

# Применение тамоксифена у пациенток с пролактиномами, резистентными к агонистам дофамина

© Н.С. Федорова, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, С.Ю. Воротникова, Г.А. Мельниченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность препарата тамоксифен у пациентов с пролактин-секретирующими опухолями гипофиза, резистентными к агонистам дофамина.

**Материал и методы.** В исследование были включены 6 женщин в возрасте 23—38 лет. Все пациентки получали каберголин длительное время без нормализации уровня ПРЛ и нивелирования вторичного гипогонадизма; доза каберголина — 1—7 мг/нед. К терапии каберголином был добавлен тамоксифен в дозе 20—40 мг/сут; данную комбинированную терапию пациентки получали в течение 3 мес.

**Результаты.** На фоне комбинированной терапии каберголином и тамоксифеном значимое снижение уровня ПРЛ в крови (на 22—66% от исходного) отмечено у всех пациенток. Однако ни у одной пациентки уровень ПРЛ не достиг нормального. Несмотря на это у 2 пациенток восстановился менструальный цикл (у одной через 1,5 мес после отмены тамоксифена наступила беременность, завершившаяся родами, у второй после отмены тамоксифена аменорея возобновилась). После отмены тамоксифена 2 пациенткам, у которых не восстановился менструальный цикл, был назначен диогестерон для профилактики гиперплазии эндометрия. У одной пациентки, у которой были сохранены менструации до назначения тамоксифена, была выявлена гиперплазия эндометрия, что послужило поводом для отдельного диагностического выскабливания и уменьшения дозы тамоксифена. В дальнейшем через 1 мес после отмены тамоксифена у этой пациентки наступила беременность, завершившаяся родами двойни. Одной пациентке с беременностью в анамнезе была установлена внутриматочная система с содержанием левоноргестрела за 2 мес до начала приема тамоксифена.

**Заключение.** Тамоксифен в комбинации с каберголином способствует снижению уровня ПРЛ в крови у пациентов с пролактин-секретирующими опухолями гипофиза, резистентными к агонистам дофамина. У ряда женщин с пролактиномами, резистентными к агонистам дофамина, и гипоестрогемией назначение тамоксифена приводит к восстановлению менструального цикла.

*Ключевые слова:* пролактинома, резистентность к агонистам дофамина, тамоксифен.

## Tamoxifen in patients with dopamine agonist-resistant prolactinomas

© Natalia S. Fedorova, Larisa K. Dzeranova, Ekaterina A. Pigarova, Svetlana Yu. Vorotnikova, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**Aim** — to assess the efficacy and safety of tamoxifen in patients with prolactin-secreting pituitary tumors resistant to treatment with dopamine agonists.

**Material and methods.** The study included 6 females aged 23—38 years. All patients received cabergoline for a prolonged time without normalization of prolactin levels and reversal of secondary hypogonadism. The cabergoline dose was 1—7 mg/week. Cabergoline administration was combined with tamoxifen at a dose of 20 mg per day, with a subsequent increase to 40 mg per day after 4 weeks of treatment. Patients received this combination therapy for 3 months.

**Results.** Combined cabergoline and tamoxifen therapy resulted in a significant reduction in prolactin levels in all treated patients, which amounted to 22—66% of the baseline value. However, none of the patients achieved complete normalization of prolactin levels. Despite this fact, 2 patients developed normalization of the menstrual cycle. One of these got pregnant 1.5 months after discontinuation of tamoxifen and gave birth to a child. The second patient had amenorrhea recurrence after tamoxifen discontinuation. After tamoxifen discontinuation, two patients with amenorrhea were treated with dydrogesterone to prevent endometrial hyperplasia. One patient who had a normal menstrual function before tamoxifen developed endometrial hyperplasia, which was the cause for separate diagnostic curettage and a reduction in the tamoxifen dose to 20 mg per day. One month after tamoxifen discontinuation, the patient naturally conceived and subsequently gave birth to twins. One patient underwent placement of an intrauterine system containing levonorgestrel 2 months before the start of tamoxifen.

**Conclusion.** Tamoxifen in combination with cabergoline provides an additional decrease in prolactin levels in patients with initial resistance to dopamine agonists. In patients with dopamine agonist-resistant prolactinomas and hypoestrogenemia, tamoxifen leads to normalization of the menstrual cycle.

*Keywords:* prolactinoma, dopamine agonist resistance, tamoxifen.

На долю пролактин-секретирующих аденом приходится примерно 40% всех гормонально-активных новообразований гипофиза [1, 2]. Пролактиномы часто приводят к формированию гипогонадизма, нарушениям психоэмоциональной сферы и при значительных размерах — к симптомам объемного процесса в хиазмально-селлярной области. Заболеванию в первую очередь подвержены молодые жен-

щины, у которых основной причиной обращения к врачу является бесплодие. Реже эти опухоли встречаются у мужчин и детей. В последнем случае пролактиномы чаще имеют большие размеры и характеризуются агрессивным ростом [3, 4].

