

# Исходы беременностей после лечения каберголином: расширенные результаты из 12-летнего обсервационного исследования

Сокращенное изложение  
Annamaria Colao, Roger Abst, David Gonzales Barcena et al.  
*Clinical Endocrinology* (2008) 68, 66-71

## Введение

Гиперпролактинемия является наиболее распространенным эндокринным расстройством гипоталамо-гипофизарной оси, и агонисты дофамина рассматриваются как лечение выбора для пациенток с этим расстройством. Для лечения гиперпролактинемии в настоящее время доступны несколько агонистов дофамина, включая бромокриптин и каберголин в США и, в дополнение к этому, квинаголид в ОК и большинстве других европейских стран. Было показано, что каберголин имеет преимущества над бромокриптином в терминах как эффективности, так и переносимости, и таким образом этот препарат является важным шагом вперед в лечении гиперпролактинемии.

Гиперпролактинемия лежит в основе бесплодности приблизительно в трети женщин, у которых имеются репродуктивные расстройства. Женщинам с гиперпролактинемией часто назначаются агонисты дофамина с целью снижения уровней пролактина и возобновления нормальных менструаций. Нерешенными вопросами относительно использования каберголина в такой ситуации остаются эффективность этого препарата, а также безопасность со стороны плода и матери после экспозиции к нему во время беременности. Имеются ограниченные доказательства в пользу того, что каберголин не вызывает тератогенные эффекты и безопасен для женщин, желающих зачать ребенка. Однако, поскольку наблюдение велось за ограниченным числом беременностей, все еще сохраняются опасения относительно того, может ли лечение каберголином, если этот препарат принимается в раннем периоде беременности, приводить к более высокому, чем в норме, риску возникновения врожденных мальформаций. Эти опасения особенно важны еще и потому, что безопасность и эффективность бромокриптина была оценена в более чем 6000 женщин, у которых возникла беременность на фоне лечения этим препаратом. Поэтому очевидной является важность исследований препаратов для лечения бесплодия, в которых пытаются определить, безопасна ли экспозиция к каберголину в раннем периоде беременности для матери и плода.

Целью настоящего исследования было расширить результаты, сообщенные Robert et al. относительно 226 беременностей, мониторинг которых проводился до 1994 года, посредством добавления данных относительно 154 беременностей, мониторинг которых проводился с 1994 года до 1999 года, с доведением общего количества беременностей до 380. Ни одна из 61 беременности, о которых сообщалось в исследовании Ricci et al., не была включена в настоящее проспективное обсервационное исследование.

## Пациенты и методы

### Пациенты

Данные относительно беременности и исходов для плодов оценивались в открытом, неконтролируемом, проспективном, многоцентровом исследовании исходов беременности у женщин, получавших лечение каберголином на момент зачатия и/или на

протяжении беременности. Большинство из этих женщин получали каберголин с целью лечения пролактиномы. Вся выборка исследования состояла из 380 беременностей. Из 380 беременностей исходы для 226 ранее уже были опубликованы. В эту статью включены исходы для всех 380 беременностей, за которыми наблюдали в условиях рутинной клинической практики.

### Протокол исследования

Хотя всем пациенткам советовали прервать терапию каберголином до того, как были предприняты попытки забеременеть, некоторые женщины, получающие лечение, забеременели либо добровольно, либо неумышленно, поскольку не использовали адекватную контрацепцию. Как только беременность была подтверждена, исследователь приостанавливал терапию каберголином и проводил мониторинг беременности до родов либо прерывания беременности в соответствии с рутинной клинической практикой.

На момент первого клинического визита (момент подтверждения беременности) собирался полный клинический анамнез с особым акцентом на проблемах бесплодности (за исключением гиперпролактинемии), репродуктивный анамнез и семейный анамнез врожденных аномалий. В дополнение к этому, регистрировалась детальная информация об экспозиции к каберголину до беременности.

На протяжении беременности клинические визиты проводились на 3, 6 и 9 месяцах беременности. В момент этих визитов выполнялся мониторинг уровней пролактина в сыворотке, массы тела и артериального давления, а также регистрировались все заболевания, имевшиеся в настоящее время, и все назначенные медикаменты, отличные от каберголина. Ультрасонография выполнялась между 8 и 10 неделями беременности и снова между 20 и 24 неделями.

