Особенности течения беременности и родов у пациенток с пролактиномами на фоне лечения каберголином

Дзеранова Л.К.¹, Скуридина Д.В.^{1,2*}, Воротникова С.Ю.¹, Пигарова Е.А.¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Цель. Оценка риска развития патологии беременности и плода у пациенток с пролактинсекретирующими опухолями гипофиза, получавшими каберголин на ранних сроках гестации.

Материалы и методы. В исследование были включены 24 пациентки в возрасте от 24 до 38 лет с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза, забеременевшие на фоне терапии каберголином (Достинексом). Проведен ретроспективный анализ течения и исходов 33 беременностей на основе доступных данных медицинской документации и анкетирования пациенток.

Результаты. Из 33 беременностей родами завершились 26 (78,8%), зарегистрирован один самопроизвольный выкидыш на сроке 7 недель (3%), шести женщинам потребовалось проведение медицинских аборт в связи с неразвивающимися беременностями на сроках от 4 до 7 недель (18,2%). В 6% случаев (у двух беременных) был диагностирован гестационный сахарный диабет (ГСД). Средний срок гестации составил 39,8 недель (36–41 неделя). Преждевременные роды наблюдались у 4 женщин, что составило 15,3%. В 6% случаев (у двух беременных) был диагностирован гестационный сахарный диабет (ГСД). Всего родилось 27 детей (в 1 случае – двойня), 26 (96,3%) из которых на момент рождения – здоровы. Подавляющее большинство беременностей завершилось рождением здоровых детей, рост и развитие которых не отличались от таковых у сверстников в общей популяции, что соответствует данным, опубликованным большинством зарубежных исследователей.

Заключение. Проведенное исследование подтверждает отсутствие прямого неблагоприятного влияния каберголина (Достинекса) на течение и исход беременностей у женщин, получающих препарат в терапевтических дозах до наступления беременности и в первые 8 недель гестации.

Ключевые слова: пролактинома, беременность, агонисты дофамина, каберголин.

The course of pregnancy and delivery in patients with prolactinoma during treatment with cabergoline

Dzeranova L.K.¹, Skuridina D.V.^{1,2*}, Vorotnikova S.Yu.¹, Pigarova E.A.¹

¹Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulyanova str., 11, Moscow, Russia, 117036

²The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; Ostrovityanova St. dom 1, Moscow, Russia, 117997

Objectives: To assess the risk of pregnancy and fetal pathology in patients with prolactin-secreting tumors treated with cabergoline in the early stages of gestation.

Materials and methods: The study included 24 patients in the age from 24 to 38 years old with prolactin-secreting tumors, become pregnant during therapy with cabergoline (Dostinex). A retrospective analysis of the course and outcomes of 33 pregnancies based on available medical records and questioning of the patients data.

Results: Of the 33 pregnancies resulted in births 26 (78.8%), registered a spontaneous miscarriage at 7 weeks period (3%), six women required medical abortions due to the undeveloping pregnancy for a period of 4 to 7 weeks (18.2%). In 6% of cases (two pregnant) gestational diabetes mellitus (GDM) has been diagnosed. The average gestational age was 39.8 weeks (36–41 weeks). Preterm delivery occurred in 4 women, accounting for 15.3%. In 6% of cases (two pregnant) gestational diabetes mellitus (GDM) has been diagnosed. In total 27 children were born (in 1 case - twins), 26 (96.3%) of which at the time of birth – are healthy. The vast majority of pregnancies ended with the birth of a healthy child growth and development that did not differ from those of their peers in the general population, which corresponds to the data released by the majority of foreign researchers.

Conclusions: The study confirms the absence of direct adverse effects of cabergoline (Dostinex) on the course and outcome of pregnancies in women receiving the drug at therapeutic doses before pregnancy and during the first 8 weeks of gestation.

Keywords: prolactinoma, pregnancy, dopamine agonists, cabergoline.

*Автор для переписки/Correspondence author – shurpesha@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET20163

Введение

Гиперпролактинемия как наиболее часто встречающаяся эндокринная патология гипоталамо-гипофизарной системы является одной из основных причин женского бесплодия. Более чем в 60% случаев гиперпролактинемия обусловлена наличием пролактинсекретирующей аденомы гипофиза [1].

