

И.В. ВЫСОЦКАЯ, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Т.И. ДЕПУИ, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва
В.П. ЛЕТАГИН, д.м.н., профессор, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

КАБЕРГОЛИН

В МАММОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Патологическое повышение уровня пролактина – гиперпролактинемия – один из основных показателей дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В результате этого ослабляется влияние дофамина на лактофоры, что приводит к их персистирующей гиперплазии и формированию функционально активных микро- и макроаденом с последующим еще большим повышением уровня пролактина. По статистическим данным, пролактиномы обнаруживаются у 25–30% женщин с патологической гиперпролактинемией.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, тиреоидит, молочная железа, каберголин.

I.V. VYSOTSKAYA, MD, Prof., First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
T.I. DEPUIS, MD, Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education, MH RF, Moscow
V.P. LETYAGIN, MD, Prof., N. N. Blokhin Cancer Research Center, MH RF, Moscow
CABERGOLINE IN PRACTICAL MAMMOLOGY

Abnormal increase in prolactin - hyperprolactinemia - is one of the main signs of hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction. Consequently, the effect of dopamine on lactophores is attenuated resulting in their persistent hyperplasia and formation of functionally active micro- and macro-adenomas followed by an even greater prolactin level increase. According to statistics, prolactinomas are found in 25-30% of women with pathological hyperprolactinemia.

Keywords: hyperprolactinemia, thyroiditis, breast, cabergoline.

Среди генитальной патологии патологически повышенный уровень пролактина регистрируется в 0,5–4% клинических случаев, из которых у 80% пациенток отмечается аменорея или задержка месячных на фоне ановуляции. В 90% случаев гиперпролактинемия сочетается с галактореей, гипоплазией матки и атрофией влагалища.

Гиперпролактинемия может стать следствием физического или психологического стресса, а также ряда соматических заболеваний: гипотиреоз, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), тяжелая функциональная недостаточность печени и почек. Ряд лекарственных препаратов: нейролептики, антидепрессанты, некоторые антиаритмики могут провоцировать повышение уровня пролактина [1–3]. Гиперпролактинемии, по современным представлениям, отводится большая роль в патогенезе развития предменструального синдрома (ПМС). По данным статистики, ПМС в той или иной форме отмечается у 70–90% женщин, из которых до 35% обращаются к специалистам из-за тяжести симптоматики [4, 5]. В последние годы в объяснении патогенеза ПМС значительное внимание уделяется пептидам промежуточной доли гипофиза – эндорфинам, которые могут обнаруживаться не только в коре головного мозга и гипофизе, но и в надпочечниках, поджелудочной железе и желудочно-кишечном тракте. Они способны ингибировать секрецию лютеинизирующего гормона и стимулировать выброс пролактина путем уменьшения дофаминовой активности. Нагрубание молочных желез, задержка жидкости, запоры и вздутие кишечника – результат вызванного эндорфинами увеличения уровня пролактина, вазопрессина и их ингибирующего влияния на P_{gE1} в кишечнике [5–7].

Являясь модулятором действия многих гормонов, пролактин способствует натрий-задерживающему эффекту альдостерона и антидиуретическому влиянию вазопрессина. При этом большое значение имеет ритмичность его выработки. Описан феномен «латентной» (стрессорной) гиперпролактинемии, когда уровень пролактина повышается после стрессовых ситуаций, приема пищи или во сне, а в остальное время находится в пределах нормы. В генезе большинства симптомов лежит увеличение уровня пролактина во второй фазе менструального цикла (МЦ). Циклическая гиперпролактинемия является одной из частых причин развития недостаточности лютеиновой фазы, что связано с отрицательным влиянием повышенного уровня пролактина на процесс овуляции, а также функцию желтого тела.

Небольшой исторический экскурс свидетельствует о том, что состояние, называемое «гиперпролактинемией», известно медицине с древних времен. Гиппократ, наблюдая гиперпролактинемию, писал: «Если небеременная женщина лактирует, у нее прекращаются менструации». Во второй половине XIX в. вышли две работы J. Chiari et al. (1855) и R. Frommel (1882), в которых были описаны клинические наблюдения пациенток, на протяжении многих лет после родов страдавших от обильного выделения молозива, отсутствия менструации, снижения массы тела, депрессии и атрофии внутренних половых органов. Это состояние получило название «молочная сухотка» («синдром Киари – Фроммеля»).

