

Оценка влияния аналогов соматостатина на беременность и лактацию

Р. В. Орлова^{1,2}, А. В. Андросова^{1,2}, А. К. Иванова², Н. П. Беляк^{1,2}, С. И. Кутукова^{2,3}, А. В. Катышева¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Аналоги соматостатина (АСС) – это группа препаратов, которая подавляет секрецию гормона роста, как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Кроме того, препарат может подавлять секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, тиреотропина. В настоящее время имеются ограниченные данные о том, что применение АСС влияет на фертильность. В связи с этим врач может столкнуться с вопросом реализации пациентом репродуктивной функции на фоне системного применения АСС.

Цель. Решение данного вопроса подразумевает тщательное изучение влияния данной группы препаратов на здоровье матери и плода. Также крайне важно понимание, имеется ли для введения АСС то самое безопасное «терапевтическое окно». В статье систематизирована информация по применению АСС у беременных и на фоне лактации.

Материалы и методы. В статье анализируются работы Н. С. Бакшеева, Л. К. Курицыной, Е. Г. Ивашкина, приводятся исследования по оценке репродуктивной функции у животных, а также клинические наблюдения пациентов.

Результаты. В статье сделаны выводы: повышение серотонина на фоне беременности, которое может быть связано с перерывом в терапии аналогами соматостатина, может привести к повышению риска развития «карциноидного сердца», а также может вызывать снижение тревожных реакций у потомков. На основе клинических наблюдений пациенток с диагнозом «нейроэндокринная опухоль желудка» делается предположение о том, что введение аналогов соматостатина на раннем сроке беременности может спровоцировать самопроизвольное прерывание беременности.

Выводы. Вопрос о применении АСС в период беременности остается открытым и требует дальнейших наблюдений, но, основываясь на уже известных нам исследованиях, можно предположить, что имеется достаточно данных (по ограниченному числу пациентов), указывающих на отсутствие нежелательных эффектов АСС на течение беременности или здоровье плода (новорожденного).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, лактация, грудное вскармливание, аналоги соматостатина, ланреотид, соматулин, октреотид, репродуктивная функция, противопоказания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of effect of somatostatin analogs on pregnancy and lactation

R. V. Orlova^{1,2}, A. V. Androsova^{1,2}, A. K. Ivanova², N. P. Belyak^{1,2}, S. I. Kutukova^{2,3}, A. V. Katysheva¹

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Relevance. Somatostatin analogues (SSA) are a group of drugs that suppress the secretion of growth hormone, both pathologically increased and caused by arginine, exercise and insulin hypoglycemia. In addition, the drug can suppress the secretion of insulin, glucagon, gastrin, serotonin, thyrotropin. Currently, there is limited evidence that the use of SSA affects fertility. In this regard, the doctor may be faced with the issue of the patient's reproductive function against the background of systemic use of SSA.

Target. The solution to this issue involves a thorough study of the effect of this group of drugs on the health of the mother and fetus. It is also extremely important to understand whether there is the safest 'therapeutic window' for the introduction of SSA. The article systematizes information on the use of SSA in pregnant women and against the background of lactation.

Materials and methods. The article analyzes the works of N. S. Baksheeva, L. K. Kuritsyna, E. G. Ivashkin, studies on the evaluation of reproductive function in animals, as well as clinical observations of patients are presented.

Results. The article concludes that an increase in serotonin during pregnancy, which may be associated with a break in therapy with somatostatin analogues, may lead to an increased risk of developing «carcinoid heart», and may also cause a decrease in anxiety reactions in offspring. Based on clinical observations of patients diagnosed with a neuroendocrine tumor of the stomach, it is suggested that the introduction of somatostatin analogues at an early stage of pregnancy can provoke spontaneous abortion.

Conclusions. The question of the use of SSA during pregnancy remains open and requires further observation, but based on the studies already known to us, it can be assumed that there is enough data (on a limited number of patients) indicating the absence of undesirable effects of SSA on the course of pregnancy or the health of the fetus / newborn.

KEYWORDS: pregnancy, lactation, breastfeeding, somatostatin analogues, lanreotide, somatulin, octreotide, reproductive function, contraindications.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Аналоги соматостатина (АСС) – это группа препаратов, которая подавляет секрецию гормона роста, как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином,

физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Кроме того, препарат может подавлять секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина. Также данная группа препаратов подавляет секрецию тиреотропина,

вызываемую тиреолиберином. Основные показания для назначения аналогов соматостатина – секретирующие эндокринные опухоли.