Согласно международным и российским клиническим рекомендациям, основным принципом восстановления фертильности пациенток с гиперпролактинемией является назначение агонистов дофамина с достижением нормопролактинемии и реверсией негативного ингибирующего действия избытка пролактина на репродуктивную систему [2]. В подавляющем большинстве случаев на фоне терапии удается добиться восстановления менструальной функции и овуляции в ближайшие 2–3 месяца. В литературе описано около 7000 случаев успешно завершившихся беременностей на фоне приема агонистов дофамина. В настоящее время препаратом выбора среди всего арсенала медикаментозных средств для лечения гиперпролактинемии любого генеза признан селективный агонист D_2 -рецепторов – каберголин. В сравнении со своими аналогами каберголин характеризуется большей эффективностью и меньшим числом побочных эффектов за счет повышенной аффинности к специфическим рецепторам и длительной элиминации из организма [3]. В России каберголин используется уже более 15 лет.

Учитывая высокую распространенность гиперпролактинемии среди молодых женщин, вопрос безопасности применения агонистов дофамина в период беременности чрезвычайно актуален [4]. Учитывая раннюю закладку дофаминергических нейронов (на 6–8-й неделе эмбриогенеза), открыт вопрос о потенциальном влиянии каберголина на моторное и когнитивное развитие плода [5, 6]. В связи с длительной элиминацией каберголина из организма, даже при условии отмены препарата на момент установления факта беременности, период экспозиции плода может составить более 6 недель.

Согласно литературным данным, общее количество беременностей, индуцированных каберголином, составляет около 900 случаев [7–16]. Результаты подавляющего большинства исследований показывают, что частота самопроизвольных аборт, пороков развития плода у таких пациенток сравнима с общепопуляционными данными. Как правило, публикации посвящены изучению исходов беременностей при приеме каберголина на ранних сроках гестации. Вместе с тем в литературе описано более 15 случаев [17–24] безопасного в отношении здоровья матери и плода пролонгирования терапии препаратом в течение всего периода гестации у пациенток с макропролактиномами и риском роста опухоли.

На сегодняшний день в Российской Федерации представлены публикации о течении беременностей, индуцированных каберголином, у пациенток с гиперпролактинемией на примере лишь небольшого числа случаев. По данным Сметник В.П. с соавт. [25], представлено 6 беременностей, из которых 3 завершились

рождением здоровых детей, 1 – самопроизвольным выкидышем на сроке 7–8 нед, 2 – искусственным абортом.

В настоящей статье приводятся данные ретроспективного анализа исходов 33 беременностей у пациенток, наблюдавшихся в ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ в период с 1996 по 2016 гг. Цель проведенного исследования заключалась в оценке риска развития патологии беременности и плода у пациенток с пролактинсекретирующими опухолями гипофиза, получавшими каберголин на ранних сроках гестации.

Материалы и методы

В исследование включено 24 пациентки в возрасте от 24 до 38 лет с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза, обратившихся за консультативной помощью в ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ в период с 1996 г. по 2016 г., и забеременевших на фоне терапии каберголином (Достинексом). У одной из женщин была диагностирована макропролактинома, у 23 – микропролактиномы, включая одну пациентку с частичной резистентностью к терапии агонистами дофаминовых рецепторов. Проведен ретроспективный анализ течения и исходов 33 беременностей на основе доступных данных медицинской документации и анкетирования пациенток.

Критериями исключения являлись: прием лекарственных препаратов или других веществ с категорией действия на плод ниже В по систематизации FDA; прием других агонистов дофамина в течение предшествующих 3 месяцев до наступления или во время беременности или продолжение приема каберголина более 2 месяцев в период гестации; беременности после использования вспомогательных репродуктивных технологий; проведение трансназальной аденомэктомии или лучевого лечения в анамнезе. В процессе анализа собрана информация о возрасте пациенток на момент наступления беременности, дозе каберголина в неделю, длительности приема, сроке беременности на момент отмены препарата (времени экспозиции плода), наличии патологии беременности, исходе беременности (сроки родов, способ родоразрешения, вес и рост ребенка при рождении, пороки развития), наличии хронических заболеваний у ребенка.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 31 год (± 7 лет). Согласно анамнестическим данным, длительность непрерывного приема каберголина (Достинекса) до наступления беременности варьировала от 3 до 156 месяцев (средняя продолжительность около 52 месяцев). Все беременности наступили во время приема каберголина. Средняя доза препарата на момент наступления беременности – 0,86 мг в неделю (от 0,125 до 4,5 мг). Период экспозиции плода составил от 1 до 8 недель (средняя продолжительность 4 недели).

При анализе патологий беременности в 2 случаях (6,1%) из 33 зафиксировано развитие гестационного сахарного диабета во втором триместре после 20 не-

Таблица 1

Беременности, индуцированные каберголином у женщин с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза						
Жен/бер	Возраст	Доза (мг/нед)	Длительность приема, мес	Экспозиция плода, нед	Исходы беременностей	Патология при рождении
24\33	31,1 (24–38)	0,86 (0,125–4,5)	52,32 (3–156)	3,97 (1–8)	Аборты – 7(21,2%) Роды – 26 (78,8%) в 100% живые дети; преждевременные роды – 4 (15,3%); средний срок гестации – 39,8 нед (36–41)	26 (96,3%) из 27 детей здоровы; средний вес при рождении (г) – 3500 г (2990–4180)

дели, в 3 – гипертонус матки, угроза прерывания беременности, в 2 из которых наблюдалась гипоксия плода.