В конце беременности регистрировалась информация относительно даты родов и гестационный возраст. Экспозиция плода к каберголину оценивалась лишь для тех беременностей, при которых были зарегистрированы даты начала и завершения терапии каберголином, а также дата либо родов, либо аборта. Дата зачатия оценивалась посредством отнимания от даты родов продолжительности гестации. Если продолжительность гестации была неизвестной, дату зачатия определяли таким образом — через 13 дней после даты последнего менструального периода, а продолжительность гестации — дата родов минус дата зачатия.

Педиатрические исследования проводились в 1, 3, 6, 12 и 24-месячном возрасте и, когда это было возможно, также проводились ежегодные исследования до возраста 5 лет. Эти исследования включали полную клиническую оценку (с особым вниманием на дисморфических чертах, которые часто ассоциируются с врожденными аномалиями), а также оценку физического и психомоторного развития.

## Результаты

В целом было 380 беременностей среди женщин, которые получали лечение каберголином на момент зачатия и/или на протяжении беременности. Шестнадцать беременностей не были включены в анализ, поскольку дата зачатия следовала более чем через 6 недель после последней назначенной дозы каберголина, и одной женщине каберголин был назначен в день родов. Таким образом, в этот анализ включены оставшиеся 363 беременности (рис. 1).

### Доза каберголина

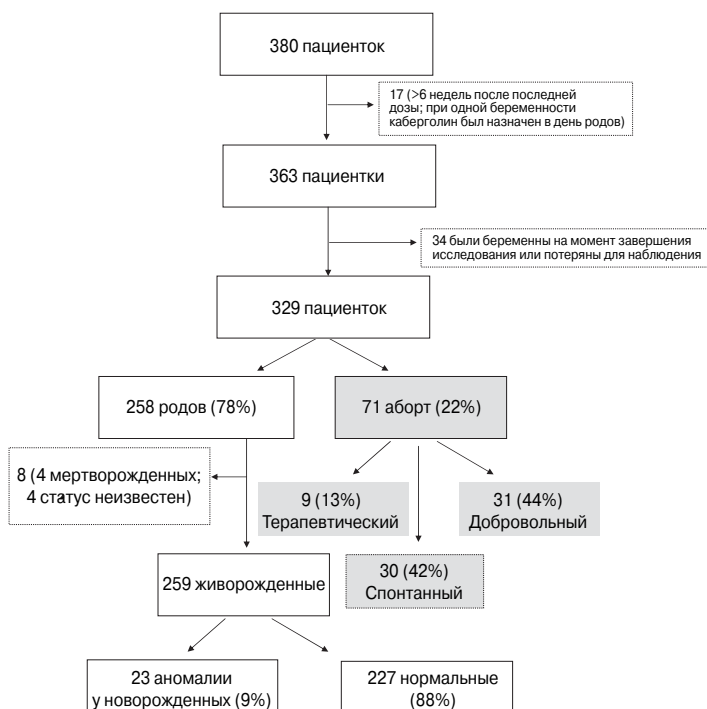
Для 48 женщин не имелось данных относительно экспозиции к каберголину. Для оставшихся 315 женщин (87%) средняя доза каберголина, которая была получена на момент прекращения лечения, составляла 0,98 мг/неделю, а медиана дозы — 1 мг/неделю; 42% женщин получали <0,5 мг/неделю, 41% — между 0,5 мг/неделю и 1,0 мг/неделю, и 17% — >1,0 мг/неделю (рис. 2).

### Экспозиция плода

Данные относительно экспозиции плода к каберголину были в наличии в этом исследовании для 92 из 363 беременностей (25%) (рис. 3а). Среди 92 беременностей экспозиция плода колебалась от нулевой экспозиции в 5% случаев до более, чем 150 дней в 10% случаев. Экспозиция плода к каберголину составляла ≤1 месяца приблизительно в трети случаев и 1-2 месяца приблизительно в 47% случаев. Учитывая продолжительный период полужизни каберголина (63–69 часов), пролактинугнетающие эффекты препарата могут сохраняться до 3 месяцев; однако экспозиция плода к каберголину более 2 месяцев имела место в менее чем 15% случаев.

