním programu. Snížená exkrece prolaktinu, který není odstraňován při dialýze.
Jaterní cirhóza Hyperprolaktinémie je způsobena hyperestrinismem, při jaterní encefalopatii může přistupovat i centrální stimulace.
Postižení přední stěny hrudní jako herpes zoster, ca mammy, poranění, popálení, torakotomie, dermatitida apod. Hyperprolaktinémie je vyvolána reflexním mechanismem jako u sacího reflexu při kojení.
Revmatologická onemocnění (revmatoidní artritida, lupus erytematoses) Jedná se o prolaktin, který je secernován extrahypofyzárně: v buňkách imunitního systému.
Epileptické záchvaty Epileptický záchvat provokuje sekreci prolaktinu centrálním mechanismem. Vzestup je tak pravidelný, že vyšetření prolaktinu bylo dokonce doporučeno k diferenciální diagnóze záchvatových stavů.

hypotalamu do portálního krevního oběhu hypofýzy. Zablokování sekreci prolaktinu inhibujícího dopaminu znamená odbrzdění normálních laktotropních buněk. Jedná-li se přitom o nádorové expanze, kupř. afunkční a jiné hypofyzární adenomy, kraniofaryngeomy a další, hovoří se někdy o „pseudoprolaktinomu“. Může se však také jednat o autoimunitní zánět hypofýzy (lymfocytární hypofyzitidu), syndrom prázdného sedla a jiné patologické procesy v této oblasti. Některé adenomy mohou mít smíšenou sekreci, asi 10% nemocných s akromegalií má současně se zvýšením růstového hormonu i zvýšený prolaktin.

Je odlišení prolaktinomu od pseudoprolaktinomu vždy snadné? Není, zejména u procesů s hladinami prolaktinu mezi 100 a 250 µg/l (2000 a 5000 mIU/l). Přitom je však toto odlišení krajně důležité pro další léčbu. Používané léky ze skupiny dopaminergních agonistů nám znormalizují prolaktin v obou případech, u pseudoprolaktinomu, kde jde o sekreci ze zdravých buněk hypofýzy, dokonce snadněji a rychleji. Ke zmenšení tumoru však může dojít pouze u pravých prolaktinomů. Jak si pomůžeme? Obvykle terapeutickým testem. Začneme léčit obvykle kabergolinem a zjišťujeme, zda se tumor zmenšuje. Pokud tumor působí změny na perimetru, pak již za několik dnů léčby udávají nemocní s prolaktinomem zlepšení vizu a za 2–3 týdny to může objektivně potvrdit oftalmolog. Pokud změny na perimetru patrné nejsou, musíme se řídit podle zmenšování tumoru na MR. Poplést nás mohou prolaktinomy rezistentní na dopaminergní agonisty, které se nezmenšují, stejně jako pseudoprolaktinomy, ale s těmi se stejně zachází léčebně stejně jako s afunkčními adenomy.

Existují idiopatické hyperprolaktinemie? Existují hyperprolaktinemie neznámého původu. Často se může jednat o malé prolaktinomy, které se nezobrazí na MR, a to ani na vylepšené MR tzv. dynamickými sekvencemi, ale předpokládají se i funkční hyperprolaktinemie, kupř. u psychických onemocnění či u chronického stresu (12).

Musíme zjistit u prolaktin secernujícího adenomu vždy vysoké hladiny prolaktinu?

Zradou je, že nemusíme. Existuje tzv. „hook effect“, který se vyskytuje u obrovských adenomů s výrazně vysokou sekrecí prolaktinu. Množství tvořeného prolaktinu je tak velké, že vysytí všechny protilátky a výsledkem jsou normální nebo jen málo zvýšené hodnoty prolaktinu. Proto u velkých adenomů vždy žádáme laboratoř, aby provedla stanovení prolaktinu při velkém zředění vzorku (1:100).

