

К ВОПРОСУ О КАРДИАЛЬНЫХ ЭФФЕКТАХ ТЕРАПИИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНА



Ю.В. ДАВИДОВА

д.мед.н., зав. отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

А.Ю. ЛИМАНСКАЯ

к.м.н., ст.н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Т.В. ВОЛОШИНА

к.м.н., зав. акушерско-гинекологическим кабинетом ВМУ СБУ

Л.Е. КОСТРОМИНА

акушер-гинеколог высшей категории ВМУ СБУ

Гиперпролактинемия – одна из значимых патологий в клинике эндокринной гинекологии, поскольку становится причиной бесплодия, дисфункции гонад, нарушений гормонального обеспечения менструального цикла. На сегодняшний день значительных успехов в лечении удалось достичь при применении агонистов дофамина, особенно каберголина, т.к. особенности фармакодинамики этого препарата позволяют сократить кратность его приема до двух раз в неделю, а также добиться ожидаемого клинического эффекта меньшими дозами, чем при терапии другими препаратами (бромкриптин).

Вместе с тем, в 90-х годах прошлого века были опубликованы данные о частоте встречаемости клапанной патологии и констриктивного перикардита при использовании каберголина и особенно перголида в лечении болезни Паркинсона [1]. Принимая во внимание результаты этих исследований, нами предпринят анализ имеющихся данных о возможных кардиальных эффектах агонистов дофамина при лечении гиперпролактинемии. Данный теоретический и практический интерес обусловлен тем, что ГУ «ИПАГ НАМН Украины» осуществляет научное сопровождение реформирования перинатальной службы в стране, включая аспекты прекоцепционного консультирования женщин с экстрагенитальной патологией, особенно с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В недавних исследованиях [2] представлены данные о развитии умеренной и тяжелой регургитации на клапанах сердца у 23,4 и 28,6% пациентов с болезнью Паркинсона, получавших каберголин и перголид соответственно, по сравнению с группой больных, принимавших агонисты дофамина, не являющиеся производными эрготамина. При этом доказана связь тяжести клинических проявлений с кумулятивной дозой каберголина – более выраженные клинические проявления отмечены при кумулятивной дозе 4015 ± 3208 мг каберголина, чем при дозе 2341 ± 2039 мг.

Популяционное исследование 11 417 пациентов с болезнью Паркинсона, получавших перголид или каберголин, показало высокий риск развития клапанной регургитации, особенно при суточной дозировке более 3 мг/сут и длительности введения более 6 мес. У пациентов, получавших бромкриптин, лизурид, прамипексол, ропинирол, такой риск не был вы-

явлен. В 2007 г. в США применение перголида было прекращено [3-5].

Необходимо отметить, что серотонинэргическая система играет важную роль в развитии патологии структур сердца, особое значение имеет рецептор серотонина $5HT_{2B}$ ([5-гидрокситриптамин (5-НТ)] подтип рецептора 2В). Инактивация гена данного рецептора повышает летальность эмбрионов мышей и новорожденных мышей вследствие аномалий миокарда, включая дефекты субэпикардального слоя и трабекулярных клеток желудочков [6, 7]. Кроме того, в экспериментальных работах доказано развитие фиброза клапанов при недостатке транспортера серотонина, высказана гипотеза, что дисфункция рецепторов серотонина и пострецепторных механизмов может быть основой патогенеза вальвулопатии, связанной с терапией агонистами дофамина (рис. 1).

Морфологические и гистологические особенности клапанной патологии при лечении агонистами дофамина похожи на те, что развивались вследствие приема ингибиторов аппетита (фенфлурамин и дексфенфлурамин), а также на те, что развивались у пациентов с серотонин-секретирующими карциноидными опухолями. Наблюдалась картина рестриктивной вальвулопатии с распространенным некальфицирующим фиброзом, что сопровождалось утолщением и сужением устья клапана [8].

В 2000 г. была доказана роль серотонинэргической системы в развитии фенфлурамин/дексфенфлурамин-связанной патологии клапанов. Показано, что стимуляция $5HT_{2B}$ -рецептора вызывает избыточную пролиферацию фибромиобластов, что ведет к вальвулопатии. Доказана также высокая аффинность каберголина и перголида к $5HT_{2B}$ -рецептору.