В настоящее время имеются ограниченные данные о том, что применение аналогов соматостатина влияют на фертильность. В связи с этим врач может столкнуться с вопросом о реализации пациентом репродуктивной функции на фоне системного применения аналогов соматостатина. Его решение подразумевает тщательное изучение влияния данной группы препаратов на здоровье матери и плода. Также крайне важно понимание, имеется ли для введения аналогов соматостатина то самое безопасное «терапевтическое окно».

В противопоказаниях у аналогов соматостатина, как и при большинстве противоопухолевых препаратов, значатся беременность и лактация. Однако клинических исследований безопасности применения аналогов соматостатина при беременности не проводилось.

В данной статье мы попытаемся систематизировать информацию про применение аналогов соматостатина у беременных и на фоне лактации.

Риски повышения хромогранина и серотонина у беременных

Для пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО), у которых аналоги соматостатина применяются как с лечебной целью, так и с целью коррекции карциноидного синдрома, присутствует риск повышения биомаркеров (хромогранина А, серотонина) в связи с перерывом во введении препарата.

В связи с этим следует оценить возможные осложнения, которые могут возникнуть для матери и плода при повышении вышеперечисленных биомаркеров.

Н. С. Бакшеев и др. [1] в 1970 году опубликовали работу, в которой показали, что концентрация 5-гидрокситриптамина (серотонина) в крови нарастает прямо пропорционально с прогрессированием беременности. Повышение уровня серотонина и параллельное возрастание метаболического ацидоза в крови здоровых беременных до определенной степени являются компенсаторно-приспособительными реакциями организма. В 1979 году были опубликованы результаты исследования Л. К. Курицыной [2], в котором изучалась корреляция между уровнем серотонина и газами крови, кислотноосновным равновесием, гемодинамикой у беременных с сердечно-сосудистой патологией. Перед исследователями в данной работе стояла задача изучить уровень серотонина у здоровых беременных и беременных с сердечно-сосудистой патологией и его корреляционные взаимоотношения с показателями кислотноосновного равновесия и газами крови. Оказалось, что с прогрессированием беременности и сердечно-сосудистой недостаточности возрастает уровень серотонина, который был более высоким у больных с легочной гипертензией. Понижение оксигенации артериальной крови у обследованных больных находится в обратной коррелятивной зависимости от уровня серотонина. Венозная гипоксемия, находящаяся в обратной коррелятивной зависимости от уровня 5-гидрокситриптамина, объясняется тем, что при малом минутном объеме крови происходит компенсаторное повышение использования тканями кислорода.

Снижение количества углекислого газа в крови, а также его парциального давления отражает ухудшение

окислительно-восстановительных процессов в тканях. Гипокапния, по-видимому, – компенсаторное явление при метаболическом ацидозе. Эти изменения находятся в достоверной обратной коррелятивной зависимости от уровня серотонина. Таким образом, можно отметить, что с прогрессированием беременности и сердечной недостаточности в крови матери на фоне хронической гипоксии увеличивается количество недоокисленных продуктов, межтканевого обмена. Эти изменения находятся в достоверной обратной коррелятивной зависимости от уровня серотонина крови.

У здоровых женщин с прогрессированием беременности наблюдалось повышение уровня серотонина в крови и снижение основных резервов крови. Эти изменения находились в более слабой обратной коррелятивной зависимости от уровня серотонина по сравнению с таковыми у беременных с патологией сердца.

Прогрессирование беременности особенно не отражалось на насыщении венозной крови кислородом. Однако к концу беременности выявлено снижение оксигенации, артериальной крови, что отмечено и другими авторами [1]. Эти изменения находятся в достоверной обратной корреляционной зависимости от уровня серотонина в крови.

Крайне интересным представляются результаты исследования группы российских ученых во главе с Е. Г. Ивашкиным, которые опубликованы в 2019 году [3]. Учеными была проверена гипотеза о том, что 5-НТ (серотонин или 5-гидрокситриптамин) служит субстратом для опосредованного транслютаминазой трансамидирования ядерных белков у ранних эмбрионов как позвоночных, так и беспозвоночных. Было доказано, что уровень серотониновой иммунореактивности (5-НТ-ir) в ядрах клеток увеличивается при повышении концентрации 5-НТ у эмбрионов морских ежей, моллюсков и костистых рыб. Соответственно фармакологическое ингибирование активности транслютаминазы приводило к снижению как яркости, так и ядерной локализации окрашивания анти-5-НТ. Исследователи идентифицировали специфический и яркий 5-НТ-ir в ядрах, относящийся к подмножеству различных типов клеток – эктодермальных и энтодермальных, макро- и микромеров и бластомеры. Вестерн-блот и дот-блот подтвердили наличие эпитопов 5-НТ-ir в нормальных эмбрионах всех исследованных видов. Экспериментальное повышение уровня 5-НТ приводило к усилению сигнала, связанного с 5-НТ-ir, на пятнах видоспецифическим образом. Полученные результаты показывают, что 5-НТ участвует в транслютаминаза-зависимом моноаминилировании ядерных белков, и предполагают ядерное серотонилирование как возможный механизм регуляции на ранних стадиях эмбрионального развития. Результаты показывают, что этот путь законсервирован в развитии как позвоночных, так и беспозвоночных.