Které nemocné s hyperprolaktinemií léčíme? V podstatě možno shrnout, že léčíme ty hyperprolaktinemie, které jsou nebo mohou být spojeny s klinickými příznaky. U žen léčíme všechny hyperprolaktinemie, které způsobují **poruchy menstruačního cyklu**. Poruchy cyklu signalizují při hyperprolaktinemii

hypoestrinismus se všemi jeho důsledky. Zatímco k úpravě menstruačního krvácení dochází často dříve, než se hladiny prolaktinu v séru zcela normalizují, přejí-li si žena **otěhotnět**, je podmínkou bifázický cyklus s ovulací. K dosažení ovulace je obvykle nutné snížit léčbou hladiny prolaktinu do bezpečně normálních hodnot. Zdůrazňuji „normálních“, protože ani suprese prolaktinu pod dolní hranici normy není pro otěhotnění žádoucí – fenomén nadbytečné suprese „oversupression“. Pokud je léčeným příznakem pouze **galaktorea**, léčíme jen ty postižené, které mají galaktoreu obtěžující, nikoliv stopovou – tedy objevující se pouze při tlaku na prs. Je ovšem pravda, že někdy obtěžující galaktorea vymizí pouze po vysokých dávkách dopaminergních agonistů, až když se nám podařilo snížit prolaktin na velmi nízké hodnoty. Nemusíme však léčit ženy s hyperprolaktinemií, které nemají žádné příznaky. Jsou to kupř. ženy s mikroprolaktinomy po menopauze. Po menopauze, kdy klesají hladiny estrogenů, dochází ke spontánní regresi hypofyzárních adenomů, především právě mikroprolaktinomů (adenomy s průměrem do 10 mm) a jejich další růst je neobyčejně vzácný. U mužů je však nutnost léčit dána nejen obtížemi (ztráta libida, poruchy potence), ale obvykle i velikostí tumoru – prolaktinomy u mužů se na rozdíl od žen diagnostikují obvykle až ve stadiu makroprolaktinomu. Tyto makroprolaktinomy u mužů se liší od prolaktinomů u žen především tím, že rostou agresivněji, dosahují větších rozměrů (často dosahují rozměrů „gigantických adenomů“ s průměry 4 cm a více) a také hůře reagují na léčbu dopaminergními agonisty.

Jak se vyrovnáme s velikostí makroprolaktinomu a jejich růstem? Důvod pro léčbu je nejen hyperprolaktinemie, ale i nádorová expanze, která může tláčit na sousední struktury (zrakovou dráhu, okohybné nervy, hypofýzu a hypotalamus), nebo je důvodem léčby prevence tohoto expanzivního růstu. Většina makroprolaktinomů se při léčbě zmenšuje. Zcela rezistentních prolaktinomů na léčbu je velmi málo a prolaktinomy, které dokonce při léčbě dopaminergními agonisty progredují, jsou nesmírně vzácné. Pokud se takový vyskytne, vždy musíme myslet na karcinom hypofýzy se sekrecí prolaktinu. Chceme-li, aby makroprolaktinom dobře regredoval, musíme obvykle vystoupat s dávkou dopaminergních agonistů tak, aby potlačily sérové hladiny prolaktinu na podnormální hodnoty. Prolaktinomy jednak zmenší svůj objem, jednak podléhají pseudocystické degeneraci. Zmenšení objemu začíná sice brzy, ale postupuje relativně pomalu. U některých adenomů je maximum zmenšení patrné již za 1/2–1 rok, ale jsou pomalí reaktori, kde zmenšování trvá podstatně déle.

Jaké máme možnosti léčby hyperprolaktinemie? Léky první volby jsou dopaminergní agonisté. Působí na dopaminergní D2 receptory laktotropních

buněk hypofýzy a prolaktinomů stejně jako dopamin, tedy brzdí sekreci prolaktinu. Je-li sekrece prolaktinu po delší dobu zabrzděna, sníží se automaticky v buňkách i jeho novotvorba. Sníží-li se tvorba, atrofuje buněčný aparát. Atrofie nitrobuňkových organel znamená zmenšení buňky. Zmenší-li se všechny buňky, zmenší se i celý adenom.

Dopaminergní agonisty rozdělujeme do dvou generací. Z první generace u nás zbyl pouze bromokriptin pod firemní značkou Parlodel a Medocriptin. Dva léky z této generace byly vyvinuty v Praze, ale nejsou již na našem trhu k dispozici – lisurid (Lysenyl) a tergurid (Mysalfon). Můžeme se s nimi setkat ještě v zahraničí, protože jejich licenci kdysi zakoupila firma Schering. Z druhé generace je k dispozici kabergolin a quinagolid. Bližší informace o jejich dávkování a nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulce 3. Quinagolid je jediný přípravek ze skupiny dopaminergních agonistů, který není odvozen od ergotaminu. Zvláštní postavení má kabergolin. Váže se nejsilněji na D2 dopaminergní receptory. S tím souvisí to, že ze všech jmenovaných přípravků působí nejsilněji a má nejméně ze všech nežádoucích účinků. Kromě toho má ještě výhodu ve velmi dlouhém eliminačním poločase – účinek na hladiny prolaktinu při jednorázovém podání trvá více než 14 dnů, proto je možno jej užívat pouze jednou či dvakrát za týden.