Терапия агонистами дофаминовых рецепторов в большинстве случаев позволяет добиться нормализации уровня пролактина (ПРЛ) в сыворотке,

Таблица 1. Дизайн исследования

	Фаза					
	скрининг	инициация терапии		терапия		
№ визита	1	2	3	4	5	6
День	-7	0	14	28	56	84
Лечение	Агонисты дофамина	Агонисты дофамина + тамоксифен	Агонисты дофамина + тамоксифен	Агонисты дофамина + тамоксифен (возможное повышение дозы препарата)	Агонисты дофамина + тамоксифен	Агонисты дофамина + тамоксифен

уменьшения размеров опухоли и устранения сопровождающих гиперпролактинемии нарушений. Однако, несмотря на успехи медикаментозной терапии, приблизительно у 15–20% пациентов наблюдается резистентность к агонистам дофамина [5, 6]. Даже оперативное лечение в случае неэффективности медикаментозной терапии, оказывается эффективным только в 40–50% случаев, что связано с частым агрессивным ростом дофаминрезистентных опухолей, с распространением их в труднодоступные отделы мозга, а также с риском развития множественного дефицита гормонов гипофиза [7–9].

Частота резистентности к лечению агонистами дофамина у пациентов с пролактиномами, особенно среди женщин репродуктивного возраста, и отсутствие четких подходов к решению данной проблемы определяют необходимость ее дальнейшей разработки.

В литературе [10] имеются сведения о наличии в ткани пролактином эстрогеновых рецепторов, а также единичные работы по применению в лечении селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР) при пролактиномах. В связи с этим целесообразно изучить возможность применения и безопасность тамоксифена в таких случаях, а также разработать оптимальную схему приема тамоксифена у данной группы пациентов.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препарата тамоксифен у пациентов с пролактин-секретирующими опухолями гипофиза, резистентными к агонистам дофамина.

## Материал и методы

Проведено открытое пилотное проспективное одноцентровое клиническое исследование. Протокол исследования, образец индивидуальной карты пациента, информация для пациента и форма информированного согласия пациента получили одобрение этического комитета ФГБУ ЭНЦ (протокол №6 от 20.04.11). Набор пациентов проводился на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ. В исследование включались пациенты старше 18 лет с диагнозом пролактин-секретирующей опухоли гипофиза, подтвержденным данными

гормонального исследования крови и МРТ головного мозга, резистентные к лечению агонистами дофамина.

Резистентность к терапии агонистами дофамина оценивалась как недостижение ремиссии заболевания (нормализация уровня ПРЛ сыворотки крови и/или уменьшение размера аденомы на 50%) у пациентов, получающих лечение агонистами дофамина в высоких дозах ( $\geq 3$  мг каберголина в неделю) в течение  $\geq 6$  мес.

В исследование не включались пациенты с гиперпролактинемией неопухолового генеза, с абсолютными показаниями к оперативному лечению, беременные и лактирующие женщины, пациенты с некомпенсированным центральным гипотиреозом и гипокортицизмом, пациенты, получающие заместительную гормональную терапию половыми стероидами по поводу гипогонадотропного гипогонадизма, пациенты с тяжелыми органическими и психическими заболеваниями, с тяжелыми заболеваниями печени и почек, с острыми или обострениями хронических инфекционных заболеваний и пациенты, одновременно участвующие в другом клиническом исследовании. Критериями исключения являлись также гиперчувствительность к тамоксифену, злоупотребление алкоголем, наркотическими или лекарственными препаратами в течение 6 мес до включения в исследование.

При первом визите тамоксифен назначался в дозе 20 мг/сут в дополнение к каберголину, доза которого не менялась. При отсутствии нормализации ПРЛ через 1 мес дозу тамоксифена увеличивали до 40 мг/сут. Данную комбинированную терапию пациентки получали в течение последующих 3 мес (табл. 1).

Эффективность терапии оценивалась по уровню ПРЛ в крови, (автоматизированная система Vitros 3600 («Johnson & Johnson», США) и изменению клинических проявлений гиперпролактинемии после применения тамоксифена.

Оценку симптомов заболевания (снижение либидо, частота и интенсивность головной боли, головокружение) проводили по балльной шкале (пациентки заполняли опросники: 0 баллов — симптом не наблюдался, 1 балл — легкая степень, 2 балла — уме-

Таблица 2. Характеристика пациентов до лечения тамоксифеном

Характеристика	Номер пациента					
	1	2	3	4	5	6
Возраст, годы	26	33	29	23	38	24
Длительность заболевания, годы	5	13	11	11	14	11
ПРЛ в дебюте заболевания, мЕд/л	1781	3596	4000	1028	3540	5066
ПРЛ, мЕд/л	1821	1583	2233	3363	5168	11200
Объем опухоли, мм <sup>3</sup>	50	726	НА*	1073	693	288
Доза каберголина, мг/нед	3,5	1 <sup>1</sup>	2,5 <sup>2</sup>	2 <sup>3</sup>	7	3,5
Операция	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да
Лучевая терапия	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет

*Примечание.* \* — неоднородность аденогипофиза. <sup>1</sup> — постепенное восстановление дозы каберголина после перерыва в его приеме в связи с предшествующим пробным лечением аналогами соматостатина; в анамнезе длительный прием каберголина 3,5 мг/нед; <sup>2</sup> — доза каберголина, на фоне приема которой имел место регулярный менструальный цикл, по экономическим причинам доза каберголина не увеличена; в анамнезе длительный прием каберголина 3 мг/нед; <sup>3</sup> — дальнейшее увеличение дозы препарата не приводило к снижению уровня ПРЛ, по экономическим причинам доза каберголина не увеличена; в анамнезе прием каберголина 3,5 мг/нед.

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов в ходе исследования

Характеристика	Номер пациента					
	1	2	3	4	5	6
Снижение ПРЛ, %	32	38	45	22	66	64
Менструальный цикл до исследования	Аменорея	Аменорея	Регулярный	Аменорея	Олигоменорея. Установлена ВМС с левоноргестрелом	Аменорея
Менструальный цикл в ходе исследования	Восстановление		РДВ	Восстановление		
Менструальный цикл после отмены тамоксифена	Олигоменорея → аменорея		Беременность	Беременность		
Профилактика гиперплазии эндометрия		Дюфастон				Дюфастон

ренная степень, 3 балла — сильная степень, 4 балла — очень сильная степень).

Безопасность препарата оценивали по результатам определения биохимических показателей в крови [глюкоза, кальций общий, натрий, калий, хлориды, АЛТ, АСТ, креатинин, билирубин (анализатор Architect plus C 4000; «Abbott Diagnostics», США)], общего анализа крови (автоматический анализатор Sysmex XE-2100 D, «Sysmex», Япония), коагулограммы (ACL Elite Pro, Instrumental Laboratory), УЗИ органов малого таза (толщина эндометрия), а также на основании данных опросников, в которых пациентки отмечали следующие симптомы: приливы, тошнота, рвота, жажда, понос, запор. Выраженность и частоту побочных явлений при применении тамоксифена оценивали по балльной шкале — от 0 до 4 баллов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010, Statistica for Windows v.10.

Количественные данные приведены в виде медианы и квартилей Me (Q25; Q75). Для оценки изменения показателей в разное время, если число повторных измерений равнялось 2, применяли критерий знаков. Если число повторных измерений превышало 2, использовали критерий Фридмана. Раз-

личия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование были включены 6 женщин в возрасте 23—38 лет. Все пациентки длительное время получали каберголин в дозе 1—7 мг/нед. Трём пациенткам ранее была проведена трансназальная аденомэктомия; одна из них была прооперирована 2 раза. Одной пациентке было проведено радиохирургическое лечение («Гамма-нож») в общей дозе 44 Гр (табл. 2).

На фоне комбинированной терапии каберголином и тамоксифеном значимое снижение уровня ПРЛ крови отмечено у всех пациенток (критерий Фридмана,  $\chi^2(4) = 16,13$ ;  $p = 0,003$ ) (рис. 1). Снижение уровня ПРЛ через 3 мес составляло 22—66% (рис. 2). Однако ни у одной пациентки нормализации ПРЛ отмечено не было. Нормальным уровнем ПРЛ в настоящем исследовании считался показатель в пределах 90,0—540,0 мЕд/л.

Из 6 участниц исследования у 5 был нарушен менструальный цикл (у одной — олигоменорея, у 4 — аменорея от 6 мес до 12 лет). У одной пациентки сохранялся регулярный менструальный цикл (табл. 3).

