

Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

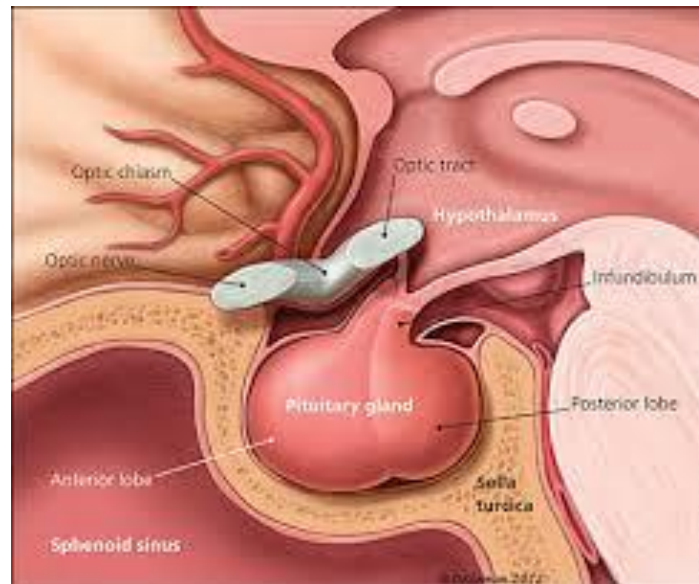
Ролята на пролактина в репродуктивната медицина

Д-р Ралица Сенкова
Виена Ин Витро Център



Пролактин

- Хормон – полипептид, съставен от 198 аминокиселини, синтезиран и секретиран от лактотрофните клетки в предния дял на хипофизата.





Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Пролактин

- Екстрахиопофизен синтез и секреция:
 - млечна жлеза;
 - плацента;
 - матка;
 - Т-лимфоцити.
- Към протеиновото семейство на растежен хормон и плацентарен лактоген – общи геномни, структурни и биологични характеристики.
- Цитокин.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Пролактин

- мономерен пролактин (23,5 kDa) – 60-90 %.
- “big prolactin” - ковалентно свързан димерен пролактин – 15-30 %.
- “big-big prolactin” – полимерна форма, хетерогенна структура.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Регулация на пролактина

- Пролактинова хомеостаза – баланс между стимулиращото (PRF) и блокиращо (PIF) действие на различни медиатори
- Медиатори - централен, хипофизен и периферен произход
- Механизъм: директен, индиректен



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Регулация на пролактина

- **Индуктори на пролактиновия синтез и секреция (PRF):**
 - TRH
 - естрогени
 - епидермален растежен фактор
 - серотонин
 - окситоцин
 - вазопресин
 - хистамин
 - опиоиди
 - ангиотензин II
 - VIP



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Регулация на пролактина

- **Блокери на пролактиновия синтез и секреция (PIF):**
 - *допамин – хипоталамус - основен*
 - GABA
 - соматостатин
 - ацетилхолин
 - пролактин, растежен хормон
 - T3, TGF β 1,
 - прогестерон, ГКО
 - ендотелин

Хиперпролактинемия



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

- **Физиологична:**

- 1. Бременност:**

- ≥ 10 пъти над горна референтна граница;
 - високи естрогенови нива;
 - пик в трети триместър – преди раждане;
 - 6 седмица след раждането – нормализиране на нивата.

Хиперпролактинемия



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

2. **Кърмене** – леко завишени пролактинови нива – епизодични пикове.