Повышенный уровень серотонина в критический период формирования надпочечников тормозит дифференцировку предшественников в хромоаффинные клетки и приводит к уменьшению как размеров надпочечников, так и количества зрелых клеток в них у плодов мышей и крыс. Уменьшение надпочечников происходило за счет уменьшения объема медуллы, но не кортекса. Предполагается, что обнаруженный механизм изменения дифференцировки включает в себя активацию серотонинового рецептора третьего типа, находящегося на клетках-предшественниках хромоаффинных

клеток. Уменьшение размера надпочечников сохранялось до 3 месяцев и сопровождалось снижением содержания адреналина и норадреналина (а также их метаболитов) в надпочечниках и в плазме крови, а также в соответствующем снижении тревожных реакций у потомков.

Из приведенных выше исследований можно сделать следующие выводы: повышение серотонина на фоне беременности, которое может быть связано с перерывом в терапии аналогами соматостатина, может привести к повышению риска развития «карциноидного сердца», а также вызывать снижение тревожных реакций у потомков (в связи с влиянием на надпочечники плода).

Michalina Bralewska *et al.* [4] в 2021 году провели исследование, направленное на изучение корреляции концентрации хромогранина А в плаценте и развития такого грозного осложнения у беременных, как преэклампсия.

Хотя преэклампсия уже давно признана состоянием, влияющим на поздние сроки беременности, мало что известно о ее патогенезе и лечении. Плацента выделяет ряд гормонов и молекул, влияющих на течение беременности, одним из которых является хромогранин А – растворимый белок, секретируемый главным образом хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников. Его роль при беременности и связанных с ней расстройствах остается неясной. Таким образом, основной целью предлагаемого исследования является определение того, связан ли хромогранин А с возникновением преэклампсии. Образцы плаценты были собраны у 102 пациенток с преэклампсией и 103 здоровых людей из контрольной группы, а экспрессия гена хромогранина А была измерена с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Было обнаружено, что экспрессия гена хромогранина А в исследуемой группе значительно выше, чем в контроле. Анализы белков показали, что хотя концентрация хромогранина А в образцах плаценты существенно не отличалась, уровень катестатина был значительно ниже в образцах, полученных от женщин с преэклампсией, по сравнению с контрольной группой. Это исследование впервые показывает, что уровень экспрессии гена хромогранина А связан с преэклампсией. Более того, снижение уровня катестатина, играющего защитную роль в развитии артериальной гипертензии, может быть маркером развития преэклампсии.

Исследования на животных

В исследованиях по оценке репродуктивной функции у животных наблюдалась меньшая выживаемость эмбрионов (плодов) у беременных крыс и крольчих в результате подкожного применения препарата в дозах, которые соответственно в 5 и 2 раза превышали максимальную рекомендуемую дозу для человека. В исследовании по оценке течения беременности у крыс, получавших подкожные инъекции ланреотида в дозе 30 мг/кг каждые 2 недели, наблюдалась меньшая выживаемость эмбрионов (плодов). В исследовании у беременных крольчих, получавших подкожные инъекции в дозе 0,45 мг/кг в сутки, наблюдались меньшая выживаемость плодов и повышенная частота развития патологий скелета и мягких тканей у плодов. На основании результатов исследований у беременных крыс ланреотид может снижать фертильность у самок с репродуктивным потенциалом. Для указанных

популяций рассчитанный сопутствующий риск основных пороков развития и выкидыша не установлен. Все беременности сопровождаются риском пороков развития, выкидыша или других нежелательных исходов. В США рассчитанный сопутствующий риск основных пороков развития и выкидыша при клинически подтвержденной беременности составляет соответственно 2–4% и 15–20% в общей популяции.

Применение ланреотида (lantreotidum) на фоне беременности при акромегалии

В связи с активным использованием АСС для лечения акромегалии имеет смысл провести в статье анализ литературы, в которой разбираются случаи применения АСС на фоне беременности у пациенток с акромегалией.

Имеются ограниченные данные, указывающие на безопасность и эффективность АСС во время беременности у пациенток с акромегалией или НЭО.

