

Снижение гемоконцентрации на фоне применения агонистов D₂-допаминовых рецепторов у женщин с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников

С.В.Фетисова, И.Е.Корнеева, Т.Ю.Иванец

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Резюме

Введение. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) развивается в результате повышенной проницаемости сосудов, ассоциированной с гиперсекрецией сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), который активирует рецептор 2-го типа СЭФР в течение первых 48 ч после введения хорионического гонадотропина. Селективный агонист D₂-допаминовых рецепторов – каберголин инактивирует рецептор 2-го типа СЭФР, блокируя дальнейшие функции СЭФР, и предотвращает увеличение сосудистой проницаемости.

Цель. Оценка влияния каберголина на процессы сосудистой проницаемости и гемоконцентрации у женщин с высоким риском развития СГЯ.

Материалы и методы. Изучены показатели клинического анализа крови у 65 пациенток высокого риска развития СГЯ (группа 1), принимавших для профилактики СГЯ каберголин в дозе 0,5 мг/сут с дня трансвагинальной пункции и забора ооцитов до переноса эмбрионов на 5-е сутки культивирования, и у 63 пациенток (группа 2) высокого риска развития осложнения, не принимавших препарат. Контрольную группу составили 40 пациенток программы экстракорпорального оплодотворения без факторов риска развития СГЯ.

Результаты. На 5-е сутки после приема каберголина у женщин подгруппы 1а выявлены более низкие показатели гематокрита и гемоглобина ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентками подгруппы 2а без применения препарата. Назначение препарата позволило снизить абсолютный риск развития СГЯ на 19% (95% доверительный интервал 5–33%) и уменьшить его вероятность развития в 3,6 раза (95% доверительный интервал 1,3–9,3).

Заключение. Превентивный эффект селективного агониста D₂-допаминовых рецепторов – каберголина у женщин группы риска развития СГЯ проявляется уменьшением степени гемоконцентрации как одного из главных патофизиологических звеньев формирования синдрома.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, агонисты D₂-допаминовых рецепторов, каберголин, медикаментозная профилактика СГЯ, снижение вероятности развития СГЯ.

Agonist D₂-dopamine receptors reduces hemoconcentration in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction

S.V.Fetisova, I.E.Korneeva, T.U.Ivaniec

Summary

Background. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) results from increased vascular permeability (VP) caused by ovarian hypersecretion of vascular endothelial growth factor (VEGF), which activates its receptor-2. In animals, the dopamine receptor 2 agonist cabergoline (Cb2) inactivates VEGF receptor-2 and prevents increased VP.

Objective. Our objective was to test whether Cb2 reduces hemoconcentration and prevents OHSS in humans.

Materials and methods. Cb2 0,5 mg/d (n=65) or a placebo (n=63) was administered from the day of oocyte retrieval (Day 0) until the day of embryo transfer (Day 5). Hemoconcentration were identified markers, such as hematocrit, hemoglobin, red blood cell count, platelet count and indicators of the inflammatory response of leukocytes.

Results. Hematocrit ($p < 0,0001$), hemoglobin ($p < 0,0001$) were significantly lower on day 5 after treatment with Cb2 as compared with placebo. The incidence of OHSS was 7 (10,7%) and 19 (30,1%) respectively ($p = 0,0315$). This reduces the risk (ARR) of complications absolute best 19% [CI 5–33%], and decrease the likelihood of ovarian hyperstimulation syndrome (OR) in 3,6 times [CI 1,3–9,3].

Conclusion. Given that Cb2 is a well-established and safe medication, this study provides proof of concept for the use of dopamine agonists in the prevention of OHSS in women undergoing assisted reproduction. The preventive effect of selective dopamine D₂-receptor agonist, cabergoline during the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome manifests a decrease in the degree of hemoconcentration as one of the major pathophysiological stages of the syndrome.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome, D₂-dopamine receptor agonist, cabergoline, drug prevention OHSS, reducing the likelihood of developing OHSS.

