



Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной
медицины ФПК МР РУДН (зав. – проф. В.Е. Радзинский)

Области применения агонистов дофамина в акушерстве и гинекологии

ПУСТОТИНА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА

Доктор медицинских наук

Директор медицинских программ Фонда



ДОФАМИН – основной ингибирующий фактор синтеза ПРОЛАКТИНА



ДОФАМИН – основной ингибирующий фактор синтеза ПРОЛАКТИНА



Физиологические причины гиперпролактинемии

- ❖ Сон (независимо от времени суток)
- ❖ Физическая нагрузка
- ❖ Стресс (в т.ч. на медицинские манипуляции, забор крови)
- ❖ Половой акт
- ❖ Беременность
- ❖ Грудное вскармливание

Причины патологической гиперпролактинемии

❖ Поражения гипофиза

- Пролактиномы и др. аденомы
- Идиопатическая форма
- Акромегалия
- Хирургические вмешательства
- Травмы
- Облучение

❖ Системные нарушения

- Травмы /хирургические операции/Herpes zoster грудной клетки
- Почечная недостаточность
- Цирроз печени
- Эпилептический приступ
- СПКЯ
- Гипотиреоз
- Заболевания надпочечников

❖ Применение препаратов

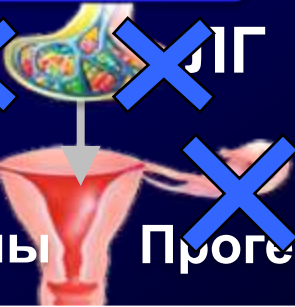
- Наркотические анестетики
- Нейролептики
- Антидепрессанты
- Антиконвульсанты
- Эстрогены (КОК с ЭЭ>40 мкг)
- Антигипертензивные средства
 - Блокаторы дофаминовых рецепторов (в т.ч. противорвотные средства - мотилиум, церукал, метоклопрамид)
- Антигистаминные средства
- Опиаты и др.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

Гипофиз

ФСГ ~~X~~ ЛГ ~~X~~

Эстрогены ~~X~~ Прогестерон ~~X~~



- **Нарушение менструального цикла** (аменорея, олигоменорея, гипогонадизм, ановуляция, НЛФ)
- **Бесплодие**
- **Привычное невынашивание**
- **Снижение либидо**
- **Остеопороз**

Надпочечники

- **Гиперандрогения**

Молочная железа



- **Галакторея**

Макропролактинома



- **Головная боль**
- **Сужение полей зрения**

Жировая ткань
Поджелудочная железа

- **Ожирение**
- **Инсулинорезистентность**

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: > 550 мЕд/л (25 нг/мл)

<i>Международное Эндокринологическое Общество (2013 г.)</i>	Однократное определение пролактина в сыворотке крови
<i>Российская Ассоциация Эндокринологов (2013 г.)</i>	Двукратное проведение лабораторного анализа для исключения ложноположительных результатов.



ВАЖНО!!!

- ❖ Проводить анализ на ПРЛ в 1 фазу цикла (5-7 день), т.к. уровень ПРЛ во 2 фазу повышается.
- ❖ За 1 день до анализа исключить сексуальные контакты и тепловые воздействия, за час – курение.
- ❖ Забор крови проводить натощак.
- ❖ Перед анализом на ПРЛ исключить гинекологическое обследование и осмотр молочных желез

- **МРТ ГИПОФИЗА**
- **КОНСУЛЬТАЦИЯ ОКУЛИСТА (сужение полей зрения)**

Лекарственная гиперпролактинемия

I. Отмена / замена лекарственного средства

II. При невозможности отмены / замены:

- *рассмотреть возможность назначения агонистов дофамина (НО! эффективность до 75%, риск обострения основного заболевания / развития побочных эффектов)*
- **Асимптоматическая гиперпролактинемия:**
специфического лечения не требуется
- **Гипогонадизм / снижение минеральной плотности костной ткани:**
эстрогены / тестостерон, без агонистов дофамина

Макропролактинемия (10%)

- клинические проявления встречаются редко
- лечение агонистами дофамина только при наличии СИМПТОМОВ

Vallette-Kasic S. et al. JCEM 87; 581:2013.