Анализ литературных источников [5] показал, что при приеме АСС нормальная беременность сопровождается изменениями гормональной активности гипофиза и его увеличением.

Ввиду ограниченных данных по безопасности в клинических рекомендациях Общества эндокринологов по ведению пациенток с акромегалией указано, что лечение АСС длительного действия прекращают примерно за 2 месяца до попыток зачатия, а во время лечения АСС необходимо использовать средства контрацепции.

P. Caron *et al.* в 2010 году [6] опубликовали результаты исследования, в котором изучали течение 64 беременностей (в том числе четыре беременности двойней) у 59 женщин с акромегалией (возраст 19–38 лет), из них 37 и 27 пациенток ранее получали АСС в качестве монотерапии или в комбинации с агонистами дофаминовых рецепторов соответственно. Средняя доза ланреотида составила 45 + 34 мг в месяц (\pm стандартное отклонение). После подтверждения беременности лечение АСС было отменено (группа 1, $n = 34$) или продолжено (группа 2, $n = 30$) в течение $18,6 \pm 13,9$ недели беременности. Женщины родили 67 здоровых малышей без клинических пороков развития; 1 плод (беременность двойней) погиб на 26-недельном сроке. Между группами отсутствовали значимые различия в изменениях гипофиза, по результатам магнитно-резонансной томографии, или в частоте развития гестационной гипертензии, гестационного диабета или дефектов поля зрения. Головные боли наблюдались чаще при отмене АСС после подтверждения беременности ($p = 0,047$). Между группами отсутствовали значимые различия в средней массе ребенка при рождении (группа 1: 3411 ± 551 г; группа 2: 3152 ± 554 г; $p = 0,19$), однако применение АСС во время беременности коррелировало со значимо большей частотой рождения маленьких для гестационного возраста младенцев (группа 1: 0/17, группа 2: 5/19; $p = 0,04$).

M. Vialon *et al.* [7] в 2019 году в рамках одноцентрового исследования изучили распространенность гестационного диабета на примере 14 беременностей у 11 женщин с акромегалией (медианный возраст на момент зачатия – 34 года; диапазон: 27–40 лет), которые получали лечение АСС после хирургического вмешательства на гипофизе ($n = 6$) или в качестве первичной терапии ($n = 5$). В 13 случаях лечение было прекращено после подтверждения

беременности. У одной женщины во время беременности диагностировали акромегалию; пациентка получала лечение октреотидом длительного действия с 12-й по 18-ю неделю беременности. До беременности сахарный диабет отсутствовал у всех женщин. Гестационный диабет был диагностирован в 7 (50%) беременностях у 6 женщин (у одной пациентки гестационный наблюдался во время обеих беременностей) на основании концентрации глюкозы в крови натощак ($n = 5$) или по результатам орального глюкозотолерантного теста ($n = 2$). До наступления беременности неконтролируемые уровни инсулиноподобного фактора роста первого типа (ИФР-1) отмечены у 4 женщин с гестационным диабетом и у двух женщин без гестационного диабета. Пациентки, у которых впоследствии развился гестационный диабет, были незначительно старше, а также еще до беременности имели повышенный индекс массы тела ($p = 0,02$). В среднем масса тела при рождении (в процентилях) составила 48,7 у женщин с гестационным диабетом и 69,4 – у женщин без гестационного диабета.

Стоит отметить, что в двух статьях, рассмотренных выше, авторы идентифицировали случаи беременности в результате поиска литературных источников. Следовательно, некоторые случаи, описанные в этих публикациях, могут перекликаться.

Y. Khan *et al.* [8] в 2010 году опубликовал клинический случай применения ланреотида во время беременности с 10-летним периодом последующего наблюдения. Наблюдение осуществлялось за 25-летней женщиной, которой провели операцию на гипофизе по поводу акромегалии с последующей терапией октреотидом, затем ланреотидом. Несмотря на рекомендации отменить ланреотид, пациентка продолжила лечение ланреотидом. Беременность протекала без осложнений, ребенок родился здоровым. Когда пациентка вновь забеременела, она прекратила лечение ланреотидом на 4-м месяце беременности. Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) увеличилась, однако показатели поля зрения и МРТ-снимки были в пределах нормы. После рождения здорового мальчика пациентка возобновила лечение ланреотидом, уровни ИФР-1 снизились. У обоих детей наблюдалась нормальная масса тела при рождении, какие-либо врожденные пороки развития отсутствовали, постнатальное развитие протекало без особенностей.

