

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОМ ГИПОГОНАДИЗМЕ

Е.Ю. Пашкова¹, Т.И. Романцова²

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (зав. отд. терапевтической эндокринологии – проф. А.В. Древаль)

²кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Синдром гиперпролактинемии является гетерогенным состоянием и может быть обусловлен различными причинами: развитием заболевания и быть патологическим, быть следствием приема лекарственных средств (фармакологический) или сопровождать естественное течение беременности (физиологический) [1]. Наиболее частыми причинами патологической гиперпролактинемии являются пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (до 50%) и идиопатическая (функциональная) гиперпролактинемия (до 30%). Идиопатическая гиперпролактинемия – форма заболевания, характеризующаяся стойко повышенным уровнем Прл, отсутствием аномалий турецкого седла и параселлярной области, а также иных состояний, влияющих на секрецию гормона [2]. Гиперпролактинемический гипогонадизм как самостоятельное заболевание включает две основные формы патологии: пролактинсекретирующие адено-

мы гипофиза и идиопатическую гиперпролактинемию. Последняя классификация синдрома гиперпролактинемии представлена в таблице 1 [3]. Распространенность гиперпролактинемии составляет в среднем 0,5% в популяции взрослых женщин и 17% среди женщин с олиго-/аменореей [1]. Среди мужчин распространенность гиперпролактинемии ниже – не более 0,07% в популяции [1].

Хроническая гиперпродукция Прл приводит к нарушениям менструального цикла, ановуляции и бесплодию, галакторее, головной боли и увеличению массы тела. У мужчин особенностями заболевания являются снижение или отсутствие либидо и потенции, уменьшение вторичных половых признаков, олигозооспермия и бесплодие. Нередко клинические проявления могут отсутствовать. Гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ) вызывает нормогонадотропную ановуляцию у жен-

Таблица 1. Классификация синдрома гиперпролактинемии

Гиперпролактинемический гипогонадизм

1. Пролактиномы

- микроаденомы
- макроаденомы

2. Идиопатическая гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями

- гормонально-активные аденомы гипофиза
- гормонально-активные опухоли и псевдоопухоли sellarной и parasellarной области
- синдром «пустого турецкого седла»
- системные заболевания
- патология сосудов головного мозга
- лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия
- лимфоцитарный гипофизит

Симптоматическая гиперпролактинемия

Внегипофизарная продукция пролактина

Бессимптомная гиперпролактинемия

Сочетанные формы



щин и олигозооспермию у мужчин, при этом вызванное им бесплодие потенциально излечимо. В структуре эндокринного бесплодия у женщин до 25% обусловлено ГГ [5]. В России более 5 млн супружеских пар нуждаются в лечении бесплодия [6].

ГГ как причина мужского бесплодия значительно менее распространена, чем среди женщин, и составляет в структуре мужского бесплодия не более 3-15% [7-8]. Согласно рекомендациям Американской урологической Ассоциации и Общества Репродуктивной Медицины при измененной спермограмме или эректильной дисфункции необходимо определять уровень ФСГ и тестостерона (Т). При выявлении низкого общего Т показано определение биодоступного Т, ЛГ и Прл. Данный диагностический алгоритм позволяет уточнить причины нарушения сперматогенеза: наличие гипогонадотропного гипогонадизма, первичной тестикулярной недостаточности или синдрома гиперпролактинемии. Клинические симптомы могут отсутствовать у 15% мужчин с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза [7-8].

При наличии бесплодия у всех женщин, независимо от наличия у них типичных для ГГ жалоб, необходимо уточнить содержание Прл.

Агонисты дофамина. Началом новой эры в лечении гиперпролактинемии стало появление агониста дофамина бромкриптина в 70-х гг XX века. Эффективность современных агонистов дофамина (бромкриптин, парлодел, достинекс) значительно превосходит эффективность ранее существовавших дофаминомиметиков (перголид, лизурид, метерголин, тергуридид и дигидроэргокристин), что позволяет считать данный класс препаратов «золотым стандартом» в лечении гиперпролактинемии. Однако до последнего времени при планировании беременности предпочтение отдавалось именно бромкриптину, который прошел долгий путь проверки безопасности [1]. В настоящее время к разрешенным в период планирования беременности препаратам также отнесен препарат последующего поколения агонистов дофамина – достинекс (каберголин). Лечение агонистами дофамина женщин продолжается вплоть до наступления беременности и отменяется сразу после диагностики беременности. Препараты не обладают эмбриотоксичностью, отмена обусловлена тем, что во время беременности повышенный уровень пролактина физиологичен и наличие исходной гиперпролактинемии не влияет на ее течение. Результативность применения агонистов дофамина при ГГ очень велика: в течение 24 нед восстановление овуляции и/или наступление беременности происходит у 52% больных с ГГ при приеме бромкриптина (5-10 мг/сут) и 72% больных при приеме каберголина (достинекса в дозе 1-2 мг/нед), при увеличении продолжительности терапии до 40 нед у 90% больных при приеме достинекса восстановилась овуляция и/или наступила беременность [3,9].