Идиопатическая гиперпролактинемия (10%)

- 10% → развивается микроаденома
- 30% → уровень пролактина нормализуется
- лечение агонистами дофамина только при наличии СИМПТОМОВ

Микро & Макроаденомы

- первая линия терапии – агонисты дофамина
- нормализация уровня пролактина
 - при микроаденомах 97,9%
 - при макроаденомах 79%

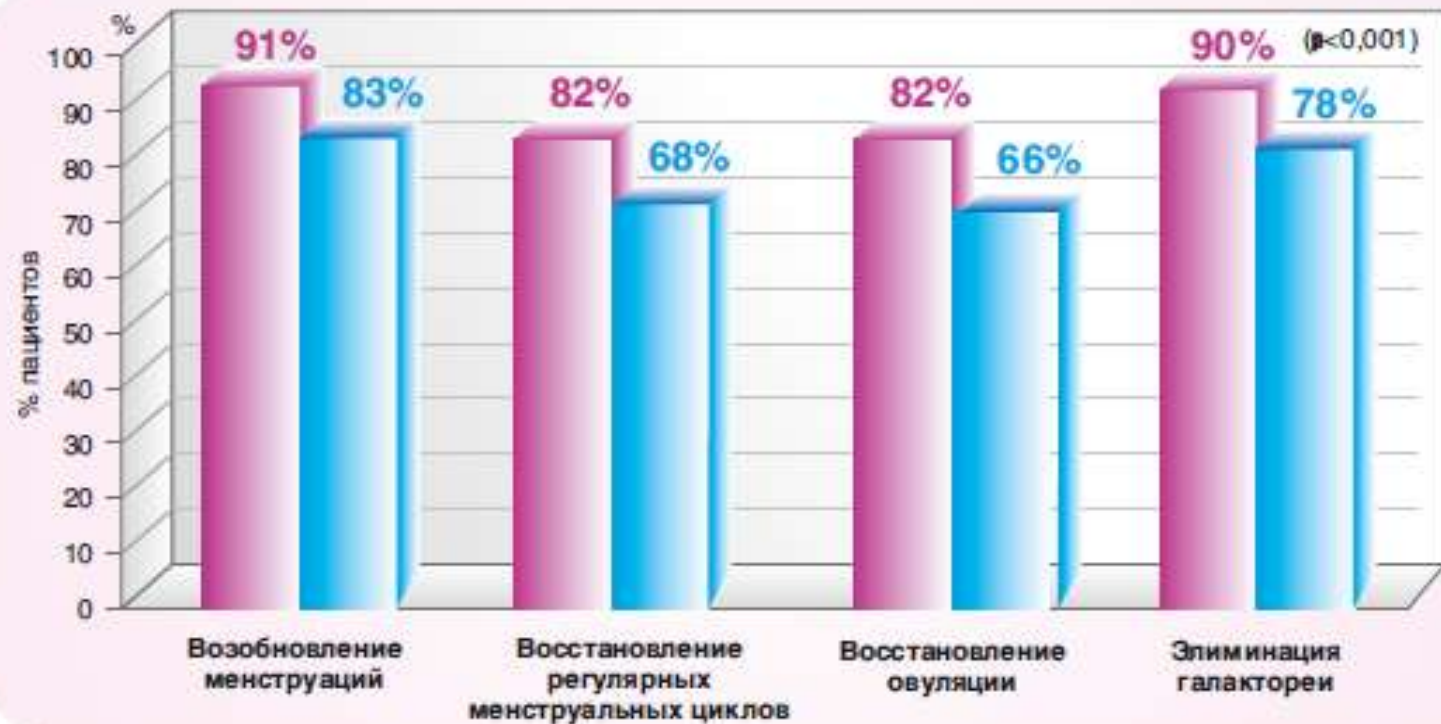
Агонисты дофаминовых рецепторов

Характеристика	Бромокриптин (Парлодел)	Хинаголид (Норпролак)	Каберголин (Достинекс)
Механизм действия	Эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов	Неэрголиновый агонист D2 дофаминовых рецепторов	Эрголиновый агонист D2 дофаминовых рецепторов
T 1/2	4-8 час	11,5 час	65 час
Кратность приема	2 раза в день	1 раз в день	1-2 р/ нед
Побочные эффекты	30-69%	30-69%	10-15%
Нормализация уровня ПРЛ	80-90%	80-90%	95%
Нормализация V ₃ опухоли	70-80%	70-80%	83-95%
Резистентность опухоли к терапии	25%	25%	10%

КАБЕРГОЛИН

- Начальная доза 0,25-0,5 мг в неделю, при резистентности может быть увеличена до 3-4,5 мг/нед
 - Эффективен в 70% случаев резистентности к бромокриптину / хинаголиду
 - Через 24 мес терапии каберголином: нормализация уровня пролактина при макроаденоме – 82%, микроаденоме – 90% vs 46% и 57% после лечения бромокриптином
- Di sarno et al., JCEM 86: 5256; 2001
- Побочное действие: Нарушение работы клапанов сердца – только при дозах более 3 мг/сут
 - Не увеличивает риск тромбофилических осложнений vs бромокриптином

Сравнительная эффективность каберголина и бромокриптина в лечении синдрома ГПРЛ



Продолжительность терапии: 6 мес.

Достинекс® – 0,5-1 мг 2 раза в неделю (n=223)

Бромокриптин – 2,5-5 мг 2 раза в сутки (n=236)

J.Webster, A comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea N Eng J Med 1994

Терапия агонистами дофамина

- После начала терапии контроль сывороточного уровня пролактина каждые 3 мес (РАЭ – 1 мес)
- МРТ гипофиза и оценка полей зрения – через год
 - ✓ макропролактинома / пролактин ↑ / симптомы сохраняются – через 3 мес
- Длительность терапии – 2 года
- *Показания к отмене терапии:*
 - ✓ нормальный сывороточный уровень пролактина
