

# Ефективність і безпечність використання оригінального каберголіну у пацієнтів з високим ризиком розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників у циклах ДРТ

Л.Б. Ніколін, Н.Г. Яцишин, С.М. Кукурудз, Ю.П. Волошкевич

Прикарпатський центр репродукції людини, м. Івано-Франківськ

На базі проведених досліджень з метою пояснення залежності виникнення СГЯ при стимуляції суперовуляції в циклах ДРТ, та тяжкості його ступеня від застосування оригінального каберголіну в дозі 0,5 мг/день, починаючи з наступного дня від пункції фолікулів, впродовж 5-8 днів для запобігання цього стану, підтверджено зниження частоти виникнення СГЯ середнього і важкого ступенів, а при його виникненні пом'якшення гостроти симптомів та скорочення тривалості їх протікання, без впливу на частоту настання вагітності та її подальший перебіг. Проведено аналіз динаміки перебігу СГЯ за клінічними і лабораторними показниками. Так, за тривалістю протікання СГЯ, динамікою наростання і спадання його симптомів, можна відмітити, що у пацієнтів, котрі отримували оригінальний каберголін, важкі форми СГЯ розвивалися рідше, тривалість протікання була меншою, що підтверджується кращою динамікою нормалізації лабораторних показників.

**Ключові слова:** синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ), допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), каберголін, агоністик дофаміну.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) це ятрогенний стан, причиною виникнення якого є нефізіологічна відповідь яєчників на екзогенне введення гонадотропінів з метою стимуляції суперовуляції в циклах лікування безпліддя методом допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Основними проявами СГЯ є значне збільшення яєчників, підвищення судинної проникності з масивним виходом рідини в третій простір, що призводить до гіповолемії, гемоконцентрації, гіпопротеїнемії і електролітного дисбалансу, формування асцити, гідротораксу, олігоурії, тромбоемболічних ускладнень (В. Кулаков та ін. 2005). Тому надзвичайно важливим завданням є прогнозування, проведення ранньої профілактики і адекватного лікування СГЯ.

Практикуючому лікарю перед початком циклу ДРТ необхідно пам'ятати, що критеріями прогнозування виникнення СГЯ є такі фактори ризику: молодий вік пацієнтки, астеничний тип будови тіла, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) або мультифолікулярні яєчники, високий рівень естрадіолу в крові до початку стимуляції, підвищений рівень онкомаркери СА-125, обтяжений алергологічний анамнез, підвищена імунологічна реактивність пацієнтки, а також СГЯ в анамнезі (Корнеєва І.Е. та співавт., 2006).

На етапі підготовки пацієнтки до циклу ДРТ ефективними методами профілактики СГЯ (особливо його тяжких форм) є такі методи: клиноподібна резекція яєчників у пацієнтів з СПКЯ, вибір низькодозованого протоколу суперовуляції з використанням антагоністів гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ). Наступним і особливо важливим у плані попередження виникнення синдрому

СГЯ є ретельний динамічний ультразвуковий і гормональний моніторинг процесу стимуляції овуляції. До методів профілактики СГЯ на етапі стимуляції можна віднести такі: відмова від введення тригерної дози ХГл в даному циклі з подальшою контрацепцією, що є економічно обтяжливим; зменшення «овуляторної» дози ХГл; використання агоністів ГнРГ в якості тригера фінального дозрівання ооцитів в протоколах з антагоністами; використання рекомбінантних ХГл; застосування методу coasting (відтермінування введення екзогенного ХГл до зниження рівня естрадіолу нижче критичного), що дає можливість не зупиняти даний цикл і є економічно обґрунтованим. Доведено, що coasting тривалістю до 3 днів не впливає на рейтинг вагітності (Софронова О.В і співавт., 2006)); рання аспірація фолікулів з одного яєчника або застосування методу IVM (метод раннього забору незрілих яйцеклітин і подальшого їх культивування in vitro), однак дана методика важка технічно і не дуже ефективна в плані результативності ДРТ, перебуває на етапі удосконалення.