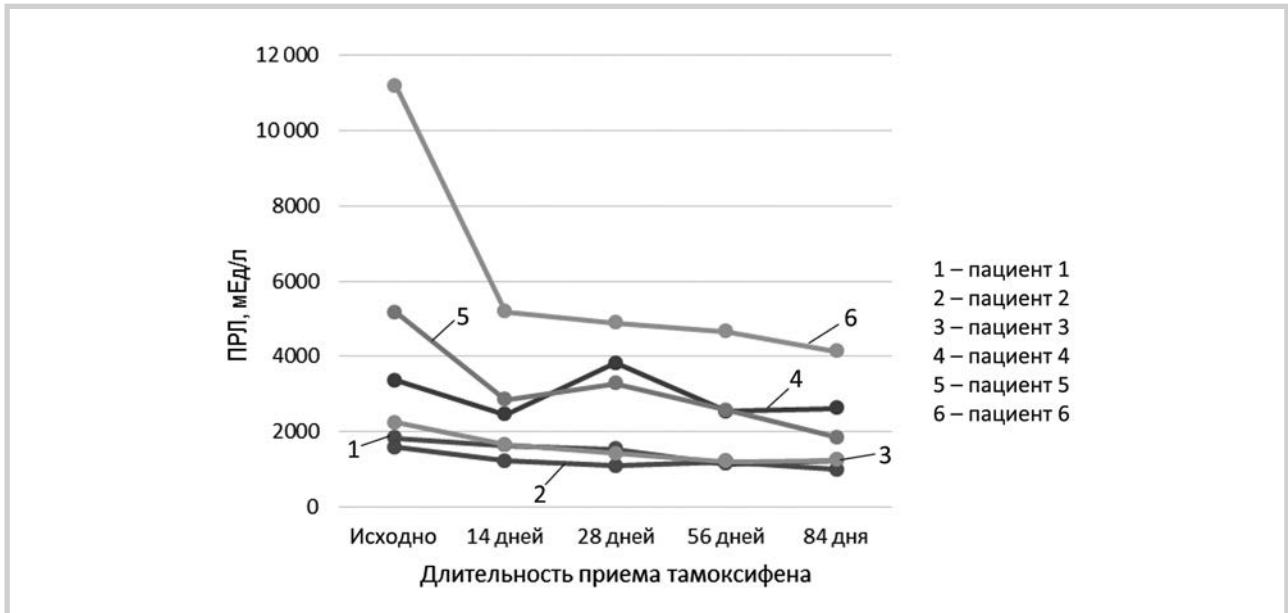


Рис. 1. Динамика уровня ПРЛ на фоне лечения тамоксифеном.

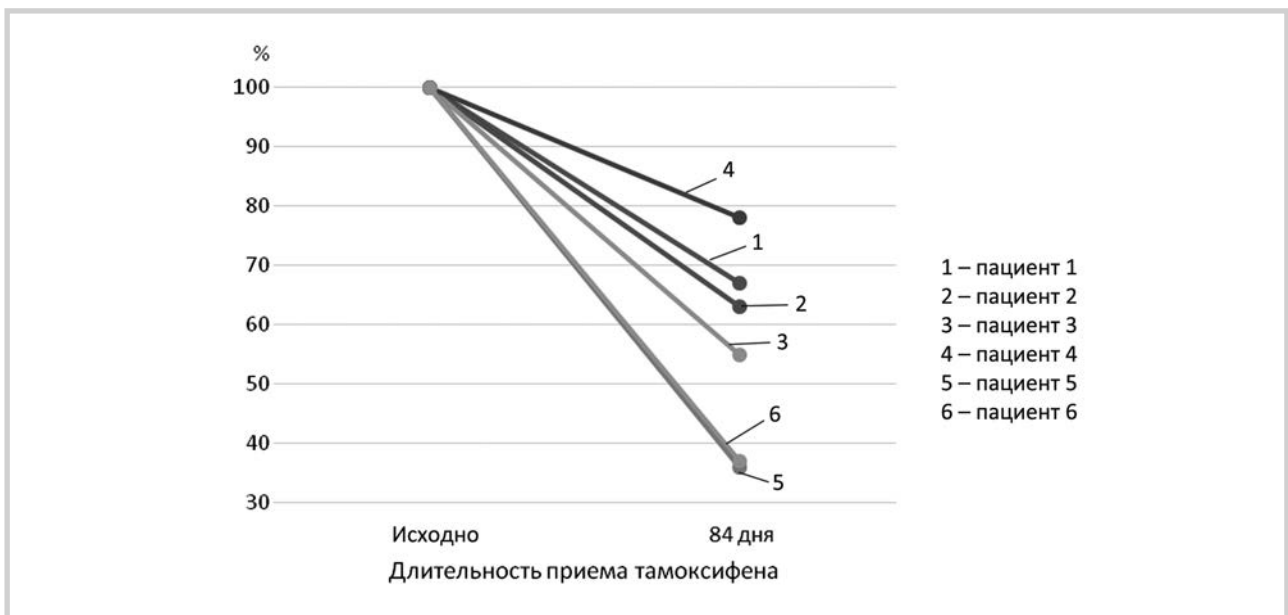


Рис. 2. Динамика снижения уровня ПРЛ через 3 мес лечения.

У 2 пациенток в ходе исследования восстановился менструальный цикл. У одной из них через 1,5 мес после отмены тамоксифена наступила беременность, которая завершилась самостоятельными родами в срок. После родов и завершения лактации вновь выявлен высокий уровень ПРЛ и назначена терапия агонистами дофамина. У второй пациентки после отмены тамоксифена вновь отмечено нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, в дальнейшем перешедшей в аменорею.

После отмены тамоксифена 2 пациенткам, у которых не восстановился менструальный цикл, назна-

чен дидрогестерон (дюфастон) для профилактики гиперплазии эндометрия.

У одной пациентки с сохраненной менструальной функцией диагностирована гиперплазия эндометрия, что послужило поводом для раздельного диагностического выскабливания (РДВ) и уменьшения дозы тамоксифена. Через 1 мес отмены тамоксифена у этой пациентки наступила беременность, завершившаяся рождением двойни.