Необходимо подчеркнуть, что агонисты дофамина являются терапией **первой линии** пациентов с гиперпролактинемией благодаря их высокой клинической эффективности, переносимости и благоприятному фармакокинетическому профилю. **Каберголин**, вводимый в дозе 0,5-1,0 мг/нед, нормализует повышенные уровни пролактина и восстанавливает функцию гонад. У пациентов с макропролактинемии при приеме **каберголина** имеет место уменьшение размеров опухоли.

В работе [9] представлены данные об эффективности первой линии терапии макропролактином агонистами дофамина (табл. 1).

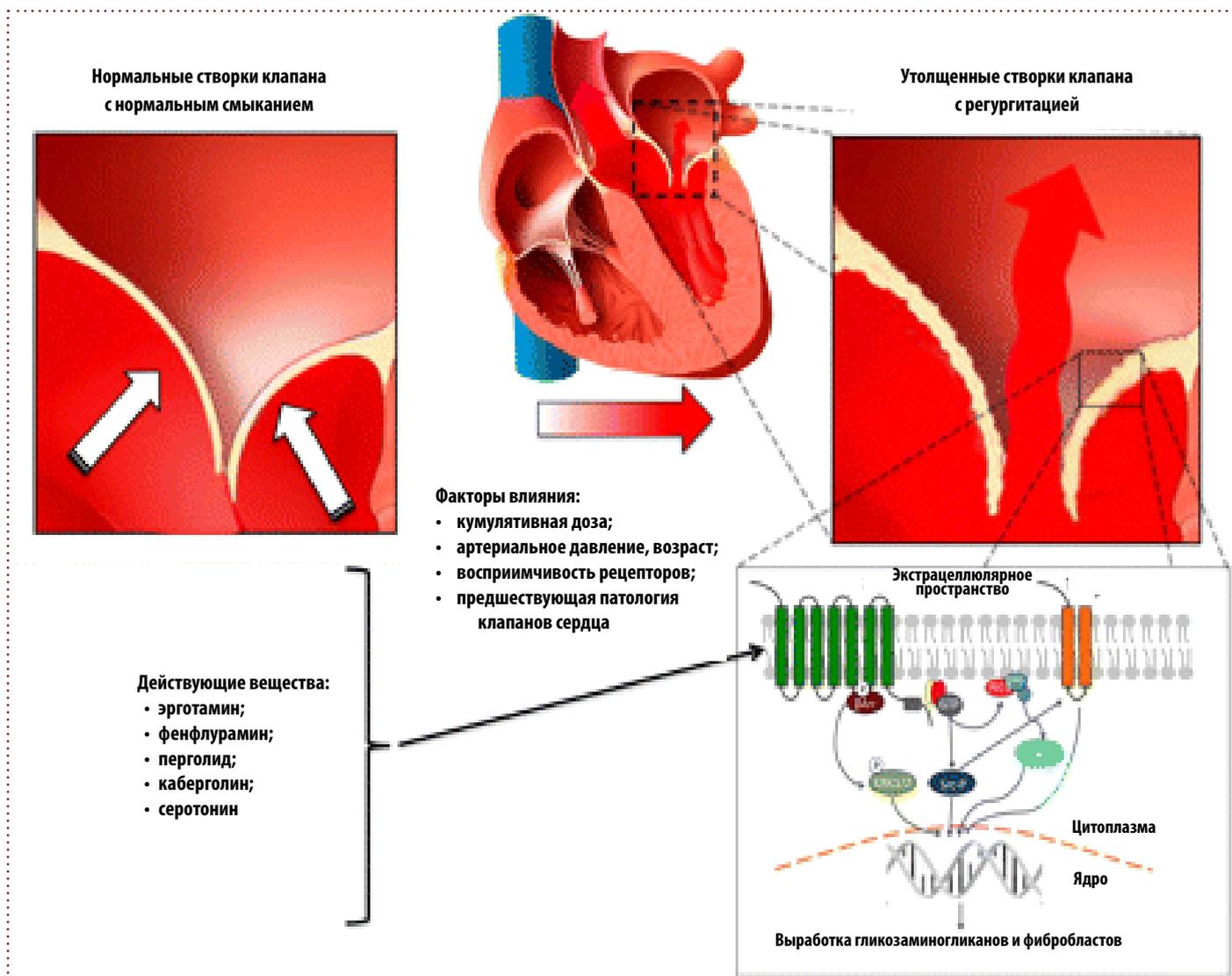


РИС. 1. ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ КЛАПАННОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА ПРИ ТЕРАПИИ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНА [16]

Как видно из данных таблицы 1, наибольшая эффективность лечения макропролактином отмечается в группе каберголина.