 - ✓ уменьшение объема опухоли < 10 мм (при макропролактиноме) или ее отсутствие по данным МРТ
 - ✓ постменопаузальный период
- *После отмены терапии:*
 - ✓ контроль сывороточного уровня пролактина каждые 3 мес в первый год, далее ежегодно
 - ✓ МРТ – при повышении уровня пролактина

Терапия гиперпролактинемии

- **Безсимптомная микроаденома / идиопатическая гиперпролактинемия – не требует лечения**
- **Микроаденома + аменорея – агонисты дофамина и/или КОК**
- **микроаденома в перименопаузальный период – КОК с/без агонисты дофамина**
- **Хирургическое лечение / лучевая терапия**
Показания:
 - ✓ резистентность / непереносимость агонистов дофамина
 - ✓ агрессивные пролактиномы и карциномы
 - ✓ сохраняющаяся компрессия зрительного нерва на фоне лечения агонистами дофамина

Colao A , et al Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. N Engl J Med 349: 2003 Klibanski A Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? J Clin Endocrinol Metab 94 : 2009

Melmed F. et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline JCEM 2013.

Гиперпролактинемия и беременность

- **Планирование беременности возможно:**
 - ✓ нормальный сывороточный уровень пролактина
 - ✓ уменьшение объема опухоли < 10 мм (при макропролактинеме) или ее отсутствие по данным МРТ
- **Контроль уровня пролактина при беременности не проводится**

- **Микроаденома**

- ✓ отмена терапии агонистами дофамина
- ✓ риск роста аденомы: 1-2,5%
- ✓ Контроль сывороточного пролактина после окончания лактации

- **Макроаденома**

- ✓ Продолжить терапию агонистами дофамина
- ✓ Риск роста аденомы: 20-30%

Рекомендации при наступлении беременности во время терапии агонистами дофамина

- ❖ Прекратить прием агонистов дофамина – при микропролактиноме, продолжить – при макропролактиноме
- ❖ Общеклиническое обследование + оценка полей зрения: при наличии микропролактиномы 1 раз в 3 месяца, макропролактиномы – 1 раз в месяц.
- ❖ При наличии признаков роста аденомы гипофиза показано проведение МРТ
- ❖ При подтверждении на МРТ роста аденомы, рассмотреть необходимость возобновления терапии агонистами дофамина.