Группа французских исследователей во главе с L. Ven Salem Nachmi [9] в 2010 году опубликовала описание клинического случая 26-летней женщины с ГР-секретирующей макроаденомой гипофиза, которой провели трансфеноидальное хирургическое лечение. У пациентки наблюдалась персистирующая акромегалия на фоне интраселлярной опухоли. Впоследствии женщина получала лечение ланреотидом, которое было прекращено через год на момент подтверждения беременности. Во время беременности наблюдался прогрессирующий рост концентрации ИФР-1, опухолевый синдром или зрительные расстройства отсутствовали, метаболические осложнения также не обнаружены. Пациентка родила здорового ребенка в запланированный срок. В послеродовой период уровень ИФР-1 был в норме. Во время беременности не наблюдалось значимое увеличение аденомы гипофиза.

D. Teltaev *et al.* [10] в 2017 году опубликовали клиническое наблюдение 22-летней женщины с акромегалией,

которая забеременела во время лечения ланреотидом. На 6-й неделе беременности ланреотид был отменен. Во время беременности концентрации ГР и ИФР-1 оставались в пределах нормы. Пациентка родила здорового ребенка без осложнений, однако после беременности наблюдался регресс акромегалии.

A. M. Hannon *et al.* [11] в 2019 году описали случай применения октреотида у пациентки с акромегалией, выявленной на 11-й неделе беременности. У женщины 32 лет отмечалась крупная макроаденома, проникающая в супраселлярную цистерну, на 20-й неделе беременности развилась битемпоральная гемианопсия. Пациентка отказалась от операции, ей было назначено лечение октреотидом 100 мкг 3 раза в сутки подкожно, приведшее к нормализации полей зрения после 2 недель терапии. Дальнейшее уменьшение полей зрения на 24-й неделе беременности заставило увеличить дозу октреотида до 150 мкг 3 раза в сутки; зрение оставалось стабильным до конца беременности. На сроке 14 недель был диагностирован гестационный диабет, а с 22-й недели назначен инсулин. Других акушерских осложнений не было, рост плода продолжался до конца беременности. Проведено плановое кесарево сечение на сроке 34 недели, масса тела плода при рождении составляла 3,2 кг, 9 баллов по шкале Апгар, врожденных аномалий не выявлено. Менструальный цикл после родов регулярный. Женщине назначили октреотид пролонгированного действия в дозе 40 мг и направили на операцию. Через 2 года после родов ребенок развивался нормально. Впервые было описано возникновение акромегалии во время беременности и улучшение параметров периметрии октреотидом [27].

Единичные клинические случаи применения АСС у пациенток с НЭО на фоне беременности, описанные в мировой литературе

Группа исследователей во главе с G. Meoni [12] в 2020 году описала течение беременностей у двух пациенток с НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, которые получали ланреотид на всем протяжении беременности. Описаны благоприятные исходы как для матери, так и для ребенка в обоих наблюдениях.

В первом случае 41-летняя женщина получила четыре введения ланреотида в дозе 120 мг до выявления беременности на 12-недельном сроке. Поскольку на фоне проводимого лечения АСС удалось достигнуть стабилизации опухолевого процесса, терапию ланреотидом продолжили, а пациентка подлежала регулярному мониторингу для оценки развития плода и измерения концентрации глюкозы в крови. Беременность была осложнена токсикозом и гипертоническим кризом. В связи с гипертоническим кризом потребовалось проведение кесарева сечения на 35-недельном сроке. Тем не менее пациентка родила здорового ребенка.

Во втором случае 37-летняя женщина получила 24 введения препарата ланреотид в дозе 120 мг до выявления беременности на 8-недельном сроке. Поскольку заболевание стабилизировалось, терапию ланреотидом продолжили, и на 39-й неделе посредством кесарева сечения родился здоровый ребенок. Во время беременности у пациентки тщательно контролировали уровни глюкозы в крови, а также проводили регулярный мониторинг для оценки

развития плода. Значимых отклонений не наблюдалось, беременность протекала благополучно.

В октября 2021 года группой авторов под руководством Nynne Emilie Hummelshøj [13] был опубликовано клиническое наблюдение редкого случая течения беременности у пациентки с диссеминированной нейроэндокринной опухолью тонкой кишки. Пациентка получала лечение АСС первого поколения каждые 4 недели и имела стабильное заболевание в течение нескольких лет до беременности. Лечение АСС первого поколения первоначально было приостановлено после обнаружения беременности. Во время беременности пациентка испытывала умеренный желудочно-кишечный дискомфорт и утомляемость, что считалось преимущественно связанным с беременностью. Однако, поскольку симптомы могли быть связаны с НЭО тонкой кишки пациентки, лечение было возобновлено после I триместра. Показатели хромогранина-А оставались стабильными на протяжении всей беременности и сопровождалась отсутствием диареи и лишь незначительной гиперемией. Пациентка родила здорового ребенка путем планового кесарева сечения на 37-й неделе. Последующая визуализация сразу и через 10 месяцев после родов не выявила прогрессирования заболевания.