3. **Стрес.**

4. **Сън.**

5. **Полов контакт.**

6. **Физическа дейност.**



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Хиперпролактинемия

- **Патологична:**

- 1. Хипофизарна патология:**

- пролактином;
 - макропролактинемия;
 - псевдопролактиноми – хормононесекретиращи тумори на хипофизата
 - акромегалия (соматопролактином);
 - болест на Кушинг;
 - травма;
 - хирургична намеса;
 - лимфоцитарен хипофизит или параселарен тумор;
 - идиопатичен.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Хиперпролактинемия

- **Нарушения в хипоталамо-хипофизарния ствол:**
 - грануломи;
 - инфилтрати;
 - облъчване;
 - киста на Rathke;
 - тумори – краниофарингеом, менингеом, гермином, хипоталамични метастази;
 - травми – супраселарна хирургия, прекъсване на хипофизарния ствол.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Хиперпролактинемия

- **Системни заболявания:**
 - хронична бъбречна недостатъчност – намален клирънс и увеличена продукция;
 - чернодробна цироза (ЧН);
 - травма, хирургия на гръдната стена, херпес зостер;
 - епилепсия;
 - автоимунни заболявания (SLE, Sjogren).



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Хиперпролактинемия

- **Системни заболявания:**
 - некомпенсиран хипотиреоидизъм;
 - яйчникова поликистоза;
 - хипокортицизъм;
 - естроген-секретиращи тумори.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Хиперпролактинемия

- **Медикаментозна:**

1. **Антипсихотици** – класически и некласически.

- класически:

неселективни допаминови антагонисти

(D2, D4 рецептори – терапевтичен ефект;

D2 – екстрапирамидна с-ка; увеличен пролактин);

Бутирофенони /Haloperidol/

Фенотиазини /Fluphenazine, Chlorpromazine, Thioridazine/

Тиоксантени /Тиотиксен/

Хиперпролактинемия



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

- Дозозависима
- Лека до умерена степен
- Начало – няколко часа след приема
- 2-4 седмици след спиране на медикамента нормализиране (мускулни форми до 6 мес.)



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Хиперпролактинемия

- неklasически:

регионална лимбична селективност;

D3, D4 рецептори;

лесна дисоциация с D2 рецепторите

Olanzapin, Clozapine, Quetiapin, Aripiprazole

Исключение: Risperidon

Хиперпролактинемия

2. Антидепресанти:

- SSRI (Sertralin>Fluoxetin>Paroxetin), MAO инхибитори, трициклични антидепресанти
- асимптомна, лека до умерена степен



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Хиперпролактинемия

3. Антихипертензивни медикаменти:

- Алфа-Метил-DOPA (Dopregyt) – действа като фалшив невротрансмитер; хронично приложение
- Резерпин – инхибира складирането на допамин в секреторните гранули
- Верапамил – неясен механизъм

Хиперпролактинемия



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

4. Прокинетици:

- Метоклопрамид (D2 антагонист);
Домперидон (периферен антагонист)

5. Анестетици.

6. Антихистамини.

7. Опиати.

8. Невропептиди.

9. Естрогени – орални контрацептиви.

Честота



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

- 10 на 100 000 мъже
- 30 на 100 000 жени (възрастов пик 25-34 г.)



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Хиперпролактинемии

- **“Биохимична хиперпролактинемия”** – пролактинови нива над горната референтна граница – при 10 % от общата популация.
- **“Клинично изявена хиперпролактинемия”**
 - 0.5% сред здрави лица
 - 5% сред мъжете с еректилна дисфункция
 - 9% сред жени с аменорея
 - 25% сред жените с галакторея
 - 70% сред жените с аменорея-галакторея синдром



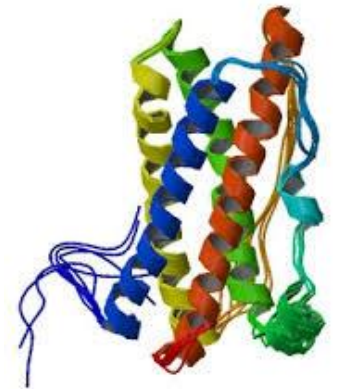
Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Хиперпролактинемии