Так, каберголин широко и эффективно используется в клинической практике многие годы, однако в последнее время становится актуальным вопрос о его безопасности при

длительном приеме, учитывая результаты, полученные у пациентов с болезнью Паркинсона. В таблице 2 нами представлены данные о кардинальных эффектах терапии агонистами дофамина при лечении больных с гиперпролактинемией (табл. 2).

Во всех представленных исследованиях клапанная регургитация оценивалась по Рекомендациям Американского общества эхокардиографии как отсутствие (степень 0), следовая (степень 1), легкая (степень 2), умеренная (степень 3), тяжелая (степень 4). Клинически значимой считалась клапанная регургитация при умеренной митральной или трикуспидальной регургитации, легкой аортальной регургитации и при большей, чем легкая, регургитации на легочной артерии [10-12].

Анализируя данные таблицы 2, можно заметить, что имеют место значительные отличия результатов кардиологических исследований у больных с гиперпролактинемией от тех, что были получены при лечении болезни Паркинсона. Отчасти эти отличия могут быть объяснены тем, что кумулятивная доза, используемая при лечении

ТАБЛИЦА 1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ АГОНИСТАМИ ПРОЛАКТИНА В ЛЕЧЕНИИ МАКРОПРОЛАКТИНОМ

Показатели	Бромокриптин	Перголид	Каберголин
К-во пациентов	27	22	26
Базовый уровень пролактина (мкг/л)	2260	2338	1013
Пациенты с нормализованным уровнем пролактина (%)	66	68	100
Пациенты, у которых отмечена редукция опухоли (%)	64	86	98
Длительность лечения (мес)	12	27	24

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ КАРДИАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

№	Автор, год	Число пациентов	Мужчины/женщины	Возраст (медиана), годы	Кумулятивная доза (медиана), мг/нед	Длительность лечения (медиана), мес	Патология клапанов, умеренная/тяжелая	Связь с кумулятивной дозой	Комментарии	Данные эхокардиографии
1.	Bogazzi, 2008	100	21/79	41 ± 13	279 ± 301 (15 - 1327)	67 ± 39 (3 - 199)	7% умеренная	Нет	Частота регургитации на клапане и вид клапана с регургитацией не отличались от контрольной группы	+
2.	Colao, 2008	50	6/44	36 ± 10	414 ± 390 (32 - 1938)	74 (медиана) (16 - 260)	54% умеренная	Да	Более высокая частота умеренной регургитации на трикуспидальном клапане, чем в контроле	+
3.	Herring, 2009	50	30/20	51 ± 2	443 ± 53	79 ± 6 (12 - 156)	0%	Нет	-	+
4.	Vallette, 2009	70	33/37	44 ± 7	282 ± 271	55 ± 22	5,7%	Нет	Степень регургитации не отличалась от данных контрольной группы	+
5.	Nachtigall, 2009	100	48/52	44 ± 13	253 ± 52 (15 - 2520)	48 ± 4 (6 - 200)	0%	Нет	Степень регургитации не отличалась от данных контрольной группы	+
6.	Lancellotti, 2008	102	29/73	51 ± 14	204 (18 - 1718)	79 (12 - 228)	1,9%	Нет	Степень регургитации не отличалась от данных контрольной группы	+

гиперпролактинемии, значительно ниже, чем используемая при лечении болезни Паркинсона [13-15].

Кроме того, необходимо принять во внимание, что имеется ряд отличий в тактике ведения больных с болезнью Паркинсона и гиперпролактинемией:

- средние недельные дозы агонистов дофамина при лечении болезни Паркинсона составляют 25 мг/нед, в то время как при гиперпролактинемии – 0,5-3,0 мг/нед;

- длительность лечения при болезни Паркинсона – 24,4 ± 15,4 мес, а при гиперпролактинемии пациенты остаются на каберголине многие десятилетия;

- старт терапии пациентов с гиперпролактинемией начинается в гораздо более раннем возрасте, чем при болезни Паркинсона, а увеличение возраста имеет строгую корреляцию с развитием клапанной патологии на одном или нескольких клапанах в общей популяции;

- имеет значение и половая принадлежность: в исследовании функции сердца Framingham Heart Study было обнаружено, что у женщин более часто выявлялась умеренная трикуспидальная регургитация, чем у мужчин.