Грудное вскармливание и применение АСС

При подготовке статьи были изучены литературные источники и найден только один обзор, в котором рассматривалось лечение опухолей гипофиза во время лактации. A. Glezer *et al.* [14] (2018) рекомендуют отказаться от грудного вскармливания во время лечения аналогами соматостатина.

Как указано в общей характеристике лекарственного препарата для Соединенного Королевства [29], неизвестно, выделяется ли ланреотид в грудное молоко. Однако не рекомендуется применять ланреотид во время грудного вскармливания.

Как указано в инструкции по медицинскому применению для США [30], отсутствует информация о выделении ланреотида в грудное молоко, влиянии препарата на младенцев, получающих грудное вскармливание, или влиянии препарата на выработку грудного молока.

Согласно результатам исследований на животных при подкожном применении ланреотида ацетат выделялся в молоко у крыс. Однако с учетом видовых различий, присущих физиологии лактации, данные, полученные во время опытов животных, не могут достоверно отражать степень выделения препарата в грудное молоко. Ввиду возможности развития серьезных нежелательных реакций на ланреотид у младенцев, получающих грудное вскармливание, включая влияние на метаболизм глюкозы и брадикардию, женщинам рекомендуется воздерживаться от грудного вскармливания во время лечения ланреотидом и на протяжении 6 месяцев (что эквивалентно шести периодам полувыведения) после применения последней дозы.

8 августа 2021 года в базе данных Embase был выполнен поиск публикаций о применении ланреотида во время лактации, по результатам которого был найден только обзор, в котором основное внимание уделялось ведению пациенток с опухолями гипофиза во время беременности и лактации.

Ланреотид обладает высокой молекулярной массой (1096 Да), что, вероятно, ведет к выделению малых количеств вещества в грудное молоко; как пептид, вероятно,

метаболизируемый в желудочно-кишечном тракте младенца, ланреотид едва ли накапливается в клинически значимых концентрациях в сыворотке крови младенца [14, 15].

Трансплацентарный перенос АСС

Отсутствуют отдельные публикации по оценке трансплацентарного переноса ланреотида, однако подобные сведения получены по другому аналогу соматостатина – октреотиду (octreotide).

Ученые во главе с P. Caron [16] еще в 1995 году изучали данный вопрос, и их исследования позволили сделать следующий вывод: после подкожного применения октреотида наблюдался резкий отток крови из маточной артерии, что никак не повлияло на деторождение или развитие плода.

Отмечены высокие концентрации октреотида в сыворотке крови и молозиве матери, однако в сыворотке пуповинной крови, амниотической жидкости и сыворотке крови новорожденного уровни вещества были снижены. Обнаружена экспрессия всех подтипов рецептора соматостатина на поверхности плаценты и других тканей, включая гипофиз плода; тем не менее профиль связывания АСС в тканях плаценты и (или) тканях пуповины характеризовался как слабый.

В результате пассивной диффузии октреотид может проникать через плацентарный барьер и влиять на плод таким же образом, как и человеческий соматостатин, снижая, помимо прочего, уровень инсулина и ИФР-1.

Клиническое наблюдение

В СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» обратилась пациентка 40 лет с диагнозом «нейроэндокринная опухоль желудка рТ1N0M0G1 I стадия, эндоскопическая резекция опухоли (07.10.2021). Продолженный рост (плюс биохимический рецидив) от 12.2021». Из осложнений основного диагноза отмечается карциноидный синдром. По поводу рецидива заболевания и с целью контроля карциноидного синдрома с декабря 2021 года пациентке назначен ланреотид 120 мг подкожно раз в 28 дней (Соматулин® Аутожел®, Somatuline® Autogel®, действующее вещество – ланреотид, производитель «Ипсен Фарма Биотек», Франция) на фоне контроля хромогранина А, серотонина в крови и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче каждые 2–3 месяца. В марте 2022 года на фоне регулярных введения ланреотида пациентка обнаружила, что находится на 5-й неделе беременности. На 8-й неделе беременности произошло самопроизвольное прерывание беременности.

Данное клиническое наблюдение позволяет сделать предположение о том, что введение аналогов соматостатина на раннем сроке беременности может спровоцировать самопроизвольное прерывание беременности.

