

# Терапия на лактотрофния аденом (пролактином) по време на бременност

*Лактотрофните аденоми (пролактиноми) обикновено водят до инфертилитет поради инхибиторния си ефект върху секрецията на пролактин и гонадотропин, а понякога и поради масов ефект върху микроаденома. Възможността за лечение на тези аномалии позволява на жените с това заболяване да забременеят. Терапията по време на бременност е базирана върху познаването на рисковете за майката и плода.*

## Рискове при лактотрофен аденом по време на бременност

Рисковете за майката, асоциирани с лактотрофния аденом по време на бременност, се определят предимно от размера на аденома, а потенциалните рискове за плода се определят основно от терапията.

### Рискове за майката

Основен риск за майката е повишението на размера на аденома до степен, при която може да предизвика неврологични симптоми, най-важен от които е нарушението на зрението. Смята се, че причина за повишаването на размера на аденома по време на бременност е хиперестрогенемията, която води до лактотрофна хиперплазия. В проучване, включващо 20 зрели, небременни жени, и 32 бременни жени, се установява прогресивно повишение на размера на хипофизата (чрез проследяване с ЯМР) по време на бременност, а обемът на жлезата през третия триместър е почти двойно по-голям в сравнение с обема на жлезата при небременните жени.<sup>1</sup> При жени с лактотрофен аденом, които забременяват, хиперестрогенемията при бременността може да доведе до повишение на обема на аденома. Рискът за клинична изява на аденома зависи от размера на аденома преди бременността.

### Микроаденоми

Микроаденомите са тумори с диаметър < 10 mm. Рискът от клинично значимо повишение на размера на лактотрофния микроаденом по вре-

ме на бременност е малък. Изследване от 1979 г., проследяващо 91 бременности при 85 жени с лактотрофни микроаденоми,<sup>2</sup> показва, че по време на бременността само 5 жени (5.5%) развиват неврологични симптоми – главоболие (3), главоболие и нарушение на зрителното поле (1) и diabetes insipidus (1).<sup>2</sup> Други два обзора, проследяващи общо 302 жени с лактотрофни аденоми, установяват дори по-нисък риск – симптоматика настъпва само при 1.6% от жените с лактотрофен аденом в първото проучване и при нито една от 56 жени във второто проучване не са установени зрителни нарушения.<sup>3,4</sup>

### Макроаденоми

Прогнозата е значително по-лоша при жени с макроаденоми. В проучването от 1979 г. 46 жени с лактотрофен макроаденом са проследени по време на 56 бременности.<sup>2</sup> Симптоми развиват 20 (36%) от жените – главоболие (5), главоболие и зрителни нарушения (14), diabetes insipidus (1). По-късен доклад описва неврологични симптоми при 6 от 45 жени (13%) и зрителни нарушения при 4 от тях.<sup>3,4</sup>

### Потенциални рискове за плода

Потенциален риск за плода възниква в резултат на терапията на хиперпролактинемията с допаминови агонисти с цел предизвикване на овулация и концепция. Въпреки че терапията се прекъсва при потвърждаването на бременността, към момента на спирането на терапията бременността обикновено е прогресирала поне до 2 седмици, така че фетусът е експониран на действието на допаминовите агонисти през този период. Много рядко терапията с

допаминов агонист продължава и по време на бременността – в случаите, при които аденомът нараства до размери, предизвикващи нарушаване на зрението.

Има достатъчно данни в подкрепа на схващането, че приложението на бромокриптин по време на първия месец на бременността не уврежда фетуса; недостатъчно данни обаче съществуват относно приложението на бромокриптин късно през бременността. Приложението на карбеголин изглежда сигурно, въпреки че доказателствата са ограничени.<sup>5,6</sup>

Производителят на бромокриптин проведе проучване с лекари, предписващи бромокриптин. В проучването са проследени 1410 бременности при 1335 жени, приемали медикамента по време на терапията, основно през първия месец.<sup>7</sup> Честотата на спонтанните аборти (11.1%), на тежките (1%) и леките (2.5%) конгенитални малформации е подобна на тези в общата популация. Само 8 жени са приемали бромокриптин след 2 месец на бременността. Подобни резултати са получени и при проследяване на 226 бременности при жени на терапия с каберголин в едно проучване<sup>5</sup> и при 61 бременности в друго проучване.<sup>6</sup>

## Терапия по време на бременност

Терапията на жените с лактотрофен аденом трябва да започне преди концепцията с информация към жените и техните партньори относно рисковете за майката и плода по време на бременност. По време на бременността жената

трябва да бъде проследявана и лекувана в случай на необходимост.

При необходимост от терапия с допаминов агонист за понижаване на серумното ниво на пролактин с цел предизвикване на овулация, се препоръчва приложението на бромокриптин пред каберголин поради по-високата му сигурност. Ако жената не толерира терапията с бромокриптин, може да се използва каберголин.

