

Современные аспекты подавления лактации в послеабортный и послеродовой периоды

О.В. Голяновский, Е.В. Ковальчук

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика
Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка

Проведены исследования по определению эффективности нового агониста дофаминовых рецепторов хинаголида с целью подавления лактации в послеабортный и послеродовой периоды у женщин с акушерской патологией. Установлена высокая эффективность препарата, незначительное количество побочных эффектов, что позволяет его считать одним из препаратов выбора для подавления лактации при акушерской патологии и врожденной патологии плода.

Ключевые слова: агонисты дофаминовых рецепторов, хинаголид, послеабортный период, послеродовой период, подавление лактации.

В практике врача акушера-гинеколога довольно часто возникают клинические ситуации, сопровождающиеся необходимостью подавления лактации, которые можно разделить на акушерские, экстрагенитальные и плодовые. Такие ситуации могут возникнуть в случаях после прерывания беременности в поздние сроки (с 13 до 22 нед) как по медицинским показаниям, так и при самопроизвольных выкидышах, антенатальной гибели плода в III триместре беременности, а также при экстрагенитальной патологии у рожениц, когда лактация противопоказана (тяжелые заболевания жизненно важных органов и систем в стадии субкомпенсации). Со стороны плода это могут быть различные пороки и уродства развития; хромосомные аномалии, а также заболевания новорожденного, когда лактация противопоказана.

В послеабортный период актуальным является подавление лактации в связи с возможностью возникновения лактостаза, и, в некоторых случаях, несвоевременная терапия может осложниться развитием мастита. Этот процесс протекает болезненно для женщин: с гипертермией, со всеми признаками воспаления, а в случае развития мастита довольно часто приходится применять хирургическое лечение и антибактериальную терапию, что в свою очередь исключает лактацию.

Известно, что около 80% влияний, напрямую блокирующих со стороны гипоталамуса синтез и секрецию пролактина в лактотрофоцитах (лактотрофах) передней доли гипофиза, опосредуются нейротрансмиттером дофамином – естественным производным метаболита тирозина ДОФА на пути превращения последнего в катехоламины (норадреналин и адреналин).

В настоящее время охарактеризовано 5 типов рецепторов к дофамину. Наибольший интерес в клинической эндокринологии представляют D_2 -рецепторы, в обилии представленные на наружной мембране клеток аденогипофиза, в большом количестве вырабатывающих пролактин. Их синтез кодируется геном, расположенным на коротком плече 11-й хромосомы. Высокой тропностью к D_2 -рецепторам обладают бромокриптин, хинаголид, каберголин.

Выделяют 3 поколения (генерации) препаратов для лечения гиперпролактинемии. Каждый из них обладает сродством к определенным типам дофаминергических D_1 - и D_2 -рецепторов в центральной нервной системе и оказывает спе-

цифическое воздействие на эндокринную, центральную нервную и сердечно-сосудистую системы.

Особого внимания заслуживает селективный агонист дофаминовых D_2 -рецепторов хинаголид (Норпролак), обладающий рядом преимуществ перед неселективными агонистами, в т.ч. при лечении резистентных к бромокриптину заболеланий. Сравнительно недавнее внедрение этого препарата в клиническую практику пока не привело к его широкому применению в лечении гиперпролактинемий у детей, но он вызывает несомненный интерес как за рубежом, так и в странах бывшего СНГ.

В целом ряде случаев необходимо снижение либо полное прекращение лактации. Такие показания могут возникнуть в послеродовой период (чрезмерное нагрубание молочных желез, различные формы лактационного мастита, мертворождение, тяжелое состояние роженицы, при котором кормление грудью нежелательно или противопоказано), а также после абортов, проводимых преимущественно в больших сроках беременности в связи хромосомными заболеваниями, пороками и уродствами развития, несовместимыми с жизнью.

Для подавления лактации используются различные фармакологические и нефармакологические методы. Несмотря на большое количество статей и исследований по этому вопросу, до сих пор нет универсальных рекомендаций по подавлению лактации в послеродовой и послеабортный периоды.

Многие способы подавления лактации недостаточно эффективны и представляют в настоящее время в основном исторический интерес. К ним относятся значительное ограничение принимаемой жидкости, тугое бинтование молочных желез, назначение солевых слабительных, мочегонных средств, препаратов камфоры.

Наиболее частым и применяемым методом торможения лактации является применение средств – ингибиторов пролактина, которые являются агонистами D_2 -рецепторов дофамина (стимулирующих выработку в гипоталамусе пролактин-ингибирующего фактора – 2 бром-альфа-эргокриптин – бромокриптин).