Заключение

Вопрос о применении АСС в период беременности остается открытым и требует дальнейших уточнений и наблюдений, но, основываясь на уже известных нам фактах, можно предположить, что, несмотря на то что в настоящее время отсутствуют надлежащим образом спланированные и хорошо контролируемые исследования по оценке применения АСС у беременных женщин, достаточно данных

по ограниченному числу пациентов, указывающих на отсутствие нежелательных эффектов АСС на течение беременности или здоровье плода (новорожденного).

В течение II и III триместров беременности процессы органогенеза завершены, но продолжается формирование органов зрения, половой и центральной нервной систем. В связи с этим справедливо предположить, что введение аналогов соматостатина не сопровождается формированием врожденных пороков [17].

При этом при ведении таких пациенток крайне необходим обязательный контроль глюкозы крови, артериального давления и контроля показателей плода. А также возможность проведения инъекций предпочтительно в срок беременности с 12-й по 30-ю недели.

В качестве подведения итогов хотелось бы акцентировать внимание на дополнительных исследованиях относительно долгосрочных эффектов и безопасности лечения АСС во время беременности и лактации.

Список литературы / References

1. Бакшеев Н.С. и соавт. Акушерство и гинекология. М., 1970. Т. 4. Baksheev N.S. et al. *Obstetrics and Gynecology*. Moscow, 1970. Vol. 4. (In Russ.)
2. Курицына Л.К. Корреляция между уровнем серотонина и газами крови, кислотно-основным равновесием, гемодинамикой у беременных с сердечно-сосудистой патологией. Казанский медицинский журнал. 1979. Т. 60. № 1. С. 44–46. <https://doi.org/10.17816/kazmj58726>
3. Kuritsyna L.K. Correlation between the level of serotonin and blood gases, acid-base balance, hemodynamics in pregnant women with cardiovascular pathology. *Kazan Medical Journal*. 1979. V. 60. No. 1. P. 44–46. <https://doi.org/10.17816/kazmj58726> (In Russ.)
4. Ivashkin E., Melnikova V., Kurtova A., Brun N., Obukhova A., Khabarova M., etc. Transglutaminase Activity Determines Nuclear Localization of Serotonin Immunoreactivity in the Early Embryos of Invertebrates and Vertebrates. *ACS Chem. Neurosci*. 2019. 10, 8. 3888–3899 <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.9b00346>
5. Bralawska M., Biesiada L., Grzesiak M., Rybak-Krzyszowska M., Huras H., Gach A., etc. Chromogranin A demonstrates higher expression in preclimptic placentas than in normal pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021. Oct 7; 21 (1): 680. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04139-z>
6. Somatuline LA United Kingdom Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.medicines.org.uk/eme/product/965/smpe> [Last accessed 16 September 2021].
7. Caron P., Broussaud S., Bertherat J., etc. Acromegaly and pregnancy: A retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (10): 4680–7.
8. Vialon M., Grunenwald S., Mouly C., etc. Gestational diabetes and acromegaly: Single-centre experience of 14 pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019; 91 (6): 805–9.
9. Khan Y., Raghuvanshi M. Lanreotide acetate (Somatuline) found safe in pregnancy: A case report of 10 years follow up. *Endocrine Reviews*. 2013; MON-188.