Улучшение качества спермы при лечении дофаминиметиками у мужчин с гиперпролактинемией наблюдается не ранее, чем через 12 мес, при более продолжительном лечении (свыше 24 мес) возможно полное восстановление всех измененных параметров исходной спермограммы [10]. Если при достижении стабильной нормализации уровня пролактина у женщины беременность не наступает (или отсутствует положительная динамика спермограммы у мужчины), необходимо искать

другие возможные причины бесплодия. Соответственно, обследование и лечение бесплодной пары проводится в рамках принятых алгоритмов, так как адекватная компенсация ГГ позволяет расценивать пациента как имеющего бесплодие без гиперпролактинемии.

Безопасность. Ключевыми факторами, лимитирующими применение препаратов для лечения бесплодия, являются наличие тератогенного эффекта и влияние на здоровье новорожденных. При внедрении бромкриптина в клиническую практику лечения бесплодия безопасность препарата проверена в ходе многолетних исследований. Первые данные были описаны в качестве отдельных клинических случаев, затем был осуществлен проект интенсивного мониторинга 2587 беременных в 33 европейских клиниках. На завершающем этапе проведено полное обследование 998 детей, которые внутриутробно подвергались действию бромкриптина, и наблюдение за ними до достижения 9-летнего возраста [11].

При оценке безопасности препарата принципиально важны исследования беременных женщин, получавших бромкриптин длительно или на протяжении всей беременности. По данным W. de Wit при беременности 10 женщин с макропролактиномами во 2 и 3 триместре принимали бромкриптин для профилактики возможного увеличения опухоли: у родившихся 13 детей аномалий развития не выявлено. Физическое и психомоторное развитие детей в течение периода наблюдения (от 7 мес до 5 лет) соответствовало возрасту [12].

Беременность и роды. За десятилетия, прошедшие с начала клинического применения агонистов дофамина (с 1972 г), накоплена информация об особенностях течения беременности и родов у пациенток с ГГ. Наиболее часто подчеркивается распространенность такого осложнения беременности при ГГ, как самопроизвольное прерывание беременности. Большинство репродуктивных потерь приходится на первый триместр беременности, значительно реже самопроизвольное прерывание происходит во 2 триместре. Частота самопроизвольного прерывания беременности составляет 7,4-32%. По данным S. Randall при макропролактиномах и гиперпролактинемии неопухолевого генеза частота прерываний беременности в 2 триместре составляет 12%. При этом среди пациенток с идиопатической формой заболевания частота спонтанных прерываний составила 8,8 %, среди женщин с макроаденомами этот показатель был существенно выше и достигал 18,8%. По данным популяционных исследований, прерывание беременности на ранних сроках наблюдается у довольно значительной доли женщин – до 25% всех беременностей [13]. В целом, при ГГ частота самопроизвольного прерывания беременности не выше, чем в популяции.

Родоразрешение через естественные родовые пути возможно у 75-84% больных с ГГ. Частота преждевременных родов через естественные родовые пути у женщин с гиперпролактинемией не отличается от показателей в популяции и составляет 9-12%. К числу наиболее распространенных осложнений родов при ГГ относится несвоевременное излитие околоплодных вод у 25% рожениц [14]. Другие осложнения родовой деятельности – слабость родовой деятельности (6,6%) и внутриутробная гипоксия плода (6,6%) соответствуют показателям аналогичной возрастной группы здоровых беременных [15].

Нервно-психическое развитие детей после индукции парлоделом беременности, как правило, опережает возрастные нормы. Возможно, данный факт обусловлен повышенным вниманием, которое родители уделяют долгожданным детям. Врожденные пороки развития и хромосомные аномалии среди таких детей встречаются не чаще, чем при спонтанной беременности: описаны единичные случаи врожденного гипотиреоза, фенилкетонурии, односторонней паховой грыжи, крипторхизма, аплазии пяточных костей, врожденного порока сердца, недоразвития стоп и трисомии в 13 хромосоме (47, XY, +13). Частота врожденных аномалий не превышает показателей в популяции [16-19]. По данным Т.И. Романцовой, в младшем школьном возрасте обращает на себя внимание умеренное повышение ТТГ как у девочек ($p=0,04$) так и у мальчиков ($p=0,02$), что вполне типично для детей [2].