- **Макропролактинемия:**

- състояние на хиперпролактинемия, дължаща се предимно или изключително на наличието на високомолекулната форма “big big” пролактин (Jackson et al.)
- олигосимптомни, асимптомни форми
- различна биоактивност (намалена)
- лечение при симптомни форми, макропролактиноми



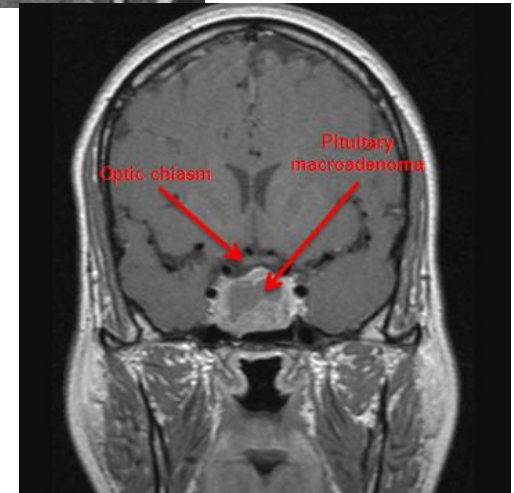
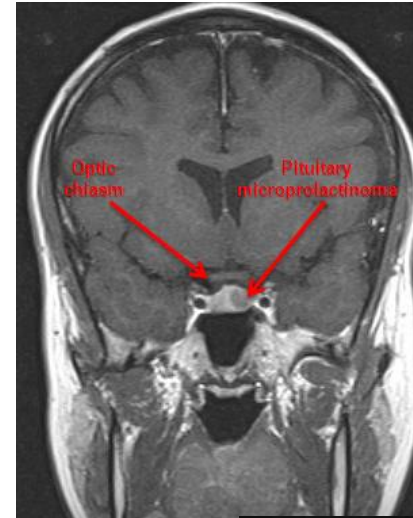


Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Класификация

- **Микропролактином:**
 - по-малък от 10 мм
 - нисък растежен потенциал
- **Макропролактином:**
 - по-голям от 10 мм
 - висок растежен потенциал
- **Малигнен пролактином:**
 - много рядък
 - открива се чрез метастазите





Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Клинични изяви

- Асимптомни форми
- Галакторея
- Хипогонадизъм
- Инфертилитет
- Намалена костна плътност
- Компресивни симптоми – нарушено периферно зрение, главоболие.



Диагноза

- **Серумно изследване на пролактин:**
 - 2 часа след ставане от сън, след 20-30 мин. покой в легнало или седнало положение;
 - 3 измервания на пролактина при регистриране на повишени нива
 - при 1:100 серумно разреждане – “hook effect”
- Изследване за **макропролактинемия:**
 - полиетиленгликол преципитационен метод



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Диагноза

- MRI с/без контраст



Лечение



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

- **Цел:**
 - възстановяване на гонадната и сексуална функция;
 - редуциране на туморния обем
- **Първо средство на избор – медикаментозна терапия с допаминови агонисти!!!**





Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Допаминови агонисти

- **Механизъм на действие:**
 - инхибиране на транскрипцията на mRNA за пролактин – инхибиране на пролактиновата синтеза – намаляване на броя на секреторните гранули в цитоплазмата, дегенерация на зърнистия ЕПР и апарата на Голджи - намаляване на цитоплазмения обем;
 - продължителното лечение води до дегенеративни промени в туморните клетки, респективно свиване на тумора.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Допаминови агонисти

- **Бромокриптин – табл. 2,5 мг:**
 - перорално, интравагинално;
 - начална доза: 1,25 мг вечер преди лягане;
постепенно покачване на дозата през 3-5 дни;
обичайна доза: 5 - 15 мг дневно;
 - непоносимост - прием по време на хранене;
 - *резистентност*: неповлияваща се хиперпролактинемия в продължение на 3 месеца лечение на фона на доза от минимум 15 мг дн.