В исследовании из 33 беременностей родами завершились 26 (78,8%), зарегистрирован один самопроизвольный выкидыш на сроке 7 недель (3%), шестерым женщинам потребовалось проведение медицинских абортов в связи с неразвивающимися беременностями на сроках от 4 до 7 недель (18,2%). Причина невынашивания была установлена только в одном случае и заключалась в развитии генетической аномалии (трисомия по 21 хромосоме).

Подавляющее большинство женщин, включенных в исследование, являлись первородящими, 2 пациентки имели в анамнезе одни роды. Средний срок гестации составил 39,8 недель (36–41 неделя). Преждевременные роды наблюдались у 4 женщин, что составило 15,3%. Роды через естественные родовые пути проходили в 16 случаях (61,5%). Основными показаниями к оперативному родоразрешению стали: возраст матери, отягощенный акушерский и гинекологический анамнез, сопутствующая патология. В 2 случаях потребовалась стимуляция родовой деятельности. У одной из пациенток роды осложнились вторичной слабостью родовой деятельности, что повлекло за собой необходимость применения вакуум-экстракции плода с развитием кефалогематомы, множественных субэпендимальных кист, внутрижелудочкового кровоизлияния. Возраст матери на момент родов составил 38 лет, беременность протекала с развитием гестационного сахарного диабета на сроке 30 недель, гипертонусом матки, угрозой прерывания и гипоксией плода.

Всего родилось 27 детей (в 1 случае – двойня), 26 (96,3%) из которых на момент рождения – здоровы. Средний вес при рождении составил 3500 г (2990–4180 г) (Таблица 1).

В проведенном исследовании частота самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках составила 21,2%. По данным мировой статистики около 15–20% всех беременностей заканчиваются выкидышами на ранних сроках гестации. На наш взгляд, некоторое превышение частоты замерших беременно-

стей в исследовании обусловлено не приемом препарата, а предрасположенностью пациенток с синдромом гиперпролактинемии к развитию недостаточности децидуализации и инвазии цитотрофобласта. Данное предположение подкрепляется отсутствием возрастания частоты невынашивания по мере увеличения продолжительности приема каберголина в период гестации (табл. 2).

В данном исследовании пороки развития плода зафиксированы в одном случае (генетическая аномалия), что составило 3%. Популяционная частота пороков развития в среднем в популяции составляет от 3% до 7%, в США – около 3,0%, в Европе – 2,2%, в России – 4,1% [26]. Таким образом, согласно статистическим данным, каберголин не приводит к повышению риска развития аномалий плода.

По данным проведенного анализа, 96,3% детей родились здоровыми. Родовые травмы у одного ребенка обусловлены проведением медицинских манипуляций в связи с осложнившимися родами.

Частота преждевременных родов составила 15,3%, что не соотносится с данными национальной статистики (на период с 1995 по 2014 гг. частота преждевременных родов – от 3,3 до 4,38%). По данным других исследователей преждевременные роды у пациенток, получавших каберголин на ранних сроках беременности, возникали примерно с той же частотой (в 8,6–18% случаев) [8, 11, 16, 17], что и в представленном исследовании. Однако увеличения риска развития гипотрофии плода у женщин, получавших каберголин до 8 недель беременности, не обнаружено – все дети имели вес при рождении более 2500 г. Кроме того, некоторое увеличение частоты преждевременных родов возможно связать с малочисленностью выборки.

В 6% случаев (у двух беременных) был диагностирован гестационный сахарный диабет (ГСД). В странах Западной Европы ГСД встречается примерно при 4% всех беременностей, в Центральной Америке и Африке – при 17% [27, 28]. По данным немногочисленных исследований, в РФ ГСД осложняет течение беременности в 2–4% случаев [29]. Основываясь на данных проведенного ретроспективного анализа,

Таблица 2

Длительность приема каберголина на ранних сроках гестации и исходы беременностей					
Экспозиция плода (нед)	Число случ.(%)	Своевременные роды	Преждевременные роды	Неразвивающаяся беременность	Самопроизвольный выкидыш
1	1 (3)	1	-	-	-
2	1 (3)	1	-	-	-
3	13 (39,39)	11 (84,6)	-	2 (15,4)	-
4	8 (24,24)	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25)	-
5	5 (15,15)	2 (40)	1 (20)	1 (20)	1 (20)
6	4 (12,12)	3 (75)	-	1 (25)	-
7–8	1 (3)	1	-	-	-