9. Ben Salem Hachmi L., Kammoun I., Bouzid C., etc. Management of acromegaly in pregnant woman. *Ann Endocrinol. (Paris)* 2010; 71 (1): 60–3.
10. Telfayev D., Akshulakov S., Ryskeldiev N. Pregnancy in women after successful acromegaly treatment, including surgical removal of pituitary adenoma and postoperative therapy using lanreotide acetate. *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33 (sup 1): 50–1.
11. Hannon A.M., Frizelle L., Kaar G., etc. Irish Pituitary Database Group. Octreotide use for rescue of vision in a pregnant patient with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019; 2019: EDM190019. <https://doi.org/10.1530/edm-19-0019>
12. Meoni G., Giommoni E., Petreni P., etc. Somatostatin analogs in pregnant patients with neuroendocrine tumor. *Anticancer Drugs*. 2020; 31 (10): 1096–8.
13. Hummelshøj N.E., Dam G., Pedersen L.H., Hjelholt A., Villadsen G.E. Online ahead of print. First-generation somatostatin ligand receptor treatment in a pregnant patient with a neuroendocrine tumor with liver metastases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021. Oct. 1; 2021: 21–0126. <https://doi.org/10.1530/edm-21-0126>
14. Glezer A., Jallad R.S., Machado M.C., etc. Management of pituitary tumors during pregnancy and lactation. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018; 1: 42–50.
15. National Center for Biotechnology Information. PubChem compound summary for CID 6918011, lanreotide. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lanreotide> [Last accessed 16 September 2021].
16. Caron P., Gerbeau C., Pradayrol L. Maternal-fetal transfer of octreotide. *N Engl J Med*. 1995; 333 (9): 6012.
17. Mir O., Berveiller P. Increased evidence for use of chemotherapy in pregnancy. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (9): 852–4.
18. Woodmansee W.W. Pituitary disorders in pregnancy. *Neuro Clin*. 2019; 37 (1): 63–83.
19. Katznelson L., Laws E.R. Jr., Melmed S., etc. Acromegaly: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. 99 (11): 3933–51.
20. Alexopoulou O., Bex M., Kamenicky P., etc. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*. 2014; 17 (1): 81–9.
21. Fieffe S., Morange L., Petrossians P., etc. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164 (6): 877–84.
22. Lansdown A., Rees D.A. Endocrine oncology in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25 (6): 911–26.
23. Jesu P., Grunenwald S., Caron P.J. Impact of somatostatin analogs on pregnancy outcomes in acromegalic women: a systematic review. *Endocrine Reviews*. 2013; SAT-523.
24. Cheng S., Grasso L., Martinez-Orozco J.A. and etc. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76 (2): 264–71.
25. Maffei P., Tamagno G., Nardelli G.B., etc. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72 (5): 668–77.
26. Guide Pharmacology. Somatostatin receptors. Available at: <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyid61>. [Last accessed 16 September 2021].
27. Breitzko R.L., Sandritter T.L., Hatzopoulos F.K. Principles of drug transfer into breast milk and drug disposition in the nursing infant. *J Hum Lact*. 1997; 13 (2): 155–8.
28. Gleeson J.P., Fein K.C., Whitehead K.A. Oral delivery of peptide therapeutics in infants: And opportunities. *Adv Challenges Drug Deliv Rev*. 2021; 173: 112–24.
29. Somatuline Autogel United Kingdom Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8257/smpe> [Last accessed 16 September 2021].
30. Somatuline Depot United States Prescribing Information.

Статья поступила / Received 19.01.23
Получена после рецензирования / Revised 14.02.23
Принята в печать / Accepted 28.02.23

Сведения об авторах

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии¹, гл. специалист по клинической онкологии². E-mail: orlova_rashida@mail.ru. SPIN: 3480–2098. Author ID: 401170. ORCID: 0000–0003–4447–9458

Андросова Александра Валерьевна, аспирант¹, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru. ORCID: 0000–0001–7111–1507

Иванова Анастасия Константиновна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 11². E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–0211–9809

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., доцент кафедры онкологии¹, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: dmpb@mail.ru. SPIN: 2937–4858. Author ID: 778562. ORCID 0000–0003–0402–6067

Кутукова Светлана Игоревна, д.м.н., проф. кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии³, доцент кафедры онкологии ФПО³ врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. SPIN: 6735–6556. Author ID: 698363. ORCID: 0000–0003–2221–4088

Катышева Алена Владимировна, врач-ординатор¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург
²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Андросова Александра Валерьевна. E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

Для цитирования: Орлова Р.В., Андросова А.В., Иванова А.К., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Катышева А.В. Оценка влияния аналогов соматостатина на беременность и лактацию. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-41-46>.

About authors

Orlova Rashida V., DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology¹, chief specialist in Clinical Oncology². E-mail: orlova_rashida@mail.ru. SPIN: 3480–2098. Author ID: 401170. ORCID: 0000–0003–4447–9458

Androsova Alexandra V., postgraduate student¹, medical oncologist at Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10². E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru. ORCID: 0000–0001–7111–1507

Ivanova Anastasia K., PhD Med, medical oncologist at Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 11². E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–0211–9809

Belyak Natalia P., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology¹, head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10². E-mail: dmpb@mail.ru. SPIN: 2937–4858. Author ID: 778562. ORCID 0000–0003–0402–6067

Kutukova Svetlana I., DM Sci (habil.), prof. at Dept of Maxillofacial Surgery³, associate prof. at Dept of Oncology³, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 10². E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. SPIN: 6735–6556. Author ID: 698363. ORCID: 0000–0003–2221–4088

Katyheva Alena V., resident doctor¹. E-mail: katyheva.vklady@mail.ru

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Androsova Alexandra V. E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

For citation: Orlova R.V., Androsova A.V., Ivanova A.K., Belyak N.P., Kutukova S.I., Katyheva A.V. Evaluation of effect of somatostatin analogs on pregnancy and lactation. *Medical alphabet*. 2023; (10): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-41-46>.