В публикации [13] представлены данные о клапанной патологии у 608 пациентов с пролактиномами, которые получали длительную терапию каберголином. В восьми из девяти опубликованных исследований не выявлено признаков клинически значимой клапанной регургитации

после длительного лечения каберголином, хотя в трех из этих восьми исследований установлено увеличение распространенности легкой регургитации трехстворчатого клапана в группе пациентов, получавших каберголин.

Следует отметить, что в работе Colao et al. (табл. 2) отмечено значительное увеличение умеренной регургитации на трехстворчатом клапане при длительной терапии каберголином (медиана 6,2 года, курс лечения – от 1,1 до 10,7 года) в сравнении с контрольной группой и группой больных с впервые выявленной пролактиномой [12]. Авторами показано, что длительная терапия каберголином не приводила к развитию патологии митрального, аортального клапанов или клапана легочной артерии, однако умеренная регургитация трикуспидального клапана в основной группе составила 54% против 18% в контрольной группе ($p < 0,0001$) и 54% против 0% в группе пролактиномой *de novo* ($p < 0,001$).

В работе Ono et al. (2008) оценили уровень нормализации гиперпролактинемии у пациентов, получавших лечение пролактином, устойчивых к терапии, которые нуждались в высоких дозах каберголина ($5,2 \pm 0,6$ мг/нед). Авторами было также установлено, что у пациентов, получавших каберголин в дозе большей или равной 1 мг/нед, диагностировалась клинически значимая патология клапанов [14].

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА КАРДИАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНА ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Заболевание	1-я группа (пациенты, получавшие агонисты дофамина, n)	2-я группа (пациенты, получавшие другую терапию, n)	Риск развития патологии сердечно-сосудистой системы
Болезнь Паркинсона	7893	11 766 (леводопа)	В 1-й группе ОШ 3,82; 95% ДИ: 2,14-6,81 Во 2-й группе ОШ 1,20; 95% ДИ: 0,63-2,29
Гиперпролактинемия (контроль через 4,5 года от начала лечения)	6740	14 299 (без агонистов дофамина)	ОШ 0,47; 95% ДИ: 0,20-1,19 (нет связи с приемом агонистов дофамина, производных спорыньи)

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

В работе Trifiro G. et al. (2012) представлены данные сравнения риска развития сердечной патологии при лечении агонистами дофамина в группе пациентов с болезнью Паркинсона и гиперпролактинемией (табл. 3).

Как видно из представленных результатов, нет убедительных данных о развитии патологии сердечно-сосудистой системы при проведении терапии агонистами дофамина пациентам с гиперпролактинемией в отличие от результатов для больных болезнью Паркинсона [15].

Необходимо, по нашему мнению, принимать во внимание следующие факторы, влияющие на развитие вальвулопатии при проведении терапии агонистами дофамина:

- индивидуальную восприимчивость некоторых пациентов к негативному воздействию этой группы препаратов на клапанный аппарат;

- данные некоторых исследователей о том, что именно полиморфизм 5HT_{2B}-рецептора может быть основой вариабельности развития фиброзной вальвулопатии;

- данные ряда авторов о том, что именно с полиморфизмом генов 5HT_{1A} и 5HT_{2C}, связанных с серотонином, могут быть связаны изменения приема пищи, развитие алкоголизма и чувствительности к ряду медикаментов [12, 15].

ВЫВОДЫ

- По итогам анализа данных современной литературы, убедительных данных о повышении частоты развития клинически значимой вальвулопатии при лечении гиперпролактинемии агонистами дофамина не обнаружено.

- Необходимо проведение мультицентровых исследований для решения ряда существующих вопросов по лечению агонистами дофамина: безопасность при длительном приеме, дозировка, длительность приема, опции мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы.

- В некоторых центрах при лечении пациентов с пролактиномами, требующих высоких доз каберголина, рекомендуется выполнение эхокардиографии каждые 1-2 года, т.к. на сегодня неизвестны отдаленные риски поражения клапанов сердца. Однако необходимы проспективные контролируемые исследования, которые помогут разработать рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, в отношении проведения эхокардиографии пациентам, получающим агонисты дофамина.