Podaří se u žen normalizací sérových hladin prolaktinu vždy navodit ovulační cyklus a u mužů znormalizovat hladiny testosteronu? Nepodaří. Někdy se setkáme s nutností ovulaci vyvolat klostilbegytem. U mužů se sérové koncentrace testosteronu vrací někdy jen pozvolna k normě a opoždějí se tak za normalizací prolaktinu. Substituci testosteronovými deriváty je tak někdy nutné podávat prolongovaně i po normalizaci sérového prolaktinu.

Musíme léčit dopaminergními agonisty doživotně? U mikroprolaktinomů u žen můžeme léčbu vynechat v menopauze. K častému vymizení mikroprolaktinomů dochází po graviditě (asi u 20% gravidit). Také několikaletou léčbou dopaminergními agonisty dosáhneme u mikroprolaktinomů často jejich kompletní regresi s možností úplného vynechání léčby. U makroprolaktinomů je kompletní vymizení i dlouhodobou léčbou vzácnější. Přesto se můžeme pokusit po několikaleté normalizaci prolaktinu s kompletní regresi adenomu na MR (či pouhém fibrotickém reziduu) léčbu zcela přerušit. I tak se však mohou vyskytnout v prvním roce po přerušení léčby recidivy, a je tak nutné nemocné ponechat ve sledování (6). Obvyklá je však možnost postupné redukce dávky dopaminergních agonistů. U mnoha prolaktinomů pak postačí dávka kupř. 1/2 tablety kabergolinu týdně nebo 1 tbl kabergolinu za 14 dnů.

Využíváme v léčbě prolaktinomů také neurochirurgie? Ano, využíváme, ale ne jako léčbu první

Tabulka 3. Přípravky pro léčbu hyperprolaktinémie dostupné v ČR

Přípravek	Dávkování	Nežádoucí účinky
Bromokriptin: Parlodel® Novartis, tbl. 2,5 mg Medocriptine® Medochemie tbl. 2,5 mg	Počáteční dávka je 1/2–1 tbl. po jídle, obvykle se lépe toleruje při podání na noc (s výjimkou nemocných, kde dochází po bromokriptinu k poruchám spánku). Postupné zvyšování dávky po 1/2–1 tabletě v týdenních intervalech až do potřebného klinického či laboratorního účinku. Celodenní dávku je možno podat najednou, při intoleranci je ji však nutno rozdělit. Obvykle nepřekračujeme denní dávku 3 tablety.	Nauzea, zvracení, abdominální diskomfort, nechutenství. Pocity celkové slabosti a ospalosti. Ortostatická hypotenze, zejména v prvních dnech léčby. Pocity zimy, zvýšené pocení. Bolesti hlavy. Svalové křeče. Zápcha. Psychické změny: dysforie, agitovanost, poruchy koncentrace, nespavost, děsivé sny. Intolerance alkoholu.
Kabergolin: Dostinex® Pfizer tbl. 0,5 mg Registrovány, ale dosud bez stanovené úhrady, jsou generické přípravky kabergolinu (Cabera, Cabergolin Sandoz, Cabergolin Arrow)	Začíná se s dávkou 1 x 1 nebo 2 x 1/2 tableta týdně a stupňujeme po 1 tabletě za měsíc. Dávky vyšší než 1 mg týdně se doporučují podávat rozděleně. Obvyklá dávka je 1/2–4 tablety týdně, pouze u některých makroprolaktinomů jsou nutné dávky vyšší.	Stejně jako u bromokriptinu, na rozdíl od něj jsou však podstatně méně časté, mírnější a obvykle přechodné.
Quinagolid: Norprolac® Ferring tbl. po 75 a 150 µg Titrační balení 25/50 µg	Léčba se zahajuje titračním balením dávkou 25 µg/den první 3 dny, následuje 50 µg další 3 dny. Od 7. dne se podává 75 µg denně, a to stejným způsobem jako u bromokriptinu (viz výše). Běžná udržovací dávka je 75 až 150 µg/denně.	Stejně jako u bromokriptinu.