Применение Каберголина при планировании и во время беременности

- ❖ Результаты 12-летнего исследования (359 беременностей, 258 новорожденных) свидетельствуют, что лечение каберголином в период зачатия и/или во время беременности НЕ увеличивает риск невынашивания беременности и риск развития пороков плода.
- ❖ Полученные данные свидетельствуют о безопасности Каберголина и возможности его использования у женщин с гиперпролактинемией, планирующих беременность, что позволило внести изменения в инструкцию по применению препарата Достинекс® относительно безопасности его применения у женщин в момент зачатия и во время беременности по показаниям.

Рекомендации по ведению родильниц с пролактиномами

- Нет данных о прогрессировании пролактином во время грудного вскармливания

Melmed F. et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline JCEM 2013.

- ❖ Ограничить период грудного вскармливания до 6-12 месяцев
- ❖ При выраженном росте пролактиномы во время беременности – исключить грудное вскармливание
- ❖ После родов возможная спонтанная ремиссия заболевания, длительность наблюдения – 5 лет

Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ). Гиперпролактинемия 2013

КАБЕРГОЛИН: побочные эффекты

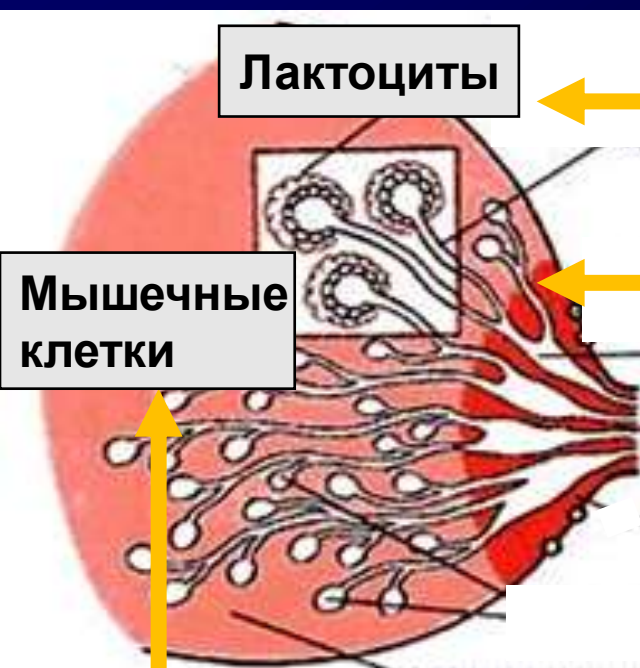
- Снижение артериального давления
- Головокружение
- Тошнота
- Рвота
- Головная боль

РЕКОМЕНДАЦИИ :

принимать препарат после еды, запивая достаточным количеством жидкости

После приема первых таблеток на 10-15 мин принять горизонтальное положение

Механизм лактостаза



Пиковый подъем уровня пролактина
Стимуляция лактопоэза

Низкий уровень прогестерона
Отек и перерастяжение ткани молочной железы, сдавление млечных протоков

Отсутствие раздражения области сосков
Низкая секреция окситоцина, не сокращаются миоэпителиоциты