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

Допаминови агонисти

- Каберголин – табл. 0,5 мг:
 - начална доза: 0,5 мг седмично (1-2 приема)
постепенно покачване с 0,5 мг седмично
обичайна доза: 0,25 -1,0 мг/седм.
 - по-добра поносимост, по-малко нежелани реакции, депо-ефект, по-малка резистентност, по-добър ефект.





Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

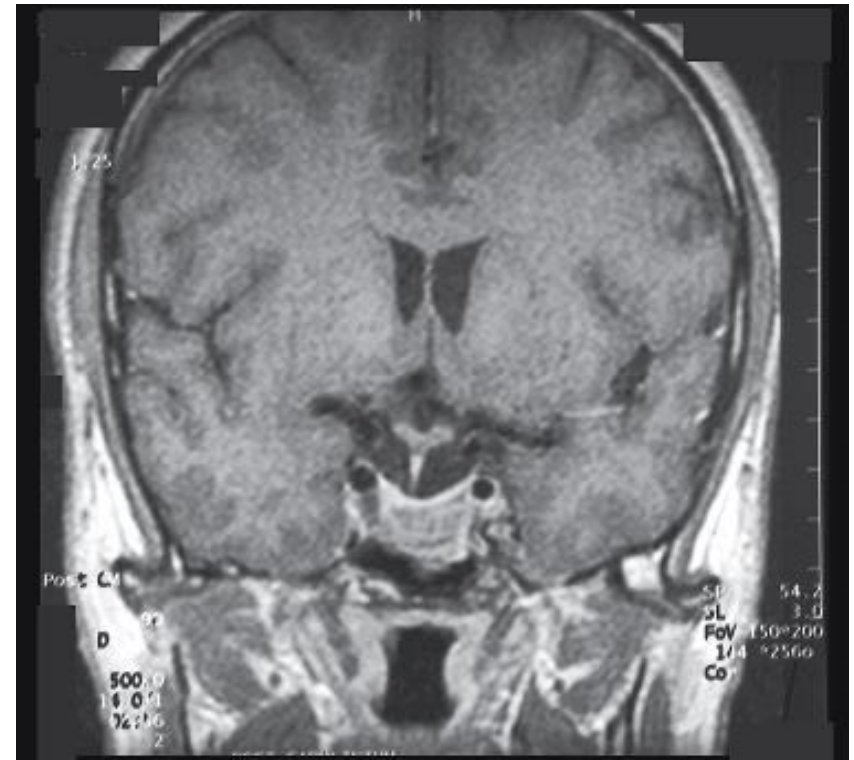
Допаминови агонисти

- **Quinagolide – табл. 75 µg:**
 - еднократен прием – вечер, 0,025 – 0,075 мг дневно;
 - 2/3 от пациентите с непоносимост към бромокриптин: отговарят на лечението с Quinagolide.