Первыми, кто предположил, что у больных с галактореей вырабатывается избыток определенного гипофизарного гормона, подавляющего секрецию гонадотропинов, были J. Argonz и E. del Castillo (1953). Позднее

A. Forbes и F. Albright (1954) показали связь синдрома аменореи-галактореи с наличием аденомы гипофиза.

С открытием пролактина на рубеже 1970–1980 гг. были сформулированы современные концепции патофизиологических процессов, связанных с его секрецией [2, 6, 8–10].

Разнообразное биологическое действие пролактина особенно ярко проявляется при гиперпролактинемии в состояниях, т. к. наряду с гипофункцией яичников могут возникать множественные изменения функций различных органов и систем и некоторых метаболических процессов. Таким образом, это междисциплинарная проблема, в решении которой принимают участие разные специалисты.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМия И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Современная статистика свидетельствует об увеличении частоты встречаемости патологий щитовидной железы. Наиболее частой причиной гипотиреоза являются аутоиммунный тиреоидит, состояния после хирургического или лучевого воздействия на щитовидную железу.

Аутоиммунный тиреоидит – наиболее распространенная форма заболеваний щитовидной железы. В основе его лежит дефект Т-супрессоров, приводящий к аутоагрессии и образованию аутоантител с последующей инфильтрацией ткани железы лимфоцитами и плазматическими клетками. Следствием данного процесса является уменьшение функциональной активности тиреоцитов. Снижение уровня гормонов трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) приводит к снижению продукции глобулина, связывающего половые стероиды, увеличивается уровень свободных фракций андрогенов, следовательно, увеличивается концентрация 5 α -дегидротестостерона, снижается секреция эстрадиола, повышается выработка лютеинизирующего гормона (ЛГ), нарушается соотношение ЛГ/ФСГ (фолликулостимулирующего гормона), развивается ановуляция и СПКЯ.

Гипотиреоз является частой причиной вторичной гиперпролактинемии. Сочетание первичного гипотиреоза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом известно в литературе под названием синдрома Ван-Вика – Грамбаха – Росса [8]. Классическое объяснение феномена гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе заключается в том, что сниженный уровень тиреоидных гормонов вызывает избыточную выработку тиролиберина, что приводит к повышению секреции не только тиреотропного гормона, но и пролактина. Послеродовый вариант данного синдрома, или синдром Росса – Генесса, связан с усилением патологической галактореи, вызванной скрытым гипотиреозом, манифестирующим периоде лактации. В условиях декомпенсированного первичного гипотиреоза (синдром Ван-Вика – Грамбаха) у девочек-подростков развивается картина макромастии, галактореи, преждевременные месячные и метроррагии. Развитие подобного симптомокомплекса связано с возникающей при стимуляции тиролиберинемии гиперпролактинемии при возможном нарушении дофаминергической регуляции выработки пролактина [8, 9]. При сочетании гипотиреоза и гиперпролактинемии атерогенный потенциал крови повышается, отмечается увеличение содержания липопротеинов низ-

кой плотности, триглицеридов и снижение уровня липопротеинов высокой плотности, незначительное повышение уровня общего холестерина, что приводит к развитию ожирения, метаболического синдрома.

Следует, однако, отметить, что далеко не во всех случаях первичного гипотиреоза отмечается повышенный уровень пролактина в крови. С другой стороны, имеются данные об отсутствии четкой корреляции между уровнями тиреоидных гормонов и пролактина [8, 11].