Сведения об авторах

Фетисова Светлана Валентиновна – аспирант отд-ния сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова. E-mail: svfetisova@mail.ru

Корнеева Ирина Евгеньевна – д-р.мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова. E-mail: irinakorneeva@inbox.ru

Иванец Татьяна Юрьевна – канд.мед. наук, рук. научно-диагностической лаборатории ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова.

E-mail: t_ivanets09@oparina4.ru

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – состояние, сопровождающееся гиперергической реакцией на введение индукторов овуляции в циклах стимуляции функции яичников. В структуре осложнений программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) данный синдром занимает ведущее место. Легкие формы СГЯ сопровождают около 33% циклов ЭКО и часто описываются как клинически незначимые. Однако нарастание явлений гиперстимуляции может происходить очень быстро и приводить к манифестации клинически значимых степеней тяжести синдрома, требующих оказания специализированной помощи [1]. Частота средней степени тяжести этого осложнения колеблется от 3 до 6%, тяжелой – от 0,1 до 3% [2]. Среди женщин группы высокого риска заболеваемость СГЯ приближается к 20% [3]. В результате развития гемоконцентрации, гиповолемии, диспротеинемии ятрогенный

синдром может осложняться венозными и артериальными тромбозами разной локализации, а также полиорганной недостаточностью, которые могут стать причиной фатальных исходов. Активация синдрома системно-воспалительного ответа (ССВО) на фоне СГЯ приводит к невынашиванию беременности на ее ранних сроках в 17% случаев, а у 30% женщин – к возникновению более поздних акушерских осложнений [4].

На сегодняшний день, несмотря на большое количество превентивных методик, вопрос профилактики и абсолютного предотвращения развития СГЯ остается до конца не решенным. В свете современных обсуждений основных патофизиологических механизмов развития данного синдрома, исследователи отмечают ведущую роль сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в запуске сосудистой проницаемости, манифестирующей в течение первых

48 ч после введения триггера овуляции – хорионического гонадотропина [5].

Поиск профилактических методов СГЯ, основанных на патогенетическом подходе, заставил обратиться клиницистов к агонистам D_2 -допаминовых рецепторов, а именно к каберголину. В 2001 г. впервые было показано, что препарат снижает количество случаев СГЯ [6]. Превентивная способность каберголина обусловлена его влиянием на снижение уровня фосфорилиции рецептора 2-го типа СЭФР при взаимодействии с СЭФР в эндотелии сосудов. Следствием этих процессов является блокада функций СЭФР и последующего запуска каскада внутриклеточных сигналов для повышения сосудистой проницаемости – главного патогизиологического звена реализации СГЯ [7, 8]. При изучении механизма действия каберголина в группах высокого риска развития СГЯ исследователи пытались найти клинико-лабораторное подтверждение его влияния на уменьшение сосудистой проницаемости. В ряде научных работ было отмечено, что этот препарат способен уменьшать степень гемоконцентрации у этого контингента больных [9, 10]. Данное предположение определило цель настоящего исследования – оценку влияния каберголина на клинико-лабораторные показатели сыворотки крови, отражающие выраженность гемоконцентрации у женщин группы высокого риска развития СГЯ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 168 пациенток, выполнявших программу ЭКО. Группу 1 составили 65 пациенток с высоким риском развития СГЯ, принимавших каберголин в дозе 0,5 мг на следующий день после трансвагинальной пункции (ТВП) в течение 5 дней ежедневно до дня переноса эмбрионов (ПЭ) в полость матки; группу 2 – 63 аналогичные пациентки, не использующие препарат. Контрольная группа 3 состояла из 40 женщин без факторов риска ятрогенного осложнения. В ходе исследования первые 2 группы были разделены на подгруппы в зависимости от развития СГЯ: подгруппу 1а (n=58) и подгруппу 2а (n=44) – женщины без развития синдрома; подгруппу 1б (n=7) и подгруппу 2б (n=19) – с манифестацией СГЯ.