Пациентите с Паркинсонова болест на терапия с висока доза каберголин или перголил (>20 mg седмично за каберголин) са с повишен риск за развитие на клапна болест на сърцето. Перголил бе изтеглен от пазара през март 2007 г. поради тази причина. Терапията с карбеголин е асоциирана с развитие на клапна сърдечна болест само в редки случаи при пациенти с хиперпролактинемия при терапия с много по-ниски дози.<sup>8</sup>

#### Микроаденоми

Жените с лактотрофен микроаденом трябва да бъдат информирани, че рискът от клинично значимо увеличаване на аденома по време на бременността е много нисък<sup>2,4, 9</sup> и че той не е пречка за бременността. Жената трябва да бъде информирана, че в случай на възникване на клинични симптоми терапията с бромокриптин или карбеголин може да бъде ефективна. Ако тя желае да поеме този риск, трябва да ѝ бъде предписан бромокриптин или карбеголин преди бременността в необходимата доза с цел понижаване на пролактиновата концентрация до нормата.

Бромокриптин все още се предпочита за тази цел при повечето жени поради по-големия опит с него. Когато серумната пролактинова концентрация се нормализира и менструацията започне да се появява регулярно в продължение на няколко месеца, жената може да направи опит да забременее. Терапията с бромокриптин трябва да бъде преустановена веднага след потвърждаването на бременността – сигурен подход предвид липсата на изразена токсичност през първия триместър.<sup>7</sup>

Ако аденомът не отговаря на терапията с допаминов агонист, овулацията може да бъде индуцирана чрез

приложение на други медикаменти.

По време на бременността жената трябва да бъде контролирана на всеки 3 месеца за поява на главоболие и зрителни нарушения. При липса на симптоматика трябва да бъде проследено серумното ниво на пролактин двата месеца след раждането и терапията ѝ, ако нивото е подобно на това отпреди раждането, терапията трябва да бъде продължена.

#### Макроаденоми

Жените с макроаденом трябва да бъдат предупредени за относително високия риск за клинично значимо уголемяване на тумора по време на бременността.<sup>2-4</sup> Проследяването зависи от размера на аденома:

- Ако аденомът не засяга chiasma opticum, терапията с бромокриптин или каберголин за достатъчен период от време може да понижи значително вероятността за клинично значимо уголемяване на тумора по време на бременността.<sup>2</sup>

<sup>10</sup> При това жената може да предприеме опит да забременее, но терапията трябва да се прекъсне при потвърждаване на бременност. Проследяването по време на бременността трябва да протече по описания при микроаденомите начин.

При развитие на зрително нарушение трябва да бъде проведен преглед от невроофталмолог и да бъде извършен ЯМР. Ако аденомът е уголемен до степен, в която е възможно да предизвика съответните симптоми, трябва да бъде назначена терапия с бромокриптин за останалия ход на бременността; тази терапия обикновено понижава размера на аденома и облекчава симптомите.<sup>11, 12</sup> Ако аденомът не отговаря на терапията с бромокриптин, може да се опита терапия с каберголин.<sup>13</sup> Ако и терапията с каберголин не е успешна, може да се вземе в съображение трансфеноидална хирургична интервенция по време на втория триместър, ако има значителни зрителни нарушения; ин-

тервенцията в третия триместър трябва да се отсрочи до раждането, ако е възможно.

- Ако аденомът е с много голям размер и засяга chiasma opticum, бременността не трябва да се насърчава докато аденомът не бъде отстранен чрез трансфеноидална интервенция и евентуално постоперативна лъчетерапия. Постоперативната терапия с бромокриптин или каберголин също може да бъде полезна за допълнителна редукция на размера на аденома и понижаване на серумната пролактинова концентрация до нормата. Този терапевтичен подход редуцира риска за симптоматична експанзия на аденома по време на бременността,<sup>2,3</sup> но не го елиминира напълно.

Бременност не трябва да бъде насърчавана и при жени, при които макроаденомът не отговаря на терапията с бромокриптин и каберголин, дори без да е засегната оптичната хиазма, докато размерът на аденома не се редуцира с помощта на трансфеноидална интервенция, тъй като медикаментозната терапия вероятно няма да бъде ефективна, ако аденомът уголеми размера си по време на бременността.

#### Кърмене

Кърменето не повишава риска от растеж на лактотрофния аденом.<sup>14</sup> <sup>15</sup> Кърменето е възможност при жените с микро- и макроаденоми, при които аденомът е запазил стабилен размера си по време на бременността. Терапията с допаминови агонисти трябва да бъде прекратена по време на периода на кърмене.

Обратно, кърменето е контраиндицирано при жени с неврологични симптоми по време на раждането (показващи растеж на тумора), тъй като при тях е необходимо продължаването на терапията с допаминови агонисти.

По материали от  
[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Реферирал: д-р Мая Живкова

#### Литература

1. Gonzalez, JG, Elizondo, G, Saldivar, D, Nanez, H. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988; 85:217.
2. Gemzell, C, Wang, CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 1979; 31:363.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.