- Для женщин репродуктивного возраста, принимающих агонисты дофамина, производные эрготамина и планирующих беременность, считаем целесообразным проведение эхокардиографического обследования, если дли-

тельность приема препаратов данной группы составляет не менее 6 мес, и обязательным при их применении более 12 мес, т.к. нет убедительных данных об отсутствии кардиальных эффектов данной группы препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ling L.H, Ahlskog J.E., Munger T.M., Limper A.H., Oh J.K.**
Constrictive pericarditis and pleuropulmonary disease linked to ergot dopamine agonist therapy (cabergoline) for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1999. 74 : 371-375.
- Van Camp G., Flamez A., Cosyns B. et al.**
Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004. 363: 1179-1183.
- Antonini A., Poewe W.**
Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet* 2007. *Neurol.* 6: 826-829.
- Flowers C.M., Racoosin J.A., Lu S.L., Beitz J.G.**
The U.S. Food and Drug Administration's Registry of patients with pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clin Proc.* 2003 78: 730-731.
- FDA Public Health Advisory: pergolide.**
March 29, 2007.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm051192.htm>
- Andersohn F., Garbe E.**
Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and nonergot-derived dopamine agonists. *Mov. Disord.* 2009. 24: 129-133.
- Nebigil C.G., Choi D.S., Dierich A. et al.**
Serotonin 2B receptor is required for heart development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000. 97: 9508-9513.
- Lin Z., Walther D., Yu X.Y., Drgon T., Uhl G.R.**
The human serotonin receptor 2B: coding region polymorphisms and association with vulnerability to illegal drug abuse. *Pharmacogenetics.* 2004. 14: 805-811.
- Kars M.**
Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol.* 2008. 159: 363-367.
- Bogazzi F., Manetti L., Raffaelli V. et al.**
Cabergoline therapy and the risk of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia: a meta-analysis from clinical studies. *J Endocrinol Invest.* 2008. 31: 1119-1123.

11. Klibanski A.

Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? J Clin Endocrinol Metab. 2009. 94: 2247-2249.

12. Colao A., Galderisi M., Di Sarno A. et al.

Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. J Clin Endocrinol Metab. 2008. 93: 3777-3784.

13. HeartValveDiseaseamongPatientswithHyperprolactinemia:

A Nationwide Population-Based Cohort Study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. 97: 1629-1634.

14. Molitch M.E.

The cabergoline-resistant prolactinoma patient: new challenges. J Clin Endocrinol Metab. 2008. 93:4 643-64645.

15. Trifirò G. et al.

Risk of Cardiac Valve Regurgitation with Dopamine Agonist use in Parkinson's Disease and Hyperprolactinaemia: A Multi-Country, Nested Case-Control Study. Drug Safety:1 February 2012, Volume 35, Issue 2, 159-171.

16. Cosyns B., Droogmans S., Rosenhek R., Lancellotti P.

Drug-induced valvular heart disease Heart. 2012 Aug. 8.



Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи Корпорейшн» в Украине.

К ВОПРОСУ О КАРДИАЛЬНЫХ ЭФФЕКТАХ ТЕРАПИИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНА

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, Т.В. Волошина, Л.Е. Костромина

В ряде публикаций 90-х годов прошлого века обнаружена связь между развитием патологии сердечных клапанов и использованием агонистов дофамина у пациентов, получавших лечение в связи с болезнью Паркинсона. В связи с этим возникла необходимость исследовать возможные риски развития патологии клапанов у пациентов с гиперпролактинемией, получающих терапию агонистами дофамина, с целью усовершенствования рекомендаций.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, агонисты дофамина, болезнь Паркинсона, каберголин.

CARDIAC EFFECTS OF HYPERPROLACTINEMIA THERAPY WITH DOPAMINE AGONISTS

Y.V. Davydova, A.Y. Limanskaya, T.V. Voloshina, L.E. Kostromina

A number of publications of the 1990s found an association between the development of disease of the heart valves and the use of dopamine agonists in patients receiving treatment for Parkinson's disease. Therefore, it became necessary to investigate the possible risks of valve disease in patients with hyperprolactinemia receiving treatment with dopamine agonists, in order to improve the recommendations.

Keywords: hyperprolactinemia, dopamine agonists, Parkinson's disease, cabergoline.

www.reproduct-endo.com.ua

На сайте вы найдете все, что публикуется на страницах журнала «Репродуктивная эндокринология».

Кроме того, вы сможете получить ответы на интересующие вас вопросы по репродуктивному здоровью, эндокринной гинекологии, касательно современных мировых рекомендаций.

Статьи можно прочесть в электронном виде и загрузить в формате PDF.

Заполнив удобную форму, вы сможете оформить подписку Online.

На сайте работает форум, на котором вы сможете обсудить с коллегами статьи, новости, а также задать вопросы авторам. Предлагаются насущные темы и мнения ведущих отечественных и зарубежных специалистов по целевым вопросам издания.