Применение бромокриптина противопоказано при тяжелых формах сердечно-сосудистых заболеваний, неконтролируемой артериальной гипертензии, повышенной чувствительности к алкалоидам спорыньи. Необходимо регулярно контролировать артериальное давление (АД), особенно в первую неделю терапии. В случае развития артериальной гипертензии, особенно при появлении сильной головной боли, препарат отменяют и немедленно проводят соответствующее обследование. В начале терапии бромокриптином могут отмечаться тошнота, рвота, головокружение, утомляемость, изредка может отмечаться ортостатическая гипотензия.

В последние годы внимание клиницистов привлек новый синтетический препарат из группы эрголинов – хинаголид, который имеет ряд преимуществ перед аналогичными препаратами.

Хинаголид представляет собой селективный агонист дофаминовых D₂-рецепторов, которые не относятся к химической группе производных спорыньи. Благодаря своим дофаминергическим свойствам, хинаголид оказывает выраженное ингибирующее действие на секрецию пролактина передней долей гипофиза, не снижая при этом нормальный уровень других гипофизарных гормонов. Хинаголид как ингибитор секреции пролактина пролонгированного действия эффективен при назначении внутрь 1 раз в сутки пациентам с гиперпролактинемией, приводя к уменьшению выраженности таких клинических симптомов, как галакторея, олигоменорея, аменорея, бесплодие.

Установлено, что продолжительное лечение хинаголидом приводит к уменьшению размеров или остановке роста пролактин-секретирующих микро- и макроаденом гипофиза.

Клинически значимое снижение уровня пролактина в крови наступает через 2 ч после приема препарата, достигает максимума через 4–6 ч и сохраняется почти 24 ч. Была установлена прямая зависимость продолжительности действия хинаголида от величины его дозы, тогда как для пролактин-снижающего эффекта такой зависимости нет. Максимальный пролактин-ингибирующий эффект отмечен после однократного применения препарата в дозе 50 мкг. Увеличение выраженности действия отмечали не при повышении дозы, а при увеличении продолжительности применения.

Показания, противопоказания к применению хинаголида и побочные явления аналогичны бромокриптину. Однако побочные эффекты хинаголида наблюдаются достоверно реже и имеют умеренную выраженность. У женщин, получавших лечение хинаголидом, частота «рикошетной реакции» на третьей неделе после родов значительно ниже по сравнению с бромокриптином.

Цель исследования – определение клинической эффективности хинаголида (Норпролака) для подавления лактации в послерабортный и послеродовой периоды у женщин с акушерской патологией и хромосомной патологией плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика, преимущественно в Киевском областном центре охраны матери и ребенка на протяжении 2012 г.

Под нашим наблюдением находились 35 женщин (основная группа), получавших с целью подавления лактации хинаголид по 75 мкг 1 раз в сутки 3 дня, и 30 женщин (контрольная группа), принимавших бромокриптин по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Группы исследуемых женщин были репрезентативными по возрасту. Средний возраст в основной группе составил 24,3±2,7 года, а в контрольной группе – 25,7±3 года (p>0,05). Группы также были сопоставимы по соматической и гинекологической заболеваемости.

Подавление лактации проводилось в послерабортный период после прерывания беременности по медицинским показаниям (врожденные пороки развития плода, антенатальная гибель плода) и в случаях противопоказаний к лактации в послеродовой период.

Основные данные, переносимость препарата, возможное побочное действие учитывали ежедневно и отмечали в специально разработанной карте наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение препарата хинаголид 1 раз в сутки на ночь является удобным в сравнении с 2-кратным приемом в течение более длительного времени бромокриптина, что отмечено пациентками при проведении опроса. Проведенное исследование показало преимущества применения хинаголида: подавление лактации в основной группе наступало более быстро (на 2-е сутки от начала приема препарата). В основной группе на 3-и сутки от начала приема препарата нами было отмечено полное подавление лактации, в то время как в контрольной группе при использовании бромокриптина полное подавление лактации нами отмечено на 5–6-е сутки от начала лечения. Исключение составила одна пациентка основной группы, которой пришлось отменить препарат из-за индивидуальной непереносимости хинаголида.

При применении бромокриптина в некоторых случаях требовалось тугое бинтование груди, ограничение принимаемой жидкости, что приводило к некоторому дискомфорту пациенток. В контрольной группе на 4-е сутки только у 70% женщин отмечалось подавление лактации, остальным требовалось дальнейшее применение препарата.

В контрольной группе значительно чаще, чем в основной, мы отмечали побочные эффекты в виде тошноты, головной боли, головокружения. При сравнительной оценке у женщин контрольной группы головную боль и тошноту мы отмечали в 2 раза чаще, чем в основной. А такие побочные действия, как запор и адинамия, чаще в 2,5–3 раза отмечались также в контрольной группе. В основной группе в 1,5 раза реже отмечали гипотензию и коллаптоидные состояния по сравнению с женщинами контрольной группы.