### Исходы беременности

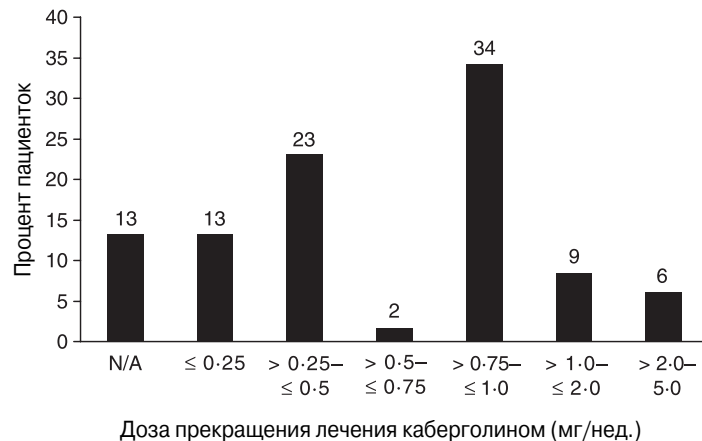
Не имелось данных в динамике по исходам беременности для 34 беременностей, в основном по причине продолжения беременности на момент завершения исследования или потери пациентки для



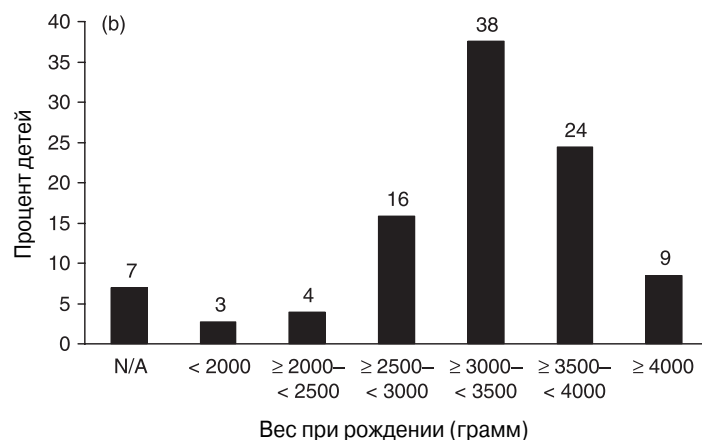
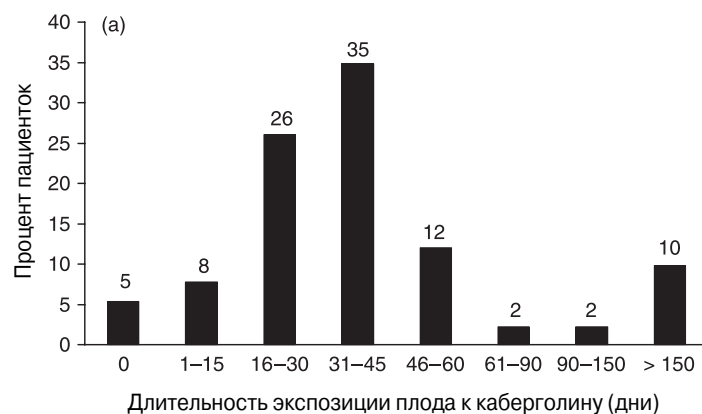
**Рисунок 1.** Диаграмма наблюдения за 380 беременностями у женщин, получавших лечение каберголином.

наблюдения. Из 329 беременностей, для которых были известны исходы, 258 (78%) завершились родами и 71 (22%) — абортами.

Из 71 сообщенного аборта 31 (44%) были добровольными, 30 (42%) — спонтанными, девять (13%) — терапевтическими и статус одного аборта был неизвестен. Из девяти абортов, выполненных по медицинским показаниям, один был следствием умбиликаль-



**Рисунок 2.** Доза на момент прекращения лечения каберголином. Доза прекращения лечения определялась как доза/неделю умноженная на частоту/неделю.