Терапевтические подходы в коррекции гиперпролактинемии и гипотиреоза не совсем однозначны. По мнению многих специалистов, адекватное восполнение дефицита тиреоидных гормонов у пациентов с субклиническим или манифестным гипотиреозом приводит к нормализации вторичной гиперпролактинемии. Однако имеются и несколько противоположные мнения. В ряде работ высказана мысль о том, что далеко не всегда достижение эутиреоидного состояния – решение проблемы гиперпролактинемии, и этим больным необходимы препараты, дополнительно подавляющие секрецию пролактина. Существует мнение, что отсутствие снижения уровня пролактина в процессе терапии тиреоидными препаратами – косвенный признак наличия пролактин-секретирующей аденомы, что, в свою очередь, является показанием для более глубокого исследования гипофизарной дисфункции и, возможно, применения антидофаминергических препаратов.

Таким образом, данный процесс следует рассматривать в многофакторной плоскости, а проявления гиперпролактинемии требуют назначения комплексного лечения.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМия И МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Молочные железы женщины называют «зеркалом эндокринной системы». Подобный термин оправдан, т. к. на протяжении жизни ткани молочных желез подвергаются влиянию различных гормонов. На эпителий молочных желез оказывают влияние эстрогены и прогестерон, а также гонадотропные гормоны передней доли гипофиза – ФСГ и пролактин.

Эффекты пролактина на молочную железу заключаются в действии на рост железы, инициации и стимуляции начавшейся секреции молока [10, 12–14]. Под влиянием пролактина происходит развитие протоков из первичной протоковой системы. Начало развития молочных желез и пики секреции пролактина у девочек отмечаются в 4–7 и 9–11 лет. В пубертатном периоде секреция пролактина вновь усиливается, протоки молочной железы удлиняются и становятся ветвистыми, образуются железистые дольки. Во время беременности под действием пролактина растет число альвеол, долек, протоков, увеличиваются размеры желез, и они достигают полной морфологической зрелости [12].

В нормальной ситуации в тканях молочных желез смена процессов пролиферации и инволюции хорошо скоординированы, особенно в зависимости от фаз МЦ и отсутствии патологии в других звеньях эндокринной системы. В случаях возникновения патологии – снижения или неадекватного повышения уровней циркулирующих гормонов при нарушении нормального функционирования

гипоталамо-гипофизарной системы на любом ее уровне – происходит раскоординация физиологических преобразований в тканях и развиваются очаги патологической пролиферации эпителия. Это провоцирует развитие диффузных дисгормональных состояний молочных желез, что является фактором риска развития такого грозного заболевания, как рак молочной железы [15]. Вне беременности и лактации патологическое повышение пролактина может явиться причиной дискомфорта в молочных железах, связанного с мастодинией, масталгией и галактореей. При этом галакторея является частым (до 78% пациенток), но необязательным симптомом. Выраженность галактореи при гиперпролактинемии может варьировать от обильного спонтанного выделения молозива до периодического появления единичных капель.

Более чем у 97% женщин репродуктивного возраста с нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями выявлена патологическая перестройка молочных желез. При вторичной аменорее патология молочных желез встречается у 43,6% пациенток, среди пациенток с СПКЯ – в 25% случаев [5, 12, 16]. У женщин с нерегулярным МЦ по типу олигоменореи (80% больных) поражение молочных желез отмечается в 64,5%. При генитальной патологии, сопровождающейся дисфункциональными маточными кровотечениями, сопутствующее поражение молочной железы обнаруживается в 57,6% случаев. Частота и выраженность патологических изменений молочных желез коррелирует с частотой и длительностью гинекологических заболеваний.

Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости адекватной коррекции гиперпролактинемии, и безусловным лидером в этом вопросе является лекарственная терапия.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

История вопроса свидетельствует о разнонаправленных попытках влияния на повышенный уровень пролактина. Гиперпролактинемия подавлялась с помощью гонадотропинов, восполняя их дефицит, антиэстрогенов – для торможения положительной обратной связи эстрогенов и пролактина, тиреоидина, регулируя тиреотропин-релизинг гормон [16–18]. Но только с описанием основного фактора, ингибирующего синтез пролактина – дофамин, начался период «расцвета» медикаментозной терапии гиперпролактинемических состояний [18–22].