MRI преди и след терапия с допаминови агонисти



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

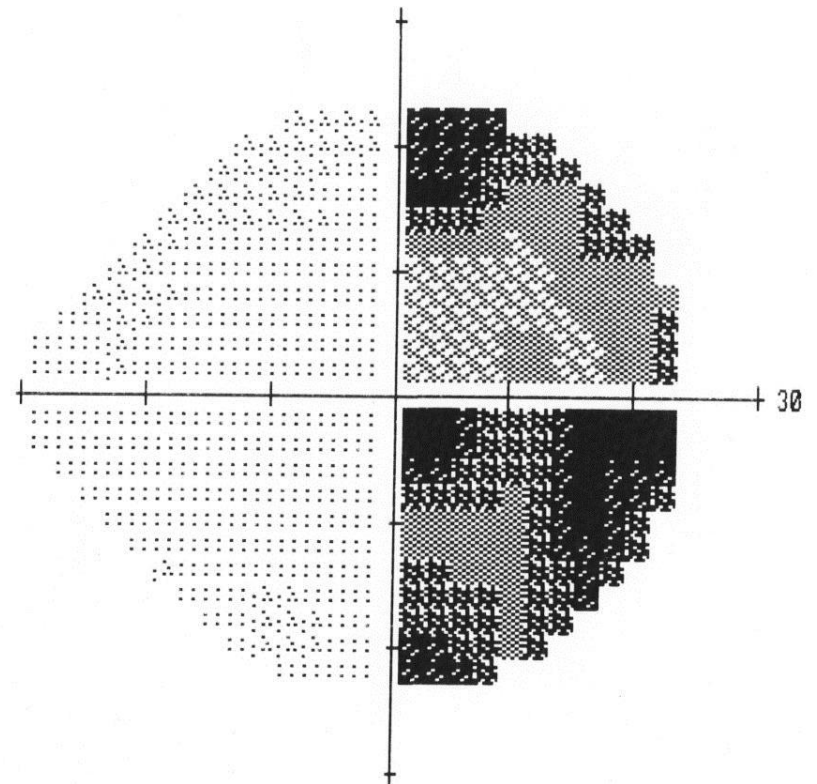
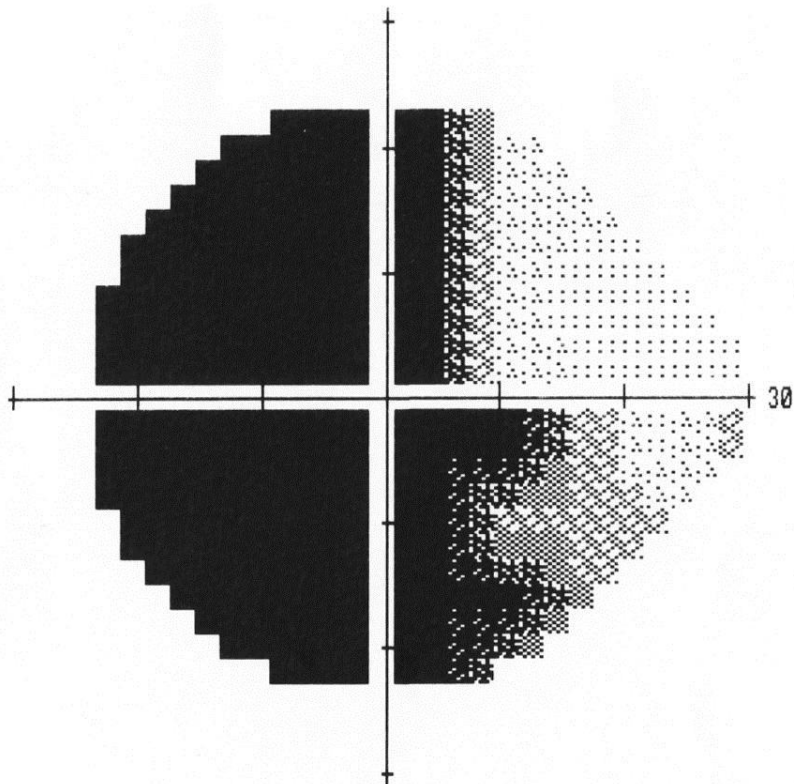


Периметрия



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



Лечение



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

- **Странични ефекти:**
 - гадене, повръщане;
 - хипотензия, замаяност;
 - главоболие;
 - психоза;
 - дискинезия;