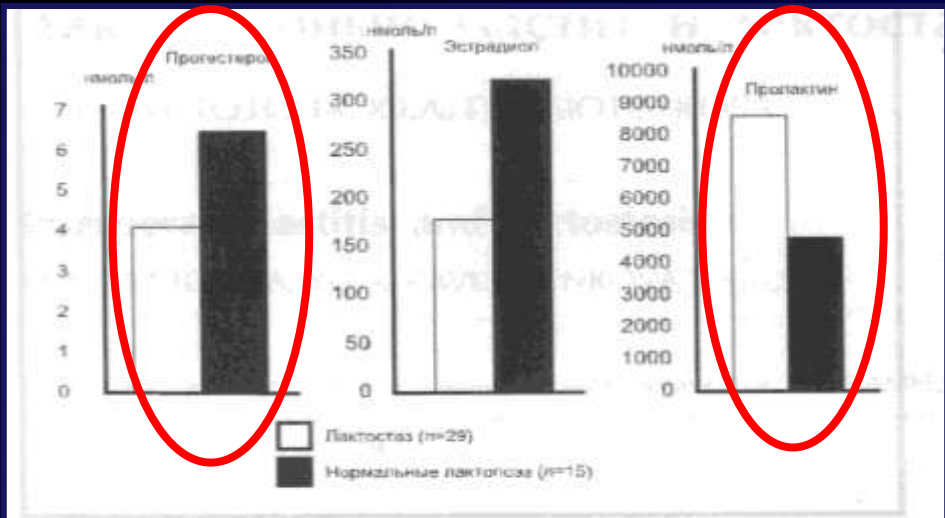


Рис. 1. Сывороточная концентрация гормонов на 3—4-е сутки после родов при лактостазе и нормальной лактопозе.

О.А.Пустотина. Росс. Вест. акуш-гинекол, 2007, 7(2),55-57.

Лечение выраженного лактостаза

Схема I

- ✧ Бромокриптин 2,5 мг 2-3 р/сут 1-2 дня
- ✧ «Покой» молочных желез 1 – 2 дня
- ✧ Не ограничивать жидкость!

Б.Л. Гуртовой, 1977

Схема II

- ◆ ОДНОКРАТНО Накожная аппликация
2,5 г трансдермального прогестерона
(ПРОЖЕСТОЖЕЛЬ-ГЕЛЬ)
- ◆ Сцеживание молочных желез - через 15-20 мин
- ◆ Грудное вскармливание – через 1 час

Пустотина ОА. Лактационный мастит и лактостаз: тактические контрарверсии Доктор Ру,8(96)/2014

Схема действия трансдермального прогестерона



Терапия лактационного мастита (Рекомендации РОАГ)

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

+

ТОРМОЖЕНИЕ ЛАКТАЦИИ

Бромокриптин 2,5 мг 2 р/сут 3-5 дней

«Применение ингибиторов пролактина приводит к быстрому размягчению молочных желез и реабсорбции скопившегося молока, купированию признаков воспаления; Использование малых доз препаратов короткими курсами позволяет избежать последующего прекращения продукции молока»

Petersen EE. Infections in Obstetrics and Gynecology, 2006.

Длительность терапии 5 – 7 дней

Схема торможения и подавления лактации агонистами дофамина

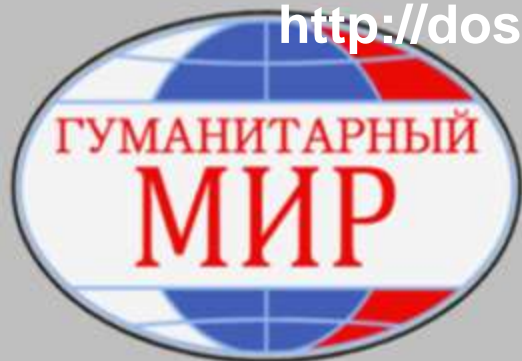
- Торможение лактации:
Бромокриптин 2,5 мг 2 р/сут 3 – 5 дней
- Подавление лактации:
Бромокриптин 2,5мг 2 р/сут 14 дней (21 день)
Каберголин 250 мкг 2 р/сут 2 (4) дня

- *Не бинтовать и не перетягивать грудь*
- *Не ограничивать объем жидкости !!!*

Б.Л.Гуртовой и соавт. Применение парлодела при послеродовом мастите Акуш.и гин., 5,1984,22-25.

Rains CP, Bryson HM, Fitton A Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. Drugs. 1995;49(2):255.

Благотворительный фонд
<http://dostoyno.com/>



Спасибо за внимание!

<http://www.pustotina.ru>

pustotina@gmail.com