Известно, что тамоксифен способен вызывать изменения в эндометрии, такие как гиперплазия, полип, рак [11], в связи с чем одной пациентке с бе-

Таблица 4. Биохимические показатели крови до и после приема тамоксифена\*

Показатель	До лечения	После лечения	Критерий Фридмана, $p$
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,7; 5,2)	4,9 (4,8; 5,0)	$\chi^2(3)=4,2; p=0,24$
Билирубин, мкмоль/л	8,7 (6,3; 11,5)	6,5 (5,5; 7,4)	$\chi^2(3)=0,6; p=0,89$
Холестерин общий**, ммоль/л	5,4 (4,9; 5,3)	4,5 (4,0; 4,6)	$\chi^2(1)=5,0; p=0,02$
ЛПНП**, ммоль/л	2,7 (2,7; 2,9)	2,3 (2,2; 2,4)	$\chi^2(1)=4,0; p=0,05$
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,5; 1,7)	1,4 (0,9; 1,6)	$\chi^2(1)=0,3; p=0,56$
Триглицериды, ммоль/л	0,7 (0,5; 1,0)	0,65 (0,5; 0,7)	
Кальций, ммоль/л	2,39 (2,35; 2,44)	2,36 (2,28; 2,51)	$\chi^2(3)=1,2; p=0,73$
Креатинин, мкмоль/л	83 (56; 91)	72 (61; 82)	$\chi^2(3)=0,5; p=0,91$
АЛТ, Ед/л	12,3 (11,6; 15,0)	13,2 (10,0; 13,5)	$\chi^2(3)=1,0; p=0,8$
АСТ, Ед/л	21,0 (13,9; 21,1)	18,2 (13,0; 22,3)	$\chi^2(3)=0,6; p=0,89$
Лейкоциты, $10^9/л$	4,6 (4,1; 6,0)	5,4 (5,1; 5,9)	$\chi^2(3)=0,7; p=0,87$
Тромбоциты, $10^9/л$	195 (188; 249)	212 (173; 233)	$\chi^2(3)=2,6; p=0,46$

Примечание. \* — в таблице приведены значения Ме (Q25; Q75) до начала приема тамоксифена и через 3 мес; использовался критерий Фридмана, так как анализы крови проводились 4 раза в течение исследования. \*\* — статистически значимое снижение данных показателей расценивалось как положительный момент в лечении гиперпролактинемии.

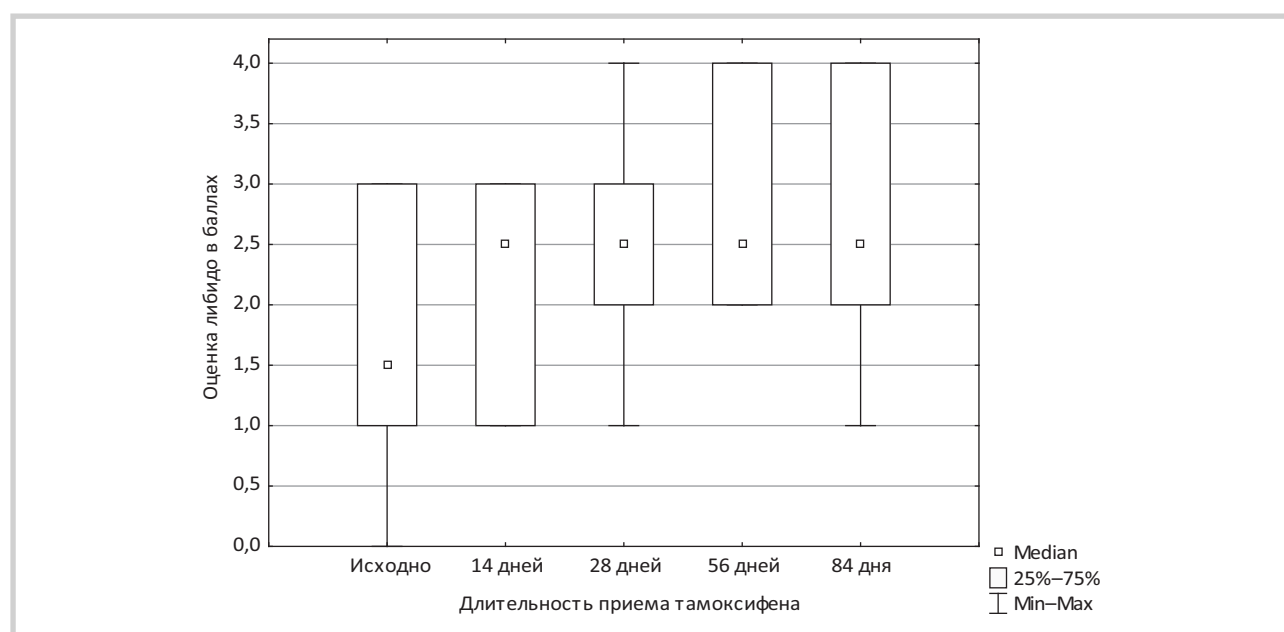


Рис. 3. Изменение либидо на фоне приема тамоксифена.