Гипогонадотропный гипогонадизм. При адекватной терапии дофаминомиметиками происходит нормализация уровня пролактина и восстановление фертильности. В случае, когда отсутствует положительная динамика спермограммы при условии адекватной терапии дофаминомиметиками у мужчин показано применение гонадотропинов в дополнение к базовой терапии дофаминомиметиками. У женщин проводится стимуляция овуляции при сохранении базовой терапии дофаминомиметиками после уточнения проходимости маточных труб, состояния эндометрия и спермограммы партнера.

Препаратами для стимуляции овуляции являются кломифена цитрат (КЦ) и гонадотропины. В настоящее время применяются рекомбинантные ФСГ и ЛГ и мочевые гонадотропины [человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГ), человеческий хорионический гонадотропин (ЧХГ)]. Применение препаратов для стимуляции овуляции в клинической практике стремительно возрастает: за 20 лет использование КЦ увеличилось в 11 раз, гонадотропинов – в 30 раз [20].

Кломифена цитрат используется для лечения ановуляторного бесплодия с 1962 г. Препарат представляет собой рацемат Zu-кломифена (цис-изомера с умеренной эстрогенной активностью и антиэстрогенной активностью) и Ep-кломифена (транс-изомера с только антиэстрогенной активностью) и является нестероидным антагонистом рецепторов к эстрогенам. Активность препарата зависит от содержания цис-изомера, транс-изомер малоактивен. КЦ оказывает сильное антиэстрогенное и слабое эстрогенное действие, конкурируя за места связывания с эстрогенами в их собственных рецепторах на всех уровнях репродуктивной системы и не оказывая специфического эстрогенного действия [21]. В периферических тканях КЦ в высоких дозах (более 150 мг/сут) действует как антагонист рецепторов эстрогенов, снижая пролиферацию эндометрия. КЦ – наиболее простой в применении среди препаратов, используемых для стимуляции овуляции. Применение КЦ обеспечивает максимально приближенное к идеальной терапевтической цели действие: индукция и развитие единственного фолликула, позволяющая избежать многоплодной беременности. Ожидаемая эффективность стимуляции овуляции КЦ: овуляция достигается у 60-85% больных, беременность – у 35-61%, прерывание беременности происходит у 13-16% больных [21]. Доля многоплодной

беременности невелика и составляет 4-10%, синдром гиперстимуляции яичников не развивается.

При применении КЦ есть весьма существенное ограничение: увеличение онкологической патологии яичников среди женщин, принимавших КЦ более 12 месяцев. Согласно современным принципам, КЦ не следует принимать более 6 циклов подряд. Определенное беспокойство вызывает структурное сходство между КЦ и диэтилстильбэстролом.

Диэтилстильбэстрол (ДЭС) был синтезирован в 1938 г в Великобритании. По своему действию он близок к натуральным эстрогенам (эстрон и 17-β эстрадиол). O.W. Smith предположил, что прием ДЭС может предотвратить развитие поздних осложнений беременности (антенатальная гибель плода, преждевременные роды и гестозы) [22]. Первые клинические результаты были обнадеживающими и ДЭС стал широко назначаться в США для предупреждения самопроизвольного прерывания беременности. По приблизительным подсчетам от 5 до 10 миллионов беременных получили ДЭС и столько же детей подверглись его воздействию внутриутробно. В 1970 г. появились сообщения о случаях крайне редкого онкологического заболевания, типичного для пожилых женщин (светлоклеточной аденокарциномы влагалища) у 8 девушек 14-21 лет. В исследовании случай-контроль A.L. Herbst выявлена четкая взаимосвязь между развитием заболевания и внутриутробным воздействием ДЭС [23]. В ноябре 1971 г. FDA запретила использование ДЭС во время беременности. Теоретически возможно наличие подобного осложнения при применении КЦ. Описаны единичные случаи пренатально выявленной анэнцефалии и acardius aserphalus (chorangiopagus parasiticus) у плодов после индукции беременности при помощи КЦ, но причинно-следственная связь между приемом препарата и тератогенным эффектом не установлена [24-25]. Вместе с тем, почти 50-летнее применение КЦ для стимуляции овуляции не привело к увеличению врожденных аномалий развития, перинатальной заболеваемости и онкологической заболеваемости в старшем возрасте у детей, рожденных после применения КЦ.