Данные об основных осложнениях и побочных действиях препаратов, подавляющих лактацию (агонистов дофаминовых рецепторов), в исследуемых группах представлены в таблице. Как видно из данных таблицы, в основной группе мы наблюдали достоверно более низкие показатели побочных эффектов, чем в контрольной, – p<0,05.

Даже на фоне менее длительного применения хинаголида мы отмечали более выраженный и быстрый эффект подавления лактации уже на 3-и сутки от начала приема препарата. Также нами установлено минимальное количество побочных эффектов у женщин основной группы – 8, что составило 16%, а в контрольной группе соответственно 18 – 59% (p<0,05).

ВЫВОДЫ

Проведенное нами исследование показало достоверно более высокую эффективность нового агониста дофаминовых рецепторов хинаголида с целью подавления лактации у женщин в послерабортный и послеродовой периоды в случаях акушерской патологии или хромосомных нарушениях плода.

Таблица 1

Побочные эффекты агонистов дофаминовых рецепторов в исследуемых группах

Группы	Неврологическая симптоматика		Гемодинамические нарушения		Тошнота		Рвота		Аллергические реакции	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Хинаголид, n ₁ =35	1	2,0	2	4,0	3	6,0	1	2,0	1	2,0
Бромокриптин, n ₂ =30	3	10,0	4	13,0	5	16,0	3	10	3	10,0
p _{1,2}	<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05	

При тщательном опросе пациенток и с учетом побочных эффектов, противопоказаний к назначению следует признать хинаголид препаратом выбора для подавления лактации. При использовании препарата хинаголид побочные эффекты наблюдались реже и имели умеренную выраженность.

Таким образом, следует отметить, что с современных позиций развития представлений о методах подавления лактации в послеперинатальный и послеродовой периоды необходимо расширить спектр применяемых препаратов новым эффективным агонистом дофаминовых рецепторов – хинаголидом (Норпролак).

**Сучасні аспекти пригнічення лактації в післяабортний і післяпологовий періоди
О.В. Голяновський, Є.В. Ковальчук**

Проведено дослідження з визначення ефективності нового агоніста дофамінових рецепторів хінаголіду з метою пригнічення

лактації в післяабортний і післяпологовий періоди у жінок з акушерською патологією. Встановлено високу ефективність препарату, незначна кількість побічних ефектів, що дозволяє його вважати одним з препаратів вибору для пригнічення лактації при акушерській патології та вродженій патології плода.

Ключові слова: агоністи дофамінових рецепторів, хінаголід, післяабортний період, післяпологовий період, пригнічення лактації.

**Modern aspects of the suppression of lactation post-abortion and postpartum periods
O.V. Golyanovsky, E.V. Kovalchuk**

Conducted studies to determine the effectiveness of a new dopamine receptor agonist hinagolid in order to suppress lactation in post-abortion and postpartum women with obstetric pathology. The high efficiency of the drug, few side effects, allowing it to be considered one of the drugs of choice for the suppression of lactation in obstetric pathology and congenital abnormalities of the fetus.

Key words: dopamine receptor agonist, hinagolid, post-abortion period, postpartum, lactation suppression.

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35, (067) 741-77-68. E-mail: Golyanovsky@bigmir.net

Ковальчук Елена Владимировна – Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (066) 626-31-78. E-mail: umane@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И. Синдром гиперпролактинемии: диагностика и лечение: Материалы Российской научно-практической конференции / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. – М., 2001. – С. 191–200.
2. Дзеранова Л.К., Марова Е.И. Нейроэндокринология: клинические очерки. – Ярославль, 1999. – 506 с.
3. Калинченко С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. – М., 2010. – 174 с.
4. Марова Е.И. Актуальные проблемы нейроэндокринных заболеваний: Материалы Российской научно-практической конференции. – М., 2001. – С. 147–151.
5. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин / Г.А. Мельниченко, Е.И. Марова, Л.К. Дзеранова, В.В. Вакс. – М., 2007.
6. Назаренко Т.А. Пролактинснижающие препараты в лечении бесплодия при гиперпролактинемическом гипогонадизме / Т.А. Назаренко // Стимуляция функции яичников. – М., 2008.
7. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности. – М., 2007.
8. Тимошук Г.И. Исследование гормонов крови / Г.И. Тимошук, И.А. Туркина. – Кемерово, 2008.
9. Beckers A. Pituitary adenomas. / A. Beckers et al. // CDRoms, Craphmed Ltd. – Belgium, 2002.

Статья поступила в редакцию 13.05.2013