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Лечение

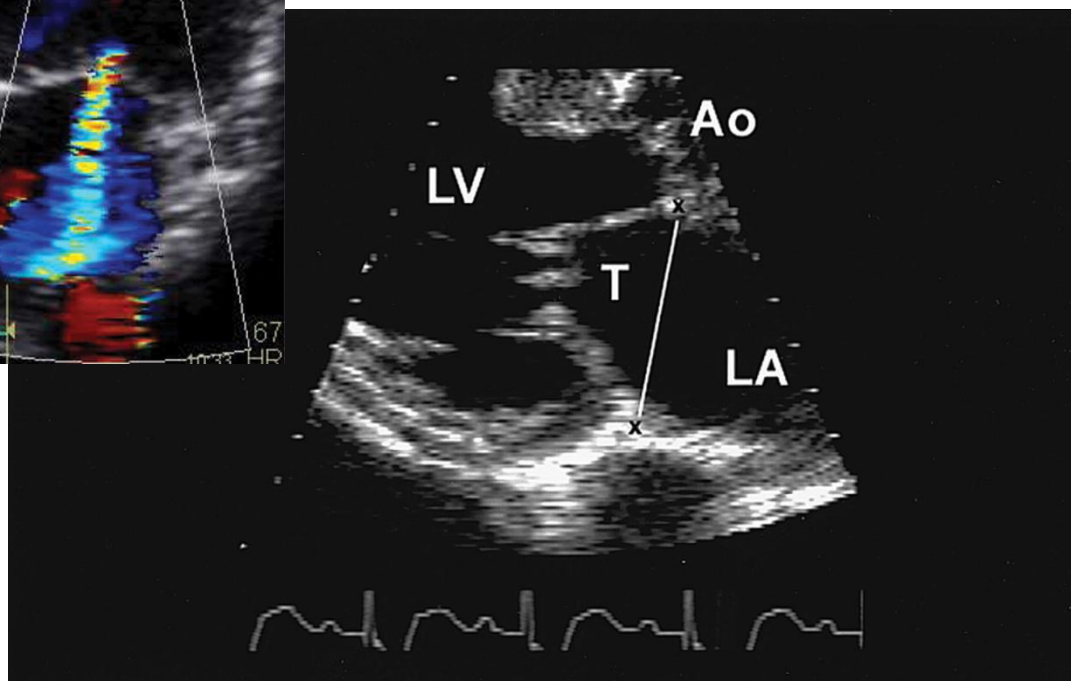
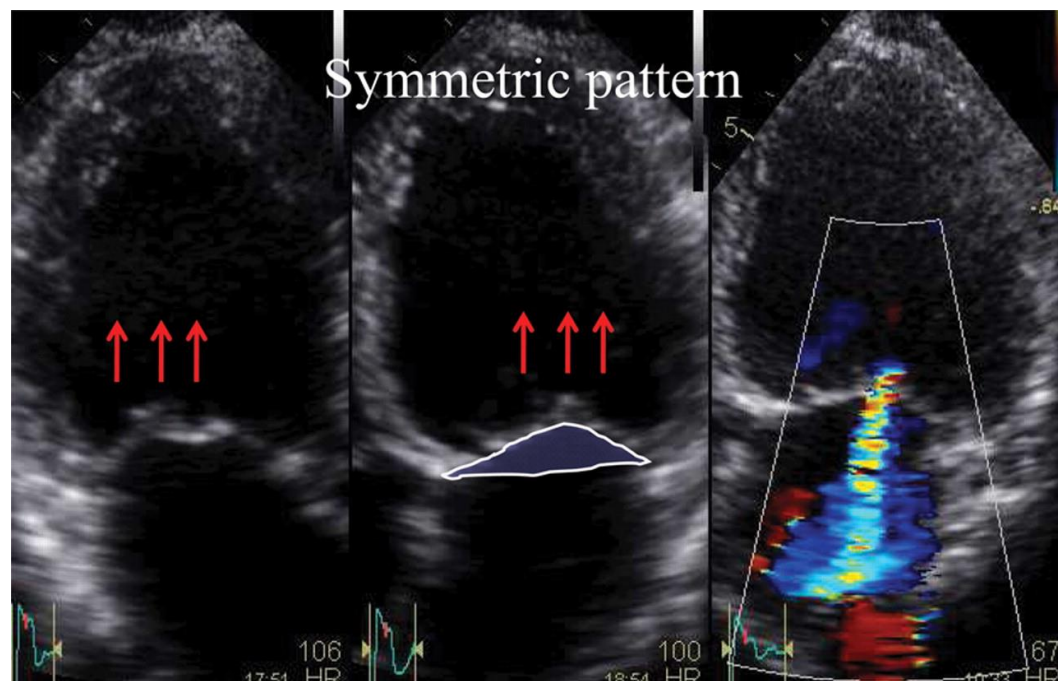
- **Фиброза на сърдечни клапи** – активация на серотониновите рецептори тип 2В (5-HT_{2В}):
 - при дълготрайно лечение с високи дози;
 - инвазивни макропролактиноми;
 - лица с фиброза на клапите от изходната ЕхоКГ преди започване на лечението с допаминов агонист.