**Рисунок 3.** (а) Длительность экспозиции плода к каберголину. Экспозиция плода определялась лишь для тех беременностей, где были зарегистрированы даты начала и окончания лечения каберголином, а также дата либо родов, либо аборта. (б) Распределение веса при рождении. Низкий вес при рождении определялся как <2500 грам.

ной странгуляции, один — трубной беременности, один — смерти плода и шесть были выполнены по причине мальформаций плода, включая три случая синдрома Дауна и по одному случаю деформированных нижних конечностей, гидроцефалии плода и синдрома врожденного отсутствия абдоминальных мышц.

Из 258 родов 250 (97%) завершились рождением живых детей (58% мальчиков, 42% девочек), в четырех случаях (2%) дети родились мертвыми и для 4 родов (2%) статус новорожденных был неизвестен. Аномалии новорожденных наблюдались у 23 детей из 250 рожденных живыми (9%; более детально описано далее). В восьми случаях, когда родились живые дети, была двойня (в шести случаях новорожденные не имели аномалий и в 2 случаях были выявлены аномалии новорожденных).

Из 250 родов, завершившихся рождением живых детей, 193 (77%) рассматривались как своевременные (гестационный период > 37 недель), 45 (18%) рассматривались как преждевременные роды (гестационный период ≤ 37 недель) и в 12 случаях (5%) статус родов был неизвестен. Распределение веса при рождении для 258 рожденных живыми детей (включая 8 двойнят) представлено на рисунке 3b. Вес при рождении 17 из 258 новорожденных (7%) составлял < 2500 грам. Большинство новорожденных (78%) имели при рождении нормальный вес 2500–4000 грам.

#### Врожденные мальформации

Было сообщено о 27 аномалиях новорожденных, выявленных у 23 из 258 детей, рожденных живыми (таблица 1). Из 23 новорожденных, у которых были выявлены аномалии, 16 были мальчиками, 6 девочками и пол одного новорожденного неизвестен. Наиболее часто аномалии возникали в мышечно-скелетной системе, включая по одному случаю волчьей пасти, незначительной расщелины неба, дисплазии бедра, хейлогнатоураношизиса, патологии левого бедра, долихоцефалии, лабиогнатопалатошизиса, умеренной дистонии плеча, серповидной стопы, а также пупковой и левосторонней паховой грыжи. Четыре новорожденных (три мальчика и одна девочка) имели две аномалии, включая одного новорожденного с дисплазией бедра и серповидной стопой, одного с открытым овальным окном и эпикантусом, одного с дыхательной недостаточностью и желудочным кровотечением и одного с монгольским пятном на ягодицах и хордой пениса легкой степени. Аномалией у новорожденного, пол которого был неизвестен, была метка на левой щеке. Двое новорожденных с аномалиями имели близнеца, который не имел аномалии.

#### Обсуждение

Каберголин является одним из нескольких агонистов дофамина, которые в настоящее время имеются в наличии для лечения гиперпролактинемии. Представленные в этой статье данные являются важными, поскольку опыт с экспозицией к каберголину в раннем периоде беременности в клинических исследованиях ограничен. В этом исследовании 78% всех беременностей у женщин, которые получали лечение каберголином на момент зачатия и/или на протяжении беременности, завершились родами, и в 97% случаев родились живые дети. Семьдесят семь процентов этих родов, завершившихся рождением живых детей, были своевременными родами, и 62% новорожденных имели нормальный вес при рождении, распределение которого было нормальным в пределах ожидаемого диапазона. Аномалии были зарегистрированы в 9% новорожденных и не было выявлено какого-то определенного паттерна аномалий или их тяжести. Частота спонтанных аборт в этой популяции составила 9%. В этом сообщении проведен пов-

торный анализ и на 154 беременности расширены результаты из ранее опубликованной статьи Robert et al.

Данные, представленные в этом исследовании, подтверждают данные промежуточного анализа, о котором сообщил Robert et al. и в котором не было выявлено возрастания частоты невынашивания беременности. Действительно, частота спонтанных аборт после индуцированных каберголином беременностей в нашем исследовании составляла 9,1% (10,2% в исследовании Robert et al.). Наши находки также совпадают с находками Ricci et al., который сообщил о частоте 9,8% для спонтанных аборт после 61 беременности, индуцированной каберголином. Частота спонтанных аборт, о которой сообщено в нашем исследовании, является более низкой, чем частота 11–15% для общей популяции США или приблизительно 11%, о которой сообщалось для общей европейской популяции.