Препараты первых поколений (бромкриптин и др.) долгие годы демонстрировали свою эффективность в коррекции повышенного уровня пролактина. Их дозы зависят от выраженности гиперпролактинемии, постепенно снижаются под контролем уровня пролактина с последующим длительным использованием минимальной поддерживающей дозировки. На этом фоне у больных восстанавливаются овуляторные циклы, прекращается галакторея, улучшается общее самочувствие, претерпевают обратное развитие пролактиномы.

Но у большинства пациенток на фоне приема больших доз (3–7 таблеток в день) отмечаются такие побоч-

ные эффекты, как слабость, головокружение, головные боли, боли в эпигастральной области, диспептические расстройства, ортостатическая гипотензия. Это значительно снижает качество жизни пациентов и в большинстве случаев приводит к редукации дозы с последующим снижением лечебного эффекта. Кроме того, существует так называемая парлодел-резистентная форма гиперпролактинемии, когда применение больших доз традиционных препаратов не приводит к нормализации уровня пролактина [6, 18, 23, 24].

В 1982 г. появился селективный блокатор D2 рецепторов каберголин, обладающий высоким сродством к последним, длительным периодом полувыведения и выраженной пролактин-ингибирующей активностью при кратности приема препарата 1–2 р/сут и средней терапевтической дозе 0,5–1,0 мг/сут [6, 17, 19, 21]. В России лекарственное средство зарегистрировано в 1997 г. Препарат обладает приемлемым профилем токсичности: обычно побочные эффекты при использовании каберголина умеренно или слабо выражены, появляются в течение первых 2 нед. приема и в дальнейшем проходят самостоятельно. Побочные эффекты препарата дозозависимы. В случае развития выраженных или непрекращающихся побочных эффектов необходимо временное снижение дозы с последующим постепенным ее повышением (например, на 0,25 мг/нед в течение 2 нед.). При отмене каберголина нежелательные реакции исчезают в течение нескольких дней. Резистентность к каберголину составляет 10–15%. В связи с более высокой эффективностью и лучшей переносимостью по сравнению с бромкриптином каберголин является препаратом выбора при гиперпролактинемии и необходимости подавления лактации [23]. Эффективность каберголина в терапии гиперпролактинемических состояний различного генеза уже доказана в значительном количестве исследований [6, 21, 24, 25].

В маммологической практике препарат с успехом применяется для купирования синдрома масталгии, мастодинии на фоне гиперпролактинемии. Ниже мы приводим несколько достаточно показательных исследований.

Проанализированы результаты лечения каберголином 137 пациенток в возрасте 18–55 лет с доброкачественными заболеваниями молочных желез и гиперпролактинемией разной степени выраженности. Основными жалобами больных были масталгия и лакторея. У 105 больных отмечена выраженная гиперпролактинемия (1-я группа), у 32 – уровень пролактина соответствовал верхней границе нормы (2-я группа). Каберголин назначали по 0,25 и 0,5 мг 1 р/нед в течение 8–16 или 24 нед. У всех пациенток в динамике лечения проводили мониторинг уровня пролактина. Длительность наблюдения составила 12–24 мес.

В результате проведенного исследования выявлено, что у 99 (94%) больных 1-й группы достигнута стабильная нормализация уровня пролактина, у всех больных 2-й группы – снижение уровня пролактина до средних значений показателей нормы. У всех пациенток после лечения отмечено клиническое улучшение состояния ткани молочных желез и отсутствие болевого синдрома (Пустовойченко М.Н. и соавт., 2002).

При обследовании 120 женщин в возрасте 20–50 лет, предъявляющих жалобы на дискомфорт в молочных железах, нагрубание, болезненность и патологическую секрецию, был поставлен клиничко-рентгенологический диагноз диффузной дисгормональной дисплазии. В зависимости от использованных методов коррекции пациентки разделены на 3 группы (по 40 человек). Первая группа получала базисное лечение препаратами: ременс 20 капель 2 р/сут, 3 мес.; витамин Е + ретинол 1 капс. 3 р/сут, с 15-го дня цикла, 10 дней, 3 цикла индометацин 1 таблетка 3 р/сут, с 15-го дня цикла 10 дней (рофекоксиб 25 мг/сут или диклофенак 0,25, 4 р/сут), 3 цикла. Во второй группе проводилась базисная терапия и назначался бромокриптин 0,75, 1,25 мг/сут, с 15-го дня цикла, 10 дней, 3 цикла. Терапия в третьей группе состояла из аналогичной предыдущим базисной схемы на фоне приема каберголина 0,25 мг/сут на 18-й и 24-й день цикла, 3 цикла.