Нам удалось найти исследование, описывающее последствия случайного применения КЦ во время беременности. С мая 1983 по июль 1995 г во Франции зафиксировано 39 таких случаев, у 25 женщин известны исходы беременностей: 8 беременностей были прерваны (5 медицинских и 3 самопроизвольных прерывания беременности). Среди 17 новорожденных (9 девочек и 8 мальчиков) выявлен один порок развития – односторонняя агенезия малоберцовой кости, причина которой не установлена [26].

В 70-х гг XX века высказывались предположения о возможной взаимосвязи между приемом КЦ и формированием дефектов нервной трубки [27]. Точка была поставлена в 1995 г после публикации мета-анализа 10 эпидемиологических исследований, в которых оценивалась взаимосвязь между применением КЦ и развитием дефектов нервной трубки. Риск развития дефектов нервной трубки у детей от беременности, индуцированной КЦ по сравнению с детьми от спонтанной беременности варьирует от 0,55 до 5,73 в различных исследованиях, но такой разброс данных свидетельствует о случайной флуктуации (ОШ 1,08, при 95%ДИ от 0,76 до 1,58) [28]. Даже применение КЦ в высоких дозах (150-250 мг/сут) не вызывает увеличения неблагоприятных



исходов беременности (самопроизвольного прерывания, внематочной беременности, врожденных пороков развития и антенатальной гибели плода) [29].

Гонадотропины. В случае резистентности к КЦ индукция овуляции проводится при помощи препаратов гонадотропных гормонов. История их создания началась в 1930 г, когда Cole и Hart обнаружили, что экстракт сыворотки жеребых кобыл обладает гонадотропной активностью. Успешная индукция овуляции и наступление беременности с использованием гонадотропинов, выделенных из гипофизов погибших людей, описана Gemzell в 1958 г, но высокая стоимость и небезопасность препарата стали причиной поиска новых источников гонадотропинов. Сегодня используются рекомбинантные препараты ЛГ и ФСГ и высокоочищенные мочевые гонадотропины, получаемые из содержащей высокие концентрации гонадотропинов мочи женщин в менопаузе или беременных женщин. Индукция овуляции гонадотропинами обеспечивает вступление в фазу роста большого количества фолликулов. Для обеспечения пула растущих и отбора доминантных фолликулов необходимо поддержание определенных концентраций ФСГ и ЛГ, имитирующих естественный цикл. Результативность стимуляции гонадотропинами довольно высока – беременность наступает в 12,2-30% стимуляций, однако доля многоплодной беременности достигает 34%, а тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников – 4,6% [34].

В 70-80-х появились исследования, оценивающие перинатальные исходы у больных, беременность у кото-

рых наступила после стимуляции овуляции: авторами признано отсутствие каких-либо специфических пороков развития у новорожденных. Например, в исследовании G.A. Gorlitsky зафиксированы микроаномалии, наблюдаемые в повседневной акушерской практике, и не представляющие серьезных проблем для здоровья ребенка: гемангиома, заращение слезного протока, косилапость, торсия большеберцовой кости [30].

Существовало предположение, что применение препаратов для стимуляции овуляции может быть ассоциировано с развитием злокачественных опухолей (нейроэктодермальные и ретикулоэндотелиальные опухоли, гепатобластомы, лимфомы) у детей, родившихся после стимуляции овуляции [31-32]. Для решения проблемы в Дании было проведено крупнейшее на сегодняшний день популяционное исследование, включающее информацию о 51063 детях женщин, обратившихся для лечения бесплодия в одну из государственных или частных клиник, начиная с 60-х годов XX века до 1993 г. Результаты этого исследования позволяют заключить, что у детей, рожденных после стимуляции овуляции, нет увеличения риска развития онкологических заболеваний [33].

Таким образом, применение дофаминомиметиков, кломифена цитрата, рекомбинантных и мочевых гонадотропинов или сочетания этих препаратов не приводит к увеличению риска пороков развития и заболеваний, связанных с применением данных препаратов.