Таблица 1. Врожденные мальформации и дефекты

	n	Пол
<b>Мышечно-скелетные</b>		
Расщелина неба	1	Муж.
Незначительная расщелина неба	1	Жен.
Дисплазия бедра*	1	Жен.
Хейлогнатоураношизис	1	Муж.
Патология левого бедра	1	Муж.
Долихоцефалия	1	Муж.
Лабиогнатопалатошизис	1	Жен.
Умеренная дистония плеча	1	Жен.
Серповидная стопа*	1	Жен.
Пупковая и левосторонняя паховая грыжа		Муж.
<b>Сердечные/легочные/почечные</b>		
Аномалия сердца, сосудов, пищевода и желудка	1	Жен.
Протосистолический шум	1	Муж.
Межпредсердный дефект со спонтанным закрытием	1	Муж.
Открытое овальное окно†	1	Муж.
Дыхательная недостаточность‡	1	Муж.
<b>Дерматологические</b>		
Невусы орбиты и лба	1	Жен.
Невус на спине	1	Муж.
Монгольское пятно на ягодицах§	1	Муж.
Эпикантус†	1	Муж.
Метка на левой щеке	1	Не известно
<b>Печеночные</b>		
Желудочное кровотечение‡	1	Муж.
Гипербилирубинемия	1	Муж.
Желтуха	1	Муж.
<b>Урогенитальные</b>		
Монолатеральный мегауретер	1	Муж.
Легкая гипоспадия	1	Муж.
Незначительная хорда пениса	1	Муж.
Ректально-тазовая дилатация	1	Муж.
<b>Всего</b>	27	(19 мужского, 7 женского, 1 неизвестен)

\*†‡§ Для каждого символа один новорожденный имел две аномалии.

Мы не выявили повышения риска рождения ребенка с низким весом тела (<2500 грамм) у женщин, получавших лечение каберголином до или на протяжении беременности. Частота рождения детей с низким весом тела в этом исследовании составила 6,6%. В предыдущих данных, полученных в исследовании Robert et al., сообщается о частоте рождения детей с низким весом 6–8% и это соответствует национальным и международным данным для нормальной популяции. Ricci et al. выявили, что при 61 беременности 12,2% новорожденных имели низкий вес. В США сообщается о частоте рождения детей с низким весом 7%, и этот показатель колеблется от 4% до 8% в Северной Америке и Европе. Показатели частоты рождения детей с низким весом варьируют в других странах, однако они являются самыми низкими (5–6%) в Китае и Японии, и самыми высокими в индийском субконтиненте Азии (30–40%). В итальянском обзоре, выполненном в 2004 году, сообщается о частоте рождения детей с низким весом 6–7%. В том же обзоре сообщалось о частоте мертворожденности 3–5%, что несколько выше, чем в нашем исследовании (2%).

Аномалии у новорожденных, включая как серьезные, так и незначительные дефекты, были зарегистрированы в нашем исследовании в 9% случаев без какого-либо явного паттерна по типу или тяжести. Эта частота не отличается существенно от той частоты, о которой сообщалось для популяции по всему миру (6% для серьезных врожденных дефектов, не включая незначительные дефекты). Таким образом, результаты нашего исследования поддерживают выводы исследований Robert et al. и Ricci et al. о том, что лечение каберголином не приводит к повышению риска возникновения серьезных врожденных мальформаций. Однако, учитывая тот факт, что доступные данные все еще ограничены, это повышение частоты врожденных дефектов из 6% до 9% (серьезные и незначительные дефекты вместе) должно рассматриваться с осторожностью. Некоторые нарушения, которые мы включили в список мальформаций, могут рассматриваться как незначительные. Таким образом, если принять во внимание лишь серьезные мальформации и аборт, выполненный по медицинским показаниям, то частота врожденных мальформаций составляет 17 из 256 беременностей (6,6%).