Результаты исследования: в 1-й группе больных отмечалось субъективное улучшение – уменьшение болей в молочных железах, нагрубания молочных желез, как правило, только в 3-м цикле лечения. Во 2-й группе субъективное улучшение состояния отмечалось на 2, 3-м циклах лечения. Часто были побочные эффекты бромокриптина. Наибольший эффект достигнут при лечении каберголином на фоне базисной терапии, притом субъективный эффект проявлялся после 1-го цикла лечения, отказов от терапии из-за побочных эффектов не отмечалось. По данным объективного обследования (УЗИ молочных желез или маммография): в 1-й группе больных картина не изменилась в 12% случаев, улучшилась в 62% случаев,

исчезновение признаков заболевания – в 26% случаев. Во 2-й группе больных нет изменений в 8% случаев, улучшение – в 64%, исчезновение признаков заболевания – в 28% случаев. В 3-й группе больных без динамики – 5%, улучшение – 63% случаев, исчезновение признаков заболевания – у 32% пациенток.

Таким образом, наибольшая эффективность и приемлемый профиль токсичности, а также удобство использования делают препарат каберголин более привлекательной терапевтической опцией в лечении мастопатии на фоне гиперпролактинемии.

Нельзя не отметить, что в определенных клинических случаях применение классических лекарственных форм невозможно. Существует ли альтернатива? В маммологической практике – несомненно. В этом отношении небезыntenесны фитопрепараты. Экзотическое растение *Agnus castus* обладает дофаминергическим действием, а его использование при гиперпролактинемии приводит к снижению продукции гормона. В ряде исследований показана клиническая эффективность фитопрепаратов на основе *Agnus castus* у женщин с умеренной гиперпролактинемией неопухолевого генеза, развившейся на фоне приема гормональных контрацептивов, с ПМС, мастопатией, психоэмоциональными расстройствами [26–31].

Резюмируя вышесказанное, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что на сегодняшний день существуют реальные персонализированные методы медикаментозной коррекции гиперпролактинемических состояний, а залог правильного выбора лечебного алгоритма – взаимодействие профессионалов разных специальностей.



ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Мельниченко Г.М., Романцова Т.И. и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы. *Вестник репродуктивного здоровья*, 2009, 2 (июнь): 6–12. / Dedov I.I., Melnichenko G.M., Romantsova T.I. et al. Hyperprolactinemia. Contemporary approaches and old problems. *Vestnik Reproktivnogo Zdorovya*, 2009, 2 (June): 6–12.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.М., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М.: Триада-Х, 2004. 304 с. / Dedov I.I., Melnichenko G.M., Romantseva T.I. Hyperprolactinemia syndrome. M.: Triada-H, 2004. 304 p.
- Дзеранова Л.К., Иловайская И.А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов. *Эффективная фармакотерапия*, 2012, 1: 2–7. / Dzeranova L.K., Ilovayskaya I.A. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: clinical guidelines of the International Society of Endocrinology and view of the Russian experts. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2012, 1: 2–7.
- Линде В.А., Татарова Н.А. Предменструальный синдром. С-Пб.: Гиппократ 2005, 216 с. / Linde V.A., Tatárova N.A. Premenstrual syndrome. S-Pb.: Gippokrat, 2005, 216 p.
- Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Предменструальный синдром. *Гинекология*, 2005, 7(4): 210–214. / Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A. Premenstrual syndrome. *Ginekologiya*, 2005, 7(4): 210–214.
- Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. М.: Практическая медицина, 2014. 208 с. / Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. Reference Guide of Gynecologist-Endocrinologist. M.: Prakticheskaya Meditsina, 2014. 208 p.
- Duvan CI, Cumaoglu A, Turhan NO et al. Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2010 Jan. 19.
- Попова С.С. Гиперпролактинемия: от теории к практике. *Здоровья України*, 2013, 10/1. / Popova S.S. Hyperprolactinemia: from theory to practice. *Zdoroviya Ukrainy*, 2013, 10/1.
- Субхангулов З.М. Клинико-патогенетическое значение пролактина в крови в зависимости от массы щитовидной железы больных с узловым эутиреоидным зобом. *Здравоохранение Башкортостана*, 2005, 5: 62–64. / Subkhangulov Z.M. Clinical-pathogenetic value of prolactin in blood depending on the thyroid gland weight in patients with nodular euthyroid goiter. *Zdravookhraneniye Bashkortostana*, 2005, 5: 62–64.
- Сергеева Н.И., Дзеранова Л.К., Меских Е.В. и др. Участие пролактина в формировании фиброзно-кистозной мастопатии. Пролактин и нормопролактинемическая галакторея *Акушерство и гинекология*, 2005, 2: 13–15. / Sergeeva N.I., Dzeranova L.K., Meskikh E.V. et al. The role of prolactin in the formation of fibrocystic breasts. Prolactin and normoprolactinemic galactorrhea. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2005, 2: 13–15.
- Максимова А.В., Пинигина Ю.И., Строев Ю.И. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотиреоз, пролактин и женская репродуктивная система. *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2011, 2(24): 122–130. / Maksimova A.V., Pinigina Y.I., Stroyev Y.I. Autoimmune Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, prolactin and female reproductive system. *Aktualnye Problemy Transportnoy Meditsiny*, 2011, 2(24): 122–130.
- Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология. *Гинекология*, 2012, 14(6): 12–16. / Andreeva E.N., Khamoshina M.B., Rudneva O.D. Prolactin and mammary glands: health and disease. *Ginekologiya*, 2012, 14(6): 12–16.
- Балан В.Е. Коррекция различных состояний, обусловленных гиперпролактинемией, растительными препаратами. *Consilium medicum*, 2007, 9(6): 80–84. / Balan V.E. Managing various conditions associated with hyperprolactinemia with herbal medicines. *Consilium medicum*, 2007, 9(6): 80–84.
- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Бондаренко А.А. Влияние пролактина на состояние молочных желез. *Медицинские аспекты здоровья женщины*, 2011, 3/1(43): 29–37. / Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Bondarenko A.A. Effect of prolactin on breast condition. *Meditsinskiye Aspekty Zdorovya Zhenshchiny*, 2011, 3/1(43): 29–37.
- Тагиева Т.Т. Факторы риска развития заболеваний молочных желез. *Вестн. Рос. онкологич. науч. центра имени Н.Н. Блохина РАМН*, 2007, 18(3): 68–73. / Tagiyeva T.T. Risk factors for breast diseases. *Vestnik Ros. onkol. nauch. tsentra imeni N.N. Blokhina RAMN*, 2007, 18(3): 68–73.
- Прилепская В.Н. Современные подходы к лечению фиброзно-кистозной мастопатии. *Гинекология*, 2007, Экстравыпуск: 9–14. /