ременностью в анамнезе, завершившейся родами, за 2 мес до начала приема тамоксифена была установлена внутриматочная система с левоноргестрелом [12].

Лакторрея выявлена у 5 пациенток. В ходе исследования ни у одной пациентки не было отмечено изменения степени лакторреи. При субъективной оценке зафиксировано повышение либидо [ $\chi^2(4)=10,98; p=0,03$ ] (рис. 3).

Статистически значимых изменений в частоте и интенсивности головной боли и головокружения на фоне приема тамоксифена не выявлено.

Тамоксифен не вызывал отрицательных сдвигов в углеводном, жировом, фосфорно-кальциевом обмене, системе крови, функции почек и печени (табл. 4). Также не отмечено влияния тамоксифена

на ИМТ. До начала комбинированной терапии средний ИМТ составил  $20,6 \text{ кг/м}^2$  (19,8; 22,8), после окончания приема тамоксифена —  $21,85 \text{ кг/м}^2$  (19,5; 22,4) (критерий знаков  $Z=-0,4; p=0,68$ ).

На основании анализа данных опросников, заполняемых пациентами при каждом визите, отслеживались нежелательные явления. При статистическом анализе (ANOVA Фридмана) данных за появление побочных эффектов, таких как приливы, жажда, тошнота, рвота, нарушение стула, не получено.

## Обсуждение

Несмотря на успехи лечения пролактином агонистами дофамина, хирургическими операциями и

лучевой терапией, у части больных компенсации заболевания достичь не удается. В развитии и прогрессировании новообразований гипофиза могут играть роль эстрогены, которые *in vitro* и *in vivo* стимулируют секрецию ПРЛ и митогенные процессы в лактотрофах [13]. Пролиферативное влияние эстрогенов на пролактин-секретирующие клетки гипофиза подтверждается известной гиперплазией последнего во время беременности, а также развитием аденомы гипофиза у мужчин-транссексуалов, получавших высокие дозы эстрогенов [14, 15].

Эффекты эстрогенов реализуются через эстрогеновые рецепторы (ЭР), присутствующие во многих тканях, в том числе в гипофизе. G. Kaptain и соавт. [16] в 1999 г. выявили ЭР в пролактиномах у 21 (72%) из 29 женщин независимо от возраста, менструальной функции, размера и инвазивности опухоли, чувствительности к агонистам дофамина, дооперационного уровня ПРЛ крови. В рецидивирующих аденомах количество ЭР было значительно снижено. Кроме того, известно, что в тканях опухолей гипофиза различается экспрессия подвидов ЭР- $\alpha$  и  $\beta$ . M. Shupnik и соавт. [17] установили, что в пролактиномах, большинстве гонадотропином, неактивных аденомах гипофиза чаще выявляется экспрессия ЭР- $\alpha$ . Это согласуется с результатами многих авторов, использовавших различные другие методы выявления рецепторов ЭР, которые продемонстрировали преимущественную экспрессию ЭР- $\alpha$  в клетках лактотрофов [18–21]. V. Manogjan и соавт. [22] при проведении иммуногистохимического исследования у 75 пациентов обнаружили одинаковую экспрессию обоих подтипов ЭР в ядрах клеток пролактином, гонадотропином, соматотропином и неактивных аденом гипофиза. Значительное преобладание повышенной экспрессии ЭР- $\alpha$  наблюдалось в макроаденомах по сравнению с микроаденомами и в неинвазивных аденомах по сравнению с инвазивными опухолями.

Таким образом, эстрогены являются мощными ростовыми факторами, и модификация их эффекта может служить терапевтической мишенью при ингибировании секреции ПРЛ и роста лактотрофов.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) действуют как эстрогены в одних тканях-мишенях и оказывают антагонистический эффект в других. Тамоксифен обладает противоопухолевым действием, конкурентно ингибируя ЭР в опухолях органов-мишеней.

В литературе описано лишь 26 случаев применения тамоксифена при пролактиномах, и все они относятся к концу XX столетия. Наиболее крупное из них проведено W. Volker и соавт. [23] в 1982 г., которые обнаружили хороший аддитивный эффект тамоксифена (10–20 мг/сут) при лечении бромкриптином (2,5–10 мг/сут) у 6 из 10 пациенток с пролактиномами. У этих пациенток наблюдалось

удовлетворительное снижение уровня ПРЛ в крови, исчезали аменорея и лакторейя. У одной из них на фоне такого комбинированного лечения наступила беременность. У 4 женщин лечение не было эффективным, что не зависело от объема опухоли или клинических/биохимических особенностей заболевания.

Исследование W. Völker и соавт. [23] остается единственным, которое позволяет судить о частоте положительного эффекта тамоксифена у пациентов с пролактиномами. Остальные публикации представляют собой описание отдельных случаев. Эффективность тамоксифена, отмеченная W. Volker и соавт. [23] у 60% больных, демонстрирует перспективность применения этого препарата в комбинации с агонистами дофамина в случаях резистентных к агонистам дофамина ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза.