Ехокардиографски образ



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



Продължителност на лечението



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- Продължително, няколко години
- Спиране на лечението при трайно нормализиране на пролактиновите нива (поне 2 години) и липса на аденом при визуализиращите методи МРТ – според препоръки от 2011 г.
- Чести рецидиви, дори при правилно водено лечение и спазени препоръки – до 50%
- Постепенно спиране на лечението с намаляващи дози и ежемесечен контрол на пролактина
- Продължително проследяване след спиране на лечението (Prl, MRI); чест контрол през първата година (90% от рецидивите са през първата година!)



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Лечение

- **Хирургично лечение:**
 - транссфеноидална аденомектомия;
 - при медикаментозна резистентност или непоносимост към високи дози ДА;
 - странични ефекти – хипопитуитаризъм, инсипиден диабет, локална инфекция, изтичане на цереброспинална течност;
 - 7-50% рецидиви.

Лечение



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

- **Лъчелечение:**

- резистентни на медикаментозно лечение;
- неуспешно хирургично лечение;
- агресивни или малигнени пролактиноми;
- странични ефекти – хипопитуитаризъм, зрителни нарушения, загуба на слуха, увреда на ЧМН, вторичен тумор.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Лечение и бременност

- Липса на тератогенност за Бромокриптин и Каберголин
- Лечението да се спре при позитивен тест за бременност (поне през I триместър).
- Микропролактиноми – без терапия по време на бременността.
- Макропролактиноми:
 - без терапия по време на първия триместър;
 - проследяване – периметрия в началото на бременността и всеки триместър; MRI при промени в периметрите или главоболие.



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Лечение и кърмене

- Няма данни, че лактацията може да стимулира туморния растеж.
- При желание за кърмене да не се включват допаминови агонисти след раждането.
- Макроаденоми – кърмене около 6 месеца, след което да се възстанови лечението.

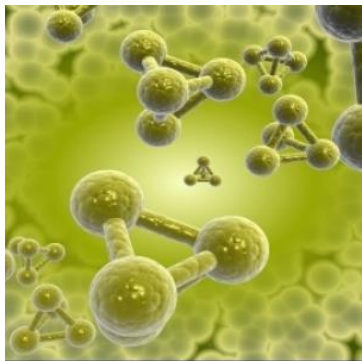
Лечение и фертилитет



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

- бързо възстановяване на овулацията и РМЦ
- контрацепция (бариерни методи) при жени с макропролактином – планова бременност след стабилизиране на PRL нива и редукция на Т_у-обем
- непоносимост или резистентност към допаминови агонисти - транссфеноидална аденомектомия при макропролактином



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Благодаря за вниманието!





Благодаря, мамо.
Благодаря, тате.
Благодаря, Виена Ин Витро.



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

*Love meets life...
...it's a miracle!*



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

Виена Ин Витро Център

МБАЛ „Токуда Болница София“, ет. 9
бул. „Никола Вапцаров“ 51Б,
София 1407, България

www.vienna-ivf.com; office@vienna-ivf.com

телефон 1: +359 2 42 00 281

телефон 2: +359 2 403 4227

мобилен: +359 882 70 99 48