volby. Prolaktinomy, zejména velké prolaktinomy, se špatně odstraňují. Normalizace prolaktinémie po operaci makroprolaktinomu se podaří podle údajů jednotlivých světových pracovišť v 10–40 % a z toho ještě ve většině případů dojde později k recidivě. Neurochirurg však musí řešit situace, kdy velké prolaktinomy jsou rezistentní na léčbu dopaminergními agonisty či nemocní tyto léky špatně tolerují, zejména když tyto adenomy již ohrožují zrakovou dráhu. Také k zvládnutí některých komplikací medikamentózní léčby je třeba volat neurochirurga, kupř. u většího krvácení do adenomu nebo tam, kde při retrakci adenomu, který předtím nahloidal spodinu tureckého sedla, vznikne likvorea.

Jak léčit rezistentní prolaktinomy? Asi 20 % makroprolaktinomů a 5 % mikroprolaktinomů jsou rezistentní na léčbu dopaminergními agonisty včetně kabergolinu. Rezistence je přitom až na výjimky parciální, tj. hladiny poklesnou jen zčásti či dojde jen k malému zmenšení makroprolaktinomu. Kompletní rezistence, či dokonce progresse adenomu při léčbě je vzácná. Pokud máme takového nemocného, musíme se nejprve ujistit, zda neužívá nějaké léky, které by mohly stimulovat sekreci prolaktinu. Mohou to být buď psychofarmaka nebo estrogeny, u mužů substituce hypogonadizmu testosteronovými analogy, protože ty se v těle aromatizují na estrogeny. Pokud nemocný ještě nedostává kabergolin, převádíme léčbu na něj. Pak nám již nezbyvá než dávku kabergolinu stupňovat – kupř. na dávky 1–2 tablety (0,5–1,0 mg) kabergolinu denně místo neobvyklejších 1–2 tablety týdně. Jak jsme se výše zmínili, situaci velkých makroprolaktinomů nám pomáhá zvládnout neurochirurgie. Zejména velké cystické makroprolaktinomy nemají velkou naději na zmenšení po dopaminergních agonistech. **Není však kabergolin nebezpečným lékem?** Ano, může být. Ve vysokých dávkách, jaké se užívají u Parkinsonovy

nemoci, může dlouhodobé užívání kabergolinu způsobit fibrotické změny na chlopních s jejich insuficiencí. Vzácněji mohou tyto vysoké dávky způsobit perikarditidu, plicní alveolitidu či retroperitoneální fibrózu. Proto bylo nyní vydáno doporučení, že nemá být přestupována denní dávka 3 mg denně. Jak to vypadá u dávek, které používáme při terapii hyperprolaktinemií? Existuje šest velkých echokardiografických studií (1, 4, 8, 9, 13, 14). Všechny se shodují v tom, že klinicky patrné poškození chlopní nehrozí. Tři z těchto studií (4, 8, 14) však na rozdíl od zbývajících tří prokázaly u dlouhodobě léčených větší výskyt mírných regurgitací trikuspidální chlopně (bez klinického významu) oproti výskytu u běžné populace. Byli to zejména nemocní s dávkami 10–14 tablet týdně. Vzhledem k tomu se považuje za potřebné i u nemocných s hyperprolaktinemií, kteří jsou léčeni vysokými dávkami kabergolinu, provádět echokardiografická vyšetření.

Dají se nějak snížit vysoké dávky kabergolinu u rezistentních adenomů? Ano, sami se o to pokoušíme ozářením těchto adenomů Leksellovým gama nožem. Nechali jsme ozářit celkem 35 makroprolaktinomů, u kterých se ani vysokými dávkami kabergolinu nepodařilo znormalizovat hladiny prolaktinu. Pět let po ozáření mělo 37 % těchto adenomů normální hladiny prolaktinu a nepotřebovalo žádnou medikamentózní léčbu, 26 % mělo normální hladiny prolaktinu, ale dávka kabergolinu mohla být u nich podstatně redukována, u 17 % jsme dosáhli normálních hladin prolaktinu, ale za cenu pokračující léčby nezměněnou dávkou dopaminergních agonistů, a u 20 % se nám zatím nepodařilo prolaktin normalizovat i přes pokračující léčbu dopaminergními agonisty (7).