До методів профілактики виникнення СГЯ на етапі забору ооцитів можна віднести такі: аспірація максимальної кількості фолікулів і фолікулярних кист у процесі трансвагінальної пункції; внутрішньовенне введення альбуміну або гідроксietилкрохмалю в день пункції. На наступному етапі ДРТ ефективними методами профілактики виникнення СГЯ (особливо тяжких форм) є відмова від переносу нативних ембріонів, їх консервація і ембріотрансфер в наступних циклах, а також не застосування підтримувальної дози ХГл після переносу ембріонів у порожнину матки.

Дані методи профілактики СГЯ ми використовували в клініці Прикарпатського центру репродукції людини. Але після оприлюднення методу профілактики і лікування СГЯ з використанням оригінального каберголіну у 2007 році на конгресі ESHRE (Ліон, Франція) ми вирішили застосувати його у своїй практиці. На нашу думку, всі заходи, що знижують ризик виникнення одного з найбільш грізних ускладнень у ДРТ є виправданими. Даний метод ми використовуємо після трансвагінальної пункції фолікулів (ТВП), тобто тоді, коли інші методи профілактики застосовувати вже пізно, або вони не спрацювали, або проявилась індивідуальна реакція репродуктивної системи жінки на введення гонадотропінів.

Застосування агоністу дофаміну оригінального каберголіну є патогенетично зумовленим, хоча не дивлячись на велику кількість досліджень, патогенез даного стану залишається ще остаточно не з'ясованим.

Очевидно, що організм жінки фізіологічно запрограмований на моноовуляцію і дозрівання, як правило, одного, рідше двох ооцитів. Проводячи стимуляцію суперовуляції в протоколах ДРТ, ми свідомо виходимо за рамки фізіологічних параметрів, досягаючи одночасно дозрівання багатьох фолікулів, тому первинним механізмом СГЯ є

збільшення кількості фолікулярної рідини і пов'язане з цим збільшення рівня естрадіолу, прогестерону, гістаміну, простагландинів, цитокинів та інших біологічно активних речовин, в тому числі судинного ендотеліального фактора росту, а також посилення неангіогенезу, особливо в яєчнику. Основною патогенетичною ланкою СГЯ є синдром надмірної судинної проникності з наступним масивним виходом рідини до позасудинного простору, у формуванні якого беруть участь наведені вище фактори.

Ендотеліальний фактор судинного росту (VEGF) є основним фактором, що відповідає за збільшення судинної проникності (Rizk et al., 1997; Busso et al., 2009). У дослідженнях було доведено пряму кореляцію між синтезом в тканинах яєчника фактора VEGF і судинною проникністю, а також те, що збільшення експресії рецептора-2 VEGF (VEGFR-2) співпадає в часі з максимальною судинною проникністю. Також встановлено, що судинна проникність збільшується в результаті введення ХГл (Gomez et al., 2002, 2003, 2006).

Оригінальний каберголін, будучи агоністом дофаміну, завдяки своїй можливості зв'язуватися з рецепторами D2 блокує рецептори судинного ендотеліального фактора росту (зокрема, VEGFR-2) і цим перешкоджає зв'язуванню VEGF зі своїми рецепторами, що запобігає зниженню судинної проникності і ангіогенезу, характерних для СГЯ ( Alvarez et al., 2007).

**Метою** нашого дослідження є вивчення ефективності і безпечності використання оригінального каберголіну у пацієнтів з високим ризиком розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників в циклах ДРТ.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дане дослідження ми проводили в клініці Прикарпатського центру репродукції людини протягом 2009–2010 років. За цей час методами IVF/ICSI було проліковано 1320 пацієнтів. До групи ризику щодо виникнення середньої/важкої форм СГЯ було віднесено 150 пацієнтів.