Литература:

1. Biller B.M., Luciano A., Crosignani P.G. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* 1999 Dec;44(12 Suppl):1075-84
2. Романцова Т.И. Беременность и роды у женщин с гиперпролактинемией. Трудный пациент – 2005 – Т.3, №9. – с.17-21.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. – М.: Триада-Х, 2004.
4. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, Sanfilippo J, Webster J, Zacur H Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* 1999 Dec;44(12 Suppl):1075-84
5. Molitch M.E. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl Med J* 1985; 312 (21): 1364-1370
6. Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н. Лечение мужского и женского бесплодия. – М.: МИА, 2005
7. Ciccarelli E., Valetto M.R., Vasario E. PRL secreting adenomas in male patients. *Pituitary* 2005; 8(1): 39-42.
8. De Rosa M., Ciccarelli A., Zarrilli S. et al. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 Mar; 64(3): 307-13.
9. Webster J., Piscitelli G., Polli A.. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Oct 6;331(14):904-9.
10. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение. *Cons Med* 2001; 3: 11.
11. Krupp P., Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr.* 1987 Sep 1;65(17):823-7.
12. Wit de W., Coelingh Bennink H.J., Gerards L.J. Prophylactic bromocriptine treatment during pregnancy in women with macroprolactinomas: report of 13 pregnancies. *J Obstet Gynaecol.* 1984 Nov;91(11):1059-69.
13. Randall S., Laing I., Chapman A. Pregnancies in women with hyperprolactinaemia: obstetric and endocrinological management of 50 pregnancies in 37 women. *Brit J Obstet Gynaecol* 1982; Vol89: 20-23,174
14. Семенова Н.Н. Течение беременности и родов у больных с гиперпролактинемией различного генеза после лечения парлоделом. Дис. к.м.н. – М., 1989 – 149с.
15. Овсянникова Т.В. Бромокриптин: Беременность и потомство. Химико-фармацевтический журнал. – 1993 – Т.27, №2. – с.75-77
16. Судакова О.Д., Курышева Е.В., Курляндская Р.М. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с синдромом персистирующей галактореи-аменореи, леченных парлоделом. Пробл. Эндокринолог. – 1998 – Т.44, №2. – с.39-42.
17. Bhamhani V., George S. 517 Association of clomiphene with iniencephaly. *Indian Pediatr.* 2004 May;41(5):
18. Kurachi K., Aono T., Koike K. A follow up survey of infants born to mothers treated with bromocriptine". "Sanka Fujinka", 1983, v.50, # , p.126-132
19. Raymond J.P., Goldstein E., Konopka P. Follow Up of children born of bromocriptin-treated mothers. *Hormone Res.* 1985-№22-P.239-246
20. Mosgaard B., Lidegaard O., Andersen A.N. Use of fertility drugs in Denmark 1973-1993. An analysis based on sale statistics. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1995 Sep;74(8):614-8.
21. Kousta, E., White D.M., Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum. Reprod. Update*, 1997(3), 359-365
22. Smith O.W., Smith G.V. Use of diethylstilbestrol to prevent fetal loss from complications of late pregnancy. *N Engl J Med.* 1949;241:562-8
23. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.* 1971;284:878-81
24. Haring D.A., Cornel M.C., van der Linden J.C. Acardius acephalus after induced ovulation: a case report *Teratology.* 1993 Apr;47(4):257-62.
25. Martinez-Roman S., Torres P.J., Puerto B. Acardius acephalus after ovulation induction by clomiphene. *Teratology.* 1995 Apr;51(4):231-2.
26. Carlier P., Choulouk S., Efthymiou M.L. Clomiphene-exposed pregnancies-analysis of 39 information requests including 25 cases with known outcome. *Gynecol.* 1996 Sep-Oct;51(5):532-6.
27. Field B, Kerr C. Letter: Ovulation stimulation and defects of neural-tube closure *Lancet.* 1974 Dec 21;2(7895):1511.
28. Greenland S., Ackerman D.L. Clomiphene citrate and neural tube defects: a pooled analysis of controlled epidemiologic studies and recommendations for future studies. *Fertil Steril.* 1995 Nov;64(5):936-41.
29. Jain JK, Kuo J Pregnancy outcomes with increased clomiphene citrate dose. *Gynecol Endocrinol.* 2004 Sep;19(3):141-5
30. Gorlitsky G.A., Kase NG, Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstetrics and gynaecology* 1978, vol. 51 №3 p 265-269.
31. Kobayashi N., Matsui I., Taniumra M. Childhood neuroectodermal tumours and malignant lymphoma after maternal ovulation induction. *Lancet* 1991;338:955
32. Michalek A.M., Buck G.M., Nasca P.C. Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996;143:996-1001
33. Brinton L.A., Kruger K.S., Thomsen B.L. Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs. *Fertil Steril.* 2004 Apr;81(4):1083-91
34. Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003973. Review