В нашем исследовании впервые было показано, что тамоксифен в комбинации с каберголином эффективно снижает уровень ПРЛ в крови у пациентов с резистентными пролактиномами, тогда как в ранее проведенных исследованиях применяли тамоксифен в качестве монотерапии или в комбинации с другими агонистами дофамина.

В 60-х годах XX века тамоксифен был предложен в качестве контрацептива. В исследованиях на животных [24] он предотвращал имплантацию blastocysts в стенку матки. В дальнейшем была выявлена способность тамоксифена стимулировать овуляцию. В гипоталамусе тамоксифен конкурирует с эстрадиолом за связывание с цитоплазматическими рецепторами и оказывает антиэстрогенный эффект, повышая секрецию гонадолиберина, который стимулирует выработку ЛГ и ФСГ.

При исследовании 60 женщин с синдромом поликистозных яичников и бесплодием показано, что тамоксифен может заменять кломифена цитрат у пациенток с резистентностью к последнему [25]. В 12 исследованиях разных авторов 354 женщины с ановуляторным бесплодием принимали тамоксифен в дозах от 5 до 80 мг в сутки в течение 4–7 дней, начиная с 2–5-го дня менструального цикла. Всего было зарегистрировано 105 беременностей, родился 61 ребенок; 14 (13%) беременностей закончились самопроизвольным выкидышем (табл. 5). Исходы остальных беременностей неизвестны [26]. Однако частота самопроизвольных аборт не превышала популяционную, которая составляет 12% в Англии и 15–20% в США [27].

В нашем исследовании у одной пациентки на 84-й день приема тамоксифена в 20-й день менструального цикла выявлен высокий уровень ЛГ (56 мЕд/л) в сочетании с высоким уровнем эстрогенов. При УЗИ на 35-й день менструального цикла выявлено «желтое тело» диаметром 1,7 см. Это было расценено нами как доказательство овуляторного цикла.

Таблица 5. Исходы беременностей при использовании тамоксифена, по данным разных авторов [26]

Автор	Режим приема тамоксифена		Участницы, абс.	Беременности, абс.	Родившиеся живые дети, абс.	Самопроизвольные аборт
	доза, мг	д.м.ц.				
A. Kloppeг и M. Hall	20	2–5	20	3	1	
J. Williamson и J. Elli	20–80	2–5	32	18	11	2
V. Ruiz-Velasco и соавт.	40–60	2–5	40	15		5
I. Gerhard и B. Runnebaum	20	2–6	31	3		1
T. Fukushima и соавт.	10	3–7	17	6	6	0
A. Weseley и H. Melnick	10	5–9	17	1	1	
R. Borenstein и соавт.	20	3–7	43	14	7	2
H. Suginami и соавт.	20*	5–9	47	3	3	
C. Wu	5–30	3–7	65	32	29	3
R. Boostanfar и соавт.	20	5–9	48	10	3	1

Примечание. \* — прием совместно с кломифеном; д.м.ц. — день менструального цикла.

Для оценки безопасности длительного применения тамоксифена, в том числе в отношении объема аденомы, необходимы дальнейшие исследования. Учитывая снижение уровня ПРЛ, но отсутствие его нормализации, следует выяснить возможность и целесообразность увеличения дозы препарата. У пациентов с пролактиномами основной жалобой зачатую является бесплодие, поэтому представляет интерес более подробная оценка овуляции и динамики уровней гонадотропинов.

## Заключение

Тамоксифен в комбинации с каберголином способствует снижению концентрации ПРЛ крови у пациентов с пролактин-секретирующими опухоля-

ми гипофиза, резистентными к агонистам дофамина. У ряда женщин с такими пролактиномами и гипозестрогемией прием тамоксифена в комбинации с каберголином может приводить к восстановлению менструального цикла.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением данного исследования и публикацией настоящей статьи.

Препарат для настоящего исследования предоставлен компанией «ЭБЕВЕ ФАРМА».

## Участие авторов:

Разработка протокола исследования, набор пациентов и ведение пациентов в исследовании, статистическая обработка данных, написание текста статьи — Федорова Н.С., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю.