До I групи спостереження входили 53 пацієнтки, у яких на момент пункції фолікулів прогнозували високий ступінь ризику виникнення СГЯ. Прогностичними факторами слугували: рівень естрадіолу E2 на день введення триггерної дози ХГл (вище 2500 нг/мл), кількість фолікулів розміром більше 12 мм була більше 20 в кожному яєчнику, кількість отриманих яйцеклітин – понад 20. Особливо ризик підвищувався, коли ці фактори поєднувалися з малою масою тіла жінки або віком до 30 років. Усім пацієнткам була проведена індукція суперовуляції середньодозованими протоколами з використанням рекомбінантних гонадотропінів по 150–225 ОД на день. Тригер овуляції проводився 10 000 ОД ХГл або 250 мг рекомбінантного ХГл, без застосування coasting. Цим пацієнткам ми призначали оригінальний каберголін у дозі 0,5 мг на день, починаючи з наступного після пункції фолікулів дня, протягом 5–8 днів.

До II групи порівняння ввійшли 26 пацієнок, порівнювані за показниками кількості фолікулів в яєчниках, кількістю отриманих яйцеклітин, за протоколом стимуляції, але які з різних причин не отримали лікування оригінальним каберголіном. У день пункції пацієнткам I і II груп внутрішньовенно вводили розчин гексаметилкрохмалу (ГЕК) (Konig K., Bussen S., Sutterlin M., Steck T.).

Підтримку лютеїнової фази пацієнткам обох груп проводили вагінальним прогестероном (Утрожестан) в дозі 300 мг і внутрішньом'язовим введенням 2 мл 2,5% розчину прогестерону.

Перенесення ембріонів проводили на 3–5-й день після трансвагінального парацентезу (ТВП).

У разі виникнення у пацієнтів раннього СГЯ подальше лікування їх проводили за прийнятою в нашій клініці схе-

мою: інфузійна терапія із застосуванням колоїдів і кристаллоїдів, введення низькомолекулярного гепарину, глюкокортикоїдів, антигістамінних препаратів під контролем показників крові, діурезу та інших показників діяльності органів і систем організму. За наявності вираженого асцити – аспірація рідини шляхом ТВП.

Оцінювання симптомів раннього СГЯ проводили на 3, 5-й і 8-й день після ТВП.

Ступінь важкості перебігу СГЯ оцінювали за класифікацією Голана (1989) з подальшими модифікаціями (Д. Навот, 1992). До ознак СГЯ середнього ступеня відносили збільшення живота і дискомфорт, збільшення яєчників і ультразвукові ознаки асцити. До ознак СГЯ важкого ступеня відносили ознаки СГЯ середнього ступеня і симптоми гідротораксу з утрудненням дихання, зміни об'єму, щільності крові, показників її коагуляційної системи, порушення функції нирок і печінки. Пацієнтки з дуже високим ризиком виникнення СГЯ, зумовленим наявністю понад 30 фолікулів у яєчнику або E2 в сироватці понад 5000 пг/мл не були включені у дослідження у зв'язку з припиненням циклу або попереднім рішенням про криоконсервацію ембріонів і їх перенесення в наступні менструальні цикли. Також до групи спостереження не були включені жінки, яким проводили лікування симптомів СГЯ в інших клініках.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З даних табл. 1 ми бачимо, що досліджувані групи були порівнювані щодо віку, конституційних даних, концентрації сироваткової E2 на день призначення триггерної дози ХГл, числа фолікулів і аспірованих ооцитів.

Ранній СГЯ середнього ступеня важкості розвинувся у 10 пацієнок I і у 9 пацієнок II групи, що становить відповідно 18,8% і 34,6% у групах.

Важкий СГЯ розвинувся у 2 пацієнок I і у 3 пацієнок II групи (відповідно 3,4% і 11,5%).