Аналогично опыту, о котором сообщено здесь для каберголина, не было сообщено о повышении риска серьезных врожденных мальформаций при использовании других агонистов дофамина, которые применялись для лечения гиперпролактинемии. Бромокриптин является агонистом дофамина, с которым обычно сравниваются все новые агонисты дофамина. Этот препарат введен на рынок в 1971 году и он имеет самую продолжительную историю применения при лечении гиперпролактинемии. Безопасность экспозиции плода к бромокриптину была довольно обширно оценена в многоцентровом исследовании 2587 беременностей у 2437 женщин, у которых была экспозиция к этому препарату на протяжении части или всей гестации, при этом 988 из рожденных детей наблюдались до возраста 9 лет. В целом, были сообщены данные о более чем 6000 беременностях, при которых имелась экспозиция к бромокриптину. Опубликованная частота невынашивания беременности после индуцированных бромокриптином беременностей составляет 15% по сравнению с 9,1%, о которых сообщено в нашем исследовании. Бромокриптин не ассоциируется с каким-либо повышением риска спонтанных абортов, врожденных аномалий или множественных беременностей, и не было выявлено отрицательных эффектов на постнатальное развитие.

Данные относительно безопасности квинаголида при беременности относительно ограничены, если сравнивать с данными, имеющимися для бромокриптина, и эти данные еще более ограничены, чем данные, имеющиеся для каберголина. В обзоре Webster была проведена оценка данных от 176 беременностей, при которых квинаголид использовался в среднем на протяжении 37 дней. Спонтанные аборт возникли в 14% беременностей, была одна эктопическая беременность и одни преждевременные роды. В целом было девять случаев аномалий новорожденных. Morange et al. сообщили о девяти беременностях у семи женщин, получавших лечение квинаголидом по поводу резистентной к бромокриптину пролактиномы. Как только беременность была подтверждена, терапию квинаголидом отменяли, но она позже была повторно возобновлена у двух женщин с целью контроля симптомов. Все беременности завершились нормальными родами и у новорожденных не было аномалий. В целом был проведен мониторинг 200 беременностей у женщин, принимавших квинаголид, и не было выявлено негативных эффектов на протекание беременности или развитие плода.

Каберголин также может оказаться полезным препаратом у того небольшого процента пациенток, которые не могут переносить бромокриптин или резистентны к его действию. Резистентность к бромокриптину может быть определена как отсутствие реакции (нормализация уровней пролактина в сыворотке), несмотря на длительное применение высоких доз бромокриптина. В одних рекомендациях резистентность определяют как отсутствие эффективности, несмотря на ежедневное применение 15 мг бромокриптина на протяжении по крайней мере 3 месяцев.

Одним из ограничений нашего исследования является ограниченное количество информации относительно экспозиции плода к каберголину; лишь в 92 из 363 беременностей (25%) были зарегистрированы даты начала и окончания терапии каберголином. Действительно, основное беспокойство при использовании этого типа препаратов, которые применяются на самых ранних стадиях беременности, вызывает возможность развития мальформаций у плода. Однако, если выборка женщин, для которых мы имели информацию, является репрезентативной для всей популяции исследования, то не вызывает сомнения, что несмотря на использование каберголина на протяжении по крайней мере 45 дней в период беременности частота возникновения аномалий у новорожденных остается подобной к частоте в общей популяции.

## Выводы

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что лечение каберголином на момент зачатия и/или на протяжении беременности не индуцирует какого-либо повышения риска невынашивания беременности либо риска развития мальформаций у плода. Во всем мире терапия каберголином рассматривается как лечение первой линии при гиперпролактинемических расстройствах, поскольку обладает высокой эффективностью и великолепной переносимостью. Тем не менее, в большинстве эндокринологических и гинекологических центров каберголин заменяется бромокриптином у женщин, которые пытаются забеременеть. Если основываться на находках нашего исследования, не имеется данных, которые бы указывали на то, что каберголин небезопасен у беременных или что он не должен использоваться у пациенток с гиперпролактинемией, которые желают забеременеть. Если к результатам, о которых сообщил Ricci et al., добавить представленные здесь результаты, то на сегодняшний день имеются данные о протекании беременности и врожденных мальформациях для 424 пациенток.