Концепция исследования, редактирование текста статьи — Мельниченко Г.А.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):575-596. doi: 10.1016/j.beem.2009.05.003
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27(5):485-534. doi: 10.1210/er.2005-9998
- Fainstein Day P, Glerean M, Lovazzano S, et al. Gender differences in macroprolactinomas: study of clinical features, outcome of patients and Ki-67 expression in tumor tissue. *Front Horm Res.* 2010;38:50-58. doi: 10.1159/000318494
- Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of prolactinomas. *Pituitary.* 2005;8(1):3-6. doi: 10.1007/s11102-005-5079-0
- Berinder K, Stackenas I, Akre O, et al. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):450-455. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02364.x
- Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary.* 2005;8(1):43-52. doi: 10.1007/s11102-005-5085-2
- Babey M, Sahli R, Vajtai I, et al. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary.* 2011;14(3):222-230. doi: 10.1007/s11102-010-0283-y
- Laws ER, Jane JA, Jr. Neurosurgical approach to treating pituitary adenomas. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15 Suppl A:S36-S41. doi: 10.1016/j.ghir.2005.06.008
- Mortini P, Losa M, Barzaghi R, et al. Results of transsphenoidal surgery in a large Series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery.* 2005;56(6):1222-1233. doi: 10.1227/01.neu.0000159647.64275.9d
- Faupel-Badger JM. Effects of raloxifene on circulating prolactin and estradiol levels in premenopausal women at high risk for developing breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2006;15(6):1153-1158. doi: 10.1158/1055-9965.epi-05-0898
- Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: Pooled results from three countries. *Breast Cancer Res.* 2012;14(3):R91. doi: 10.1186/bcr3206
- Shi Q, Li J, Li M, et al. The role of levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer taking tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(5):492-498.
- Gorski J, Wendell D, Gregg D, Chun TY. Estrogens and the genetic control of tumor growth. *Prog Clin Biol Res.* 1997;396:233-243.
- Kovacs K, Stefanescu L, Ezzat S, Smyth HS. Prolactin-producing pituitary adenoma in a male-to-female transsexual patient with protracted estrogen administration. A morphologic study. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118(5):562-565.

15. Serri O, Noiseux D, Robert F, Hardy J. Lactotroph hyperplasia in an estrogen treated male-to-female transsexual patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3177-3179. doi: 10.1210/jcem.81.9.8784065
16. Kaptain GJ, Simmons NE, Alden TD, et al. Estrogen receptors in prolactinomas: a clinico-pathological study. *Pituitary.* 1999;1(2):91-98.
17. Shupnik MA, Pitt LK, Soh AY, et al. Selective expression of estrogen receptor alpha and beta isoforms in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3965-3972. doi: 10.1210/jcem.83.11.5236
18. Chaidarun SS. Tumor-specific expression of alternatively spliced estrogen receptor messenger ribonucleic acid variants in human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(4):1058-1065. doi: 10.1210/jc.82.4.1058
19. Friend KE, Chiou YK, Lopes MB, et al. Estrogen receptor expression in human pituitary: correlation with immunohistochemistry in normal tissue, and immunohistochemistry and morphology in macroadenomas. *J Clin Endocr Metab.* 1994;78(6):1497-1504. doi: 10.1210/jcem.78.6.7515390
20. Pichon M-F, Bression D, Peillon F, Tubiana M. Estrogen receptors in human pituitary adenomas. *J Clin Endocr Metab.* 1980;51(4):897-902. doi: 10.1210/jcem-51-4-897
21. Zafar M, Ezzat S, Ramyar L, et al. Cell-specific expression of estrogen receptor in the human pituitary and its adenomas. *J Clin Endocr Metab.* 1995;80(12):3621-3627. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530610
22. Manoranjan B, Salehi F, Scheithauer BW, et al. Estrogen receptors alpha and beta immunohistochemical expression: clinicopathological correlations in pituitary adenomas. *Anticancer Res.* 2010;30(7):2897-2904.
23. Volker W, Gehring WG, von zur Muhlen A, Schneider J. Bromocriptine and tamoxifen — a new therapeutic approach in suppression-resistant prolactin-secreting adenomas. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1982;42(11):790-797. doi: 10.1055/s-2008-1037161
24. Pugh DM, Sumano HS. The anti-implantation action of tamoxifen in mice. 1982;5:209-213. doi: 10.1007/978-3-642-68511-8\_38
25. El-Gharib MN, Mahfouz AE, Farahat MA. Comparison of letrozole versus tamoxifen effects in clomiphene citrate resistant women with polycystic ovarian syndrome. *J Reprod Infertil.* 2015;16(1):30-35. PMC4322179
26. Barthelme L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast.* 2004;13(6):446-451. doi: 10.1016/j.breast.2004.08.007
27. Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ.* 1997;315(7099):32-34. doi: 10.1136/bmj.315.7099.32

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Федорова Наталья Сергеевна** [Natalia S. Fedorova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9816-5043>; eLibrary SPIN: 6599-5612; e-mail: fedorova.n.s.12@gmail.com

**Дзеранова Лариса Константиновна**, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranova.lk@yandex.ru

**Пигарова Екатерина Александровна**, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

**Воротникова Светлана Юрьевна** [Svetlana U. Vorotnikova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra\_svetix@list.ru

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., проф., акад. РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 28.04.2016. Одобрена к публикации: 02.02.2017.

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Федорова Н.С., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Мельниченко Г.А. Применение тамоксифена у пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 291—298. doi: 10.14341/probl2017635291-298

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Fedorova NS, Dzeranova LK, Pigarova EA, Vorotnikova SU, Melnichenko GA. Tamoxifen in patients with prolactinomas resistant to dopamine agonists. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(5):291-298. doi: 10.14341/probl2017635291-298