Лікування пацієнок з середнім/тяжким СГЯ проводили у стаціонарному відділенні за наступними принципами: підтримка об'єму циркулюючої крові, відновлення нормального співвідношення мікроелементів і рН крові, нормалізація обміну простагландинів та інших тканинних регуляторів, покращання тканинної перфузії. В основі фармакотерапії СГЯ середнього і важкого ступеня лежить раціональна інфузійна терапія з використанням кристаллоїдних і колоїдних розчинів. Найбільш ефективним є введення препаратів ГЕК (Корнєєва І.Є. та співавт., 2006). Об'єм і структуру інфузійної терапії підбирали індивідуально на початку лікування залежно від скарг пацієнтки і показників діурезу. Подальшу ефективність і тривалість інфузійної терапії визначали за нормалізацією гемодинамічних показників (АТ, ЧСС, ОЦК), за лабораторними показниками крові (гематокрит, гемоглобін, лейкоцитоз, вміст білка і його фракцій), добовим і погодинним діурезом, а також зменшенням і зникненням ознак асцити.

Таблиця 1

#### Характеристика жінок обох груп дослідження

Показник	I група	II група
Вік жінки	29±3,4	3±3,6
Маса тіла жінки, кг	61,0±6,4	60,6±8,7
ІМТ, кг/м <sup>3</sup>	23,0±2,6	22,7±3,2
Рівень естрадіолу E2, пг/мл	3080±920	2950±1020
Кількість фолікулів в яєчнику	18±5	16±6
Кількість яйцеклітин	24±6,0	23±8,1

Показники крові у пацієнок обох груп протягом лікування

Показники крові	3-й день		5-й день		7-й день	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
Гематокрит, %	39,2±2,4	38,2±2,9	37,3±2,6	41,1±2,3	36,2±2,5	39,2±3,3
Гемоглобін, г/л	129±0,8	131±0,6	127±0,7	133±0,9	124±0,8	130±0,7
Лейкоцити, 10 <sup>6</sup>	11,5±1,4	13,3±1,7	14,8±2,1	18,5±1,8	10,9±2,0	14,2±1,8
Загальний білок, г/л	63,6±2,7	61,9±3,3	59,3±4,2	57,4±3,2	61,7±3,0	59,9±3,8
Наявність асцити	10/18,8%	9/34,6%	4/7,1%	7/26,9%	2/3,7%	4/15,4%
Наявність гідротораксу	1/4,3%	3/11,5%	1/7,5%	3/11,5%	-	1/3,8%

У своєму дослідженні ми моніторували тривалість інфузійної терапії: середня тривалість інфузійної терапії у пацієнок I групи складає 2,2 дня, а у пацієнок II групи – 4,1 дня (табл. 2).

Евакуацію асцитичної рідини проводили шляхом трансвагінального парацентезу під контролем УЗД для запобігання кровотечі від травматизації яєчників і інших органів при напруженому асциті. Одноразово евакуйовували від 800 до 2500 мл асцитичної рідини. За необхідності дану процедуру проводили декілька разів. ТВП з евакуацією асцитичної рідини проводили 7 пацієнткам I групи і 8 пацієнткам II групи. Середня кількість парацентезів на одну пацієнтку становила 1,3 і 2,2 відповідно.

Проведено аналіз динаміки перебігу СГЯ за клінічними і лабораторними показниками. Так, за тривалістю перебігу СГЯ, динамікою наростання і спадання його симптомів, можна відзначити, що у пацієнтів, які отримували оригінальний каберголін, важкі форми СГЯ розвивалися рідше, тривалість перебігу була меншою, що підтверджується кращою динамікою нормалізації лабораторних показників.