- Prilepskaya V.N. Current approaches to the treatment of fibrocystic breasts. *Ginekologiya*, 2007, Extra issue: 9-14.
17. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемия: тридцатилетняя история изучения синдрома. *Здоровья Украины*, 2007, 10/1. / Melnichenko G.A. Hyperprolactinemia: thirty-year history of the study of the syndrome. *Zdoroviya Ukrainy*, 2007, 10/1.
 18. Мокрышева Н.Г., Марова Е.И. Перспективы медикаментозного лечения гиперпролактинемии: обзор литературы. *Пробл. Репродукции*, 2003, 9(2): 33-41. / Mokrysheva N.G., Marova E.I. Prospects for pharmacological treatment of hyperprolactinemia: a review of literature. *Probl. Reproduktsii*, 2003, 9(2): 33-41.
 19. Болдырева Н.В., Уварова Е.В., Мелешко И.К. Сравнительная оценка результатов применения агонистов дофамина при гиперпролактинемии неопухолевого генеза. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2006, 6: 36-43. / Boldyreva N.V., Uvarova E.V., Meleshko I.K. Comparative evaluation of the results of use of dopamine agonists in non-neoplastic hyperprolactinemia. *Reproduktivnoe Zdravie Detey i Podrostkov*, 2006, 6: 36-43.
 20. Прилепская В.Н. Гиперпролактинемия аменорея. Эффективность лечения бромокриптином. *Гинекология*, 2000, 2(5): 145-146. / Prilepskaya V.N. Hyperprolactinemic amenorrhea. The effectiveness of treatment with bromocriptine. *Ginekologiya*, 2000, 2(5): 145-146.
 21. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. *Пробл. Эндокринологии*, 2013, 6: 19-26. / Dedov I.I., Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A. et al. Federal guidelines for hyperprolactinemia: clinical pattern, diagnosis, differential diagnosis and treatment methods. *Probl. Endokrinologii*, 2013, 6: 19-26.
 22. Daniele C, Thompson CJ, Pittler MN. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf*, 2005, 28: 319-332.
 23. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Бармина И.И. и др. Резистентность к терапии агонистами дофамина у пациентов с гиперпролактинемией. *Вестник репродуктивного здоровья*, 2007, 1: 33-41. / Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Barmina I.I. et al. Resistance to dopamine agonist therapy in patients with hyperprolactinemia. *Vestnik Reproductivnogo Zdorovya*, 2007, 1: 33-41.
 24. Шилин Д.Е., Адамян Л.В. Каберголин: 25 лет в терапии патологической гиперпролактинемии. *Гинекология*, 2010, 12(1): 34-39. / Shilin D.E., Adamyan L.V. Cabergoline: 25 years in the treatment of pathological hyperprolactinemia. *Ginekologiya*, 2010, 12(1): 34-39.
 25. Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю. Каберголин: 30-летнее единство опыта и доверия. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2013, 13(6): 45-49. / Dzeranova L.K., Vorotnikova S.Y. Cabergoline: 30-year unity of experience and trust. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2013, 13(6): 45-49.
 26. Артымук Н.В., Устинова Т.А., Власова В.В. Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2011, 2: 65-68. / Artyumuk N.V., Ustinova T.A., Vlasova V.V. Experience with Vitex Agnus-Castus in multimodal treatment of patients with polycystic ovary syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2011, 2: 65-68.
 27. Вуттке В., Ярри Г., Зайдлова-Вуттке Д. Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (Vitex Agnus castus) в гинекологической практике. *Пробл. Репродукции*, 2009, 4: 53-57. / Wuttke W., Jarry H., Seidlova-Wuttke D. Therapeutic prospects for extracts from chaste tree (Vitex agnus-castus) in gynecological practice. *Problemy Reproduktsii*, 2009, 4: 53-57.
 28. Мрочек Л.Н. Возможности применения препарата «Циклодинон» в лечении психоэмоциональных расстройств у женщин в климактерическом периоде. *Медицинские новости*, 2008, 12: 81-82. / Mrochek L.N. Prospects for the use of Cyclo-dynon in the treatment of psycho-emotional disorders in menopausal women. *Meditsinskie Novosti*, 2008, 12: 81-82.
 29. Сметник В.П., Бутарева А.Б. Опыт применения фитопрепарата агнукастон у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией. *Пробл. репродукции*, 2005, 11(5): 50-54. / Smetnik V.P., Butareva A.B. Experience with Agnucaston phytopreparation in patients with corpus luteum failure and hyperprolactinemia. *Problemy Reproduktsii*, 2005, 11(5): 50-54.
 30. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Влияние бромокриптина и циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина в гиперпролактинемией репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2010, 9(2): 41-43. / Suturina L.V., Popova L.N. The effects of bromocriptine and Cyclo-dynon on clinical symptoms and prolactin levels with hyperprolactinemia of the reproductive age. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2010, 9(2): 41-43.
 31. Castillo E, Garibay M, Mirabent F. Effect of alpha dihydroergocryptine in patients with fibrocystic breast disease. *Gynecol Obstet Mex*, 2006, 74: 580-584.



РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru