

Применение каберголина для профилактики и лечения синдрома гиперстимуляции яичников

Воротникова С.Ю.

В современном мире по статистике каждая седьмая пара сталкивается с проблемой бесплодия. Все большее количество женщин прибегают к использованию возможностей вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В связи с этим осложнения, связанные с данными методиками, становятся все более актуальной проблемой. Одним из самых грозных осложнений является синдром гиперстимуляции яичников СГЯ.

СГЯ характеризуется увеличением размеров яичников и перераспределением жидкости в так называемое «третье пространство», приводящее к гемоконцентрации, риску развития тромбоемболий, нарушению перфузии, вздутию живота и затруднению дыхания.

СГЯ вызывает не только повышение уровня смертности при проведении ЭКО, но и другие значимые проблемы: прерывание протокола ЭКО, пролонгацию госпитализации, эмоциональную и социофинансовую напряженность пациентки.

Различают две формы СГЯ: ранняя (при назначении хорионического гонадотропина (ХГЧ) и поздняя (связанная с выбросом эндогенного ХГЧ через 10–17 дней).

Кроме ХГЧ в развитии патологического каскада СГЯ участвует множество других субстанций и факторов. Доказано, что сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF) ответственен за повышение сосудистой проницаемости. Механизм данного процесса заключается в связывании VEGF с рецептором 2 типа VEGFR-2, выполняющим ключевую роль в изменении проницаемости сосудистой стенки.

Агонисты дофамина обладают свойством фосфорилировать рецептор VEGFR-2, препятствуя, таким образом, развитию СГЯ. Наиболее распространенным препаратом для купирования и профилактики СГЯ является Каберголин.

Роль VEGF в развитии СГЯ

В настоящее время механизм развития СГЯ до конца не ясен. Теоретически, любая молекула, экспрессия которой возрастает при повышении уровня ХГЧ, может рассматриваться как пусковой механизм СГЯ (цитокины, эстрадиол, гистамин, пролактин, простагландины, агенты РААС). Одной из таких молекул является VEGF. Несомненно, ряд других субстанций (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8, молекулы клеточной адгезии) в комплексе с VEGF участвуют в запуске патологического каскада СГЯ. Однако возможность фармакологического влияния на данный фактор определяет VEGF как основную точку рассмотрения. В организме человека обнаружены различные модификации VEGF (VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189, VEGF206), в яичниках доминируют

VEGF121, VEGF165. Рецепторы VEGF являются представителями семейства тирозинкиназных рецепторов, различают подтипы VEGFR-1 и VEGFR-2, в полном объеме представленные в ткани яичников. Изоформы VEGF, связываясь с соответствующим рецептором, вызывают фосфорилирование внутриклеточного домена, что в дальнейшем приводит к ремоделированию эндотелия. VEGF способствует переходу внутрисосудистой жидкости в «третье пространство». В литературе неоднократно описано повышение экспрессии данного ростового фактора при СГЯ. Соответственно, рецептор VEGFR-2 возможно рассмотреть как фармакологическую мишень для профилактики сосудистой дисфункции. Однако, имеющиеся в арсенале в настоящее время препараты, блокирующие данный рецептор, обладают антиангиогенными свойствами и имеют множество побочных эффектов, что диктует необходимость поиска новой группы лекарственных средств, одним из вариантов которых могут быть агонисты дофамина.

Взаимодействие гонадотропинов, VEGF, ХГЧ и агонистов дофамина

Установлено, что VEGF и VEGFR-2 присутствуют в ткани яичников, а именно в клетках гранулезы и желтом теле. Гонадотропины, используемые в протоколах стимуляции ЭКО, повышают экспрессию VEGFR-2, которая достигает своего максимума после назначения ХГЧ. При этом уровень VEGF прямо коррелирует с уровнем сосудистой проницаемости.

С другой стороны, связывание дофамина с рецепторами VEGF вызывает дозозависимое ингибирование VEGFR-2 сигнализации. Кроме того, выявлено, что повышение экспрессии VEGF определяет снижение уровня продукции дофамина. На фоне этого, вероятно предположить, что агонисты дофамина преобразовывают VEGFR в форму, не способную связываться с ростовым фактором, инактивируя данный путь повышения сосудистой проницаемости.

Важно отметить, что каберголин ранее уже рекомендовал себя в качестве безопасного препарата при лечении пациентов с пролактиномами, что облегчит его внедрение в клиническую практику для профилактики СГЯ.

Каберголин и СГЯ

Каберголин, как и другие агонисты дофамина, путем ингибирования фосфорилирования VEGFR-2 прерывает патологический каскад СГЯ. В одном из исследований было показано, что назначение Каберголина в дозе 0,5 мг/день в течение 9 дней после назначения

ХГЧ достоверно снижает вероятность развития СГЯ. В другом исследовании было продемонстрировано, что Каберголин способен купировать СГЯ на раннем этапе. При этом не отмечено возрастания нарушений имплантации, осложнений беременности или выкидышей. Кроме того, в одном из случаев при назначении Каберголина в дозе 1 мг/день в течение более длительного периода (со второго дня после пункции фолликулов до 14 дня после переноса) наблюдалось снижение выраженности симптомов развившегося СГЯ.

По данным мета-анализа, проведенного Youssef M.A. и соав., наблюдалось значительное снижение частоты развития СГЯ при назначении Каберголина, как в протоколах ЭКО, так и при ИКСИ. Доза препарата при этом варьировала от 0,25 мг до 0,5 мг.

В одном из исследований проводился сравнительный анализ эффективности внутривенной инфузии

альбумина и назначения Каберголина в условиях СГЯ. При этом отмечена не только большая эффективность, но и безопасность последнего.

В ряде исследований, посвященных изучению влияния Каберголина на частоту осложнений беременности и выкидышей, значимых различий не наблюдалось.

Другим аспектом изучения влияния Каберголина является его долгосрочный эффект на здоровье матери и плода. Учитывая аналогичность дозировок при лечении пациентов с пролактиномами, вероятно предположить отсутствие повышения риска поражения клапанного аппарата сердца.

Таким образом, Каберголин открывает потенциально новые возможности профилактики и купирования СГЯ. Однако необходимо проведение дальнейших клинических исследований для подбора оптимального режима дозирования и приема препарата.

Литература

- Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG; European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2006;21:1680–1697.
- Mathur R, Kailasam C, Jenkins J. Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2007;10:75–85.
- Madill JJ, Mullen NB, Harrison BP. Ovarian hyperstimulation syndrome: a potentially fatal complication of early pregnancy. *J Emerg Med* 2008;35:283–286.
- Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, Lunenfeld B, Rabau E, Serr DM, David A, Salomy M. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet* 1965;2:1213–1215.
- Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002;8:559–577.
- Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008;89:84–91.
- Mathur RS, Jenkins JM. Is ovarian hyperstimulation syndrome associated with a poor obstetric outcome? *BJOG* 2000;107:943–946.
- Yan Z, Weich HA, Bernart W, Breckwoldt M, Neulen J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in luteinized human granulosa cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1723–1725.
- Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 1997;3:255–266.
- Enskog A, Nilsson L, Brännström M. Plasma levels of free vascular endothelial growth factor(165) (VEGF(165)) are not elevated during gonadotropin stimulation in in vitro fertilization (IVF) patients developing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): results of a prospective cohort study with matched controls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:196–201.
- Soares SR, Gómez R, Simón C, García-Velasco JA, Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 2008;14:321–333.
- Gomez R, Soares SR, Busso C, Garzia-Velasco JA, Simon C, Pellicer A. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011;95:188–196.
- Ata B, Seyhan A, Orhaner S, Urman B. High dose cabergoline in management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2009;92:1168.e1–1168.e4.
- Alvarez C, Alonso-Muriel I, García G, Crespo J, Bellver J, Simón C, Pellicer A. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. *Hum Reprod* 2007;22:3210–3214.
- Papaleo E, Doldi N, De Santis L, Marelli G, Marsiglio E, Rofena S, Ferrari A. Cabergoline influences ovarian stimulation in hyperprolactinaemic patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:2263–2266.
- Manno M, Tomei F, Marchesan E, Adamo V. Cabergoline: a safe, easy, cheap, and effective drug for prevention/treatment of ovarian hyperstimulation syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122:127–128.
- Balasz J, Fábregues F, Arroyo V. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a new insight into the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998;13:2718–2730.
- Haning RV Jr, Austin CW, Carlson IH, Kuzma DL, Shapiro SS, Zweibel WJ. Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estriol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotropins. *Fertil Steril* 1983;40:31–36.
- Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991;6:1395–1399.
- Rizk B. Ovarian hyperstimulation syndrome – epidemiology, pathophysiology, prevention and management, 1st edn. New York: Cambridge University Press, 2006, pp. 10–33.
- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13:9–22.
- Olson TA, Mohanraj D, Carson LF, Ramakrishnan S. Vascular permeability factor gene expression in normal and neoplastic human ovaries. *Cancer Res* 1994;54:276–280.
- Gómez R, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology* 2002;143:4339–4348.
- de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992;255:989–991.
- Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Shibuya M, Heldin CH. Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1994;269:26988–26995.
- Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995;376:62–66.
- McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV Jr, Connolly DT, Robertson DM. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994;344:235–236.
- Glade-Bender J, Kandel JJ, Yamashiro DJ. VEGF blocking therapy in the treatment of cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:263–276.
- Kuonen BC, Taberner J, Baselga J, Cavalli F, Pfanner E, Conte PF, Seiber S, et al. Efficacy and toxicity of the angiogenesis inhibitor SU5416 as a single agent in patients with advanced renal cell carcinoma, melanoma, and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:1648–1655.
- Sarkar C, Chakraborty D, Mitra RB, Banerjee S, Dasgupta PS, Basu S. Dopamine in vivo inhibits VEGF-induced phosphorylation of VEGFR-2, MAPK, and focal adhesion kinase in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H1554–H1560.
- Alvarez C, Martí-Bonmati L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gómez R, Fernández-Sánchez M, Simyn C, Pellicer A. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2931–2937.
- Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, Ravizzini P, Salgueiro L, Salgueiro PT, Jine LT, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2008;17:751–755.

33. Youssef MA, van Wely M, Hassan MA, Al-Inany HG, Mochtar M, Khattab S, van der Veen F. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:459–466.
34. Tehraninejad ES, Hafezi M, Arabipoor A, Azimineko E, Chehrizi M, Bahmanabadi A. Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:259–264.
35. Shaltout A, Shohayeb A, Eid M, Abbas S. Role of cabergoline in preventing ovarian hyperstimulation syndrome in high risk intracytoplasmic sperm injection (ICSI) patients and effect on outcome. Abstracts of the 25th Annual Meeting of ESHRE, Amsterdam, The Netherlands, 28 June–1 July 2009.
36. Novella-Maestre E, Carda C, Noguera I, Ruiz-Saurí A, García-Velasco JA, Simón C, Pellicer A. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1025–1035.
37. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29–38.
38. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39–46.
39. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:104–108.

Реферат по статье: Kalampokas T, Creatsas G, Kalampokas E.

Cabergoline as treatment of ovarian hyperstimulation syndrome: a review.

Gynecol Endocrinol. 2013 Feb;29(2):98-100. doi: 10.3109/09513590.2012.730578. Epub 2012 Oct 30.