52 пацієнткам I групи було проведено перенесення 2 ембріонів (ПЕ) на 3–5-й день після ТВП. 24 пацієнткам II групи було проведено перенесення 2 ембріонів на 3–5-й день, а 3 пацієнткам (1 з I і 2 з II групи) ПЕ був відтермінований. Серед пацієнок I групи у 26 настала вагітність (49,1%), з них у 5 стався ранній мимовільний викидень, у 1 – пізній мимовільний викидень, у 1 – передчасні пологи в терміні 28–29 тиж, у 15 – термінові пологи, 4 вагітності прогресують. У II групі у 14 пацієнок настала вагітність (53,8%), з них у 3 стався ранній мимовільний викидень, у 2 – пізній мимовільний викидень, у 1 – передчасні пологи в терміні 27–29 тиж, у 8 – термінові пологи. Ці дані збігаються з даними багатьох авторів (Калініна О.А., 1995,) в тому, що у пацієнок з СГЯ вагітність діагностується частіше, ніж у пацієнок без СГЯ, але репродуктивні втрати на ранніх термінах вагітності також значні.

### ВИСНОВКИ

На жаль, на даний час не існує абсолютно достовірних критеріїв, враховуючи які можна було б повністю попередити розвиток СГЯ у кожної конкретної пацієнтки. Виходячи з цього, особливого значення набувають профілактичні заходи, сучасна діагностика і адекватна терапія даного синдрому. Застосування оригінального каберголіну знижує частоту виникнення СГЯ середнього і важкого ступенів, а в разі його виникнення поміжкше гостроту симптомів і скорочує тривалість їх перебігу, не впливаючи на частоту настання вагітності і її подальший перебіг.

### Эффективность и безопасность использования оригинального каберголина у пациенток с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников в циклах ВРТ L.B. Nikolin, N.G. Yaztsyshyn, S.M. Kukurudz, Y.P. Voloshkevych

На базе проведенных исследований с целью объяснения зависимости возникновения СГЯ при стимуляции суперовуляции в циклах ВРТ, и тяжести его степени, от применения оригинального каберголина в дозе 0,5 мг/день, начиная со следующего дня от пункции фолликулов, на протяжении 5-8 дней для предотвращения этого состояния, подтверждено снижение частоты возникновения СГЯ средней и тяжелой степени, а при его возникновении смягчения остроты симптомов и сокращения длительности их протекания, без влияния на частоту наступления беременности и ее последующий ход. Проведен анализ динамики хода СГЯ по клиническим и лабораторным показателям. Так, по продолжительности протекания СГЯ, динамике нарастания и спада его симптомов, можно отметить, что у пациенток, которые получали оригинальный каберголин, тяжелые формы СГЯ развивались реже, длительность протекания была меньшей, что подтверждается лучшей динамикой нормализации лабораторных показателей.

**Ключевые слова:** Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), каберголин, агонист дофамина.

### Efficiency and Safety of Original Cabergoline Use in Patients with the High Risk of the Ovarian Hyperstimulation Syndrome in the Assisted Reproductive Treatment Cycles L.B. Nikolin, N.G. Yaztsyshyn, S.M. Kukurudz, Y.P. Voloshkevych

On the basis of the given research with the aim of explaining the dependence at the OHS superovulation stimulation in the assisted reproductive treatment (ART) cycles and its severity degree due to the original cabergolin application in the dose of 0.5 mg per day, starting with the next day of the follicle puncture for the period of 5 - 8 days in order to prevent a recurrence of this condition, the frequency of OHS occurrence of moderate and severe degree has been proven. At its onset the alleviation of the symptoms and the reduction of the time of duration without influence on the gestation rate and its further development has been examined. The dynamics analysis of OHS has been carried out according to the clinical and laboratory data. Therefore, according to the OHS duration, the dynamics of rising and the reduction of symptoms, it can be noted that the patients, receiving the original cabergolin, had seldom severe forms of OHS, the duration of OHS was shorter. It is shown by better dynamics of laboratory findings normalization.

**Key words:** Ovarian Hyperstimulation Syndrome, assisted reproductive treatment (ART), cabergolin, dopamine agonistic.