Jak postupovat s léčbou prolaktinomů při graviditě? Jedná-li se o mikroprolaktinom, léčbu dopaminergními agonisty přerušujeme. Progrese mikroprolaktinomů za gravidity je možná, ale obvykle

takového rozsahu, že nezpůsobuje žádnou klinickou symptomatologii a je možno tyto adenomy po graviditě a laktaci opět medikamentózně úspěšně zmenšit. U asi čtvrtiny makroprolaktinomů dochází však bez pokračující léčby dopaminergními agonisty k nebezpečnému růstu, který ohrožuje zrakovou dráhu. Proto ženám doporučujeme vyčkat s graviditou až do doby, kdy se makroprolaktinom dostatečně zmenší, a případně jej nechat ozářit (u nás gama nožem). Pokud žena s neozařeným makroprolaktinomem při léčbě dopaminergními agonisty otěhotní, léčbu obvykle na I. trimestru vynecháme, ale pokračujeme s ní v trimestru II. a III., kdy teprve dochází k vysoké sekreci placentačních estrogenů, které stimulují růst prolaktinomů (2). V literatuře jsou záznamy o několika tisících gravidit, při kterých nemocné užívaly bromokriptin, a přesto nedošlo k větší incidenci poškození plodů oproti normální populaci. Příbalový leták u Dostinexu varuje před použitím tohoto přípravku měsíc před koncepcí a v průběhu gravidity. Jako důvod jsou udávány „malé zkušenosti“. Je pravda, že počet v literatuře publikovaných gravidit, při kterých byl podáván kabergolin, je menší než u bromokriptinu, ale přesto dosahuje již počtu 600, aniž by byl pozorován zvýšený výskyt postižení plodu či potratů oproti běžné populaci (3). Malé zkušenosti jsou však s použitím quinagolidu (2). Léčbu dopaminergními agonisty bychom měli vynechat před porodem, abychom umožnili nástup laktace. U kabergolinu vynecháváme na 14 dnů. I v tomto krátkém intervalu jsme však pozorovali u jedné nemocné rychlý nárůst prolaktinomu s kompromitací zrakové dráhy. V průběhu laktace, kdy již odpadla sekrece estrogenů, růst prolaktinomu nehrozí.

Léčíme také hyperprolaktinémie, které nejsou způsobeny adenomem, kupř. hyperprolaktinémie při léčbě psychofarmaky? Ano, pokud působí klinické příznaky, kupř. amenoreu či obtěžující galaktoreu. Někdy je možno vyměnit

v těchto případech psychofarmakum za takové, které nezvyšuje hladiny prolaktinu. Pokud to vhodné není, podáváme dopaminegní agonisty, opět nejlépe kabergolin, v dávce do klinického účinku (11). Někdy tato dávka k tomu, aby překonala vliv psychofarmak, musí být poměrně vysoká. Výměnu psychofarmak vyžadujeme v dětském věku, kde hyperprolaktinémie brzdí rozvoj puberty.

prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: jmarek@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract* 2008 (Epub ahead of print).
2. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin. Endocrinol.* 2006; 65: 265–273. Český překlad: Doporučení hypofyzární společnosti pro diagnostiku a léčbu prolaktinomů. *Diabetol. Metabol. Endocrinol. Výž.* 2006; 9(3):149–153.
3. Colao A, Bárcena DG, Chanson P, et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68 (1): 66–71.
4. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008 (Epub ahead of print).
5. Daly AF, Burlacu MC, Livadariu E, et al. The epidemiology and management of pituitary adenomas. *Horm Res* 2007; 68 (Suppl. 5): 195–198.
6. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr. Rev.* 2006; 27(5): 485–534.
7. Ježková J, Hána V, Kršek M, et al. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 (Epub ahead of print).
8. Kars M, Delgado V, Holman ER, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(9): 3348–3356.
9. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Europ. J. Endocrinol.* 2008; 159 (1): 1–5.
10. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinaemia: Etiology, diagnosis and management. *Seminars Reproduct Med* 2002; 20(4): 365–373.
11. Tollin SR. Use of dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J. Endocrinol. Invest.* 2000; 23(11): 765–770.
12. Tomei F, Ciarrocca M, Cherubini E, et al. Prolactin levels in workers exposed to chemical, physical and psycho-social urban stressors. *J Occup Health* 2006; 48(4): 253–260.
13. Vallette S, Serri K, Rivera J. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinoma. *Pituitary* 2008 (Epub ahead of print).
14. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, et al. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 (4): R11–14.