DOI: 10.14341/OMET2016360-63

однозначно судить о большей предрасположенности пациенток с гиперпролактинемией к развитию нарушений углеводного обмена в период гестации не представляется возможным, однако вопрос связи пролактина и инсулина давно стал сферой интересов многих исследователей. Отмечается, что пролактин способствует развитию толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, стимулируя стабилизацию STAT5 ядерных клеток с последующей индукцией транскрипции гена инсулина клетками поджелудочной железы. У пациенток с микропролактиниомами и гиперпролактинемией отмечено снижение чувствительности к инсулину, повышенный индекс НОМА. В то же время, достоверно известно позитивное влияние терапии агонистами дофамина на показатели углеводного обмена. В данном контексте становится перспективным изучение протективной роли каберголина в отношении развития гестационного диабета у пациенток с гиперпролактинемией.

Средний возраст детей на период проведения исследования составил 7,5 лет (от 2 месяцев до 20 лет). У 1 ребенка в возрасте 10 лет диагностирован хронический аутоиммунный тиреоидит. Остальные дети по анамнестическим данным хроническими заболеваниями не страдают, отставания в психомоторном развитии не наблюдалось.

В заключение, опираясь на полученные данные и результаты мировых исследований, следует отметить отсутствие прямого неблагоприятного влияния каберголина (Достинекса) на течение и исход беременностей у женщин, получающих препарат в терапевтических дозах до наступления беременности и в первые 8 недель гестации. Подавляющее большинство беременностей завершилось рождением здоровых детей, рост и развитие которых не отличались от таковых у сверстников в общей популяции, что соответствует данным, опубликованным большинством зарубежных исследователей.

Литература

1. Клиническая нейроэндокринология. Под ред. Дедова И.И. 2011; 113–118. [Clinical neuroendocrinology. Ed. by Dedov I.I. 2011; 113–118. (In Russ.)].
2. 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(2):273–288. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
3. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1(3):555–574.
4. Быканова Н.С., Пигарова Е.А. Гиперпролактинемия и беременность: основные достижения и нерешенные вопросы. // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – Т. 1. – С. 16–21. [Bykanova NA, Pigarova EA. Hyperprolactinemia and pregnancy: main achievements and outstanding issues. *Bulletin of Reproductive Health.* 2011;1:16–21 (In Russ.)].
5. Sundström E, Köläre S, Souverbie F, et al. Neurochemical differentiation of human bulbospinal monoaminergic neurons during the first trimester. *Brain Res. Dev.* 1993; 75(1): 1–12.
6. Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp. Neurol.* 2004;190(Suppl 1):8–21.
7. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea Cabergoline. Comparative Study Group. *New Engl. J. Med.* 1994;331:942–944.
8. Colao A, Abs R, Bárcena DG, et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(1):66–71. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03000.x.
9. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;no-no. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03808.x.
10. Ono M, Miki N, Amano K, et al. Individualized High-Dose Cabergoline Therapy for Hyperprolactinemic Infertility in Women with Micro- and Macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2672–2679. doi: 10.1210/jc.2009-2605.
11. Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol.* 2002;16(6):791–793.
12. Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology.* 2011;7(5):301–310. doi: 10.1038/nrendo.2011.38.
13. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, et al. Results of a Single-Center Observational 10-Year Survey Study on Recurrence of Hyperprolactinemia after Pregnancy and Lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):372–379. doi: 10.1210/jc.2012-3039.
14. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2518–2522. doi: 10.1210/jcem.84.7.5810.

Информация об авторах [Authors Info]

Скуридина Дарья Викторовна [Dar'ya V. Skuridina]. Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. [Address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]. Email: shurpesha@mail.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, ScD] eLibrary SPIN: 2958-5555. Воротникова Светлана Юрьевна, аспирант. [Svetlana Y. Vorotnikova, postgraduate student] eLibrary SPIN: 6571-1206. Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD] eLibrary SPIN: 6912-6331

Цитировать:

Дзеранова Л.К., Скуридина Д.В., Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А. Особенности течения беременности и родов у пациенток с пролактиномами на фоне лечения каберголином // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — № 3 — С. 60–63. doi: 10.14341/OMET2016360-63

To cite this article:

Dzeranova LK, Skuridina DV, Vorotnikova SY, Pigarova EA. The course of pregnancy and delivery in patients with prolactinoma during treatment with cabergoline. *Obesity and metabolism.* 2016;13(3):60–63. doi: 10.14341/OMET2016360-63