Критериями включения в исследование явились: возраст менее 38 лет, регулярный ритм менструаций (21–35 дней), индекс массы тела от 18 до 29, не более 2 безуспешных попыток ЭКО в анамнезе, более 15 ооцитов, полученных при ТВП яичников после завершения гонадотропной стимуляции, информированное согласие на участие в исследовании.

С целью оценки формирования гемоконцентрации, а также для выявления наличия косвенных признаков активации ССВО были изучены следующие параметры клинического анализа крови: гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Измерение указанных показателей проводили на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex 2000i» (Япония) с использованием стандартных программ. Для выполнения определения СОЭ использовался аппарат «Roller 20» ALIFAX (Италия).

Для анализа статистической значимости различий между сравниваемыми группами, изучавшихся качественных признаков использовали непараметрический критерий Пирсона χ^2 (хи-квадрат) и точный критерий Фишера. Для количественных показателей были определены среднее арифметическое значение (M), стандартное среднеквадратичное отклонение (SD) и стандартная ошибка среднего (m). Между независимыми группами количественные показатели оценивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса, при выявлении достоверных различий проводили дальнейшую оценку с применением метода Манна–Уитни. Для множественных сравнений различия считали достоверными с учетом поправки Бонферрони. Для определения различий зависимых показателей до и после назначения препарата применялся ранговый метод Вилкоксона. При изучении влияния каберголина на вероятность развития разных форм СГЯ определяли снижение абсолютного риска, отношение шансов; достоверность этих показателей подтверждали вычислением доверительного интервала



Bionorica®

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н

При цистите, пиелонефрите, МКБ



Пер. уд. П№ 014244/02



Природа. Наука. Здоровье.

- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Уменьшает количество повторных обострений
- Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании



www.bionorica.ru

РЕКЛАМА

(95% ДИ). Расчет проводили с помощью программы «Statistica for Windows» v. 7.0. StatSoft Inc. (США).

Результаты и их обсуждение

Средний возраст женщин не имел межгрупповых отличий и соответствовал 31,1±3,4 года в группе 1; 31,8±3,1 года – в группе 2; 32,3±3,1 года – в группе 3, варьируя от 26 до 36 лет. Пациентки всех групп не отличались по соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу.

Ведущими причинами нарушения репродуктивной функции были тубно-перитонеальный и сочетанные факторы бесплодия, частота которых в группе 1 составила 41,5 и 26,5%, в группе 2 – 36,5 и 25,3% соответственно. У женщин контрольной группы 3 частота тубно-перитонеального бесплодия составила 42,5%, сочетанных форм – 25%.

Стандартный протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном для стимуляции функции яичников был использован у всех женщин, включенных в исследование. Стартовые и курсовые дозы гонадотропинов у пациенток в группе 1 составили 199,5±5,8 МЕ (курсовая 1882,5±59,1), в группе 2 – 210±5,7 МЕ (курсовая 1916,1±54,5), в группе 3 – 250±5,4 (курсовая 2289,5±57,50); $p < 0,0001$ по сравнению с группами риска развития СГЯ. Количество дней гонадотропной стимуляции составило 9,5±1,1 в группе 1; 9,8±1,3 – в группе 2; 10,5±1,3 – в группе 3; среднее количество полученных ооцитов – 14,5±0,5 в группе 1 и 14,7±0,6 в группе 2. В группе 3 количество ооцитов составило в среднем 7,3±0,3, что достоверно отличалось от аналогичных значений в группах 1 и 2 ($p < 0,001$).

Показатели клинического анализа крови подгрупп 1а и 2а без развития СГЯ к окончанию гонадотропной стимуля-

ции статистически значимо не различались между собой, однако демонстрировали ряд отличий от соответствующих значений пациенток контрольной группы 3 (табл. 1).

Так, на день ТВП у всех женщин с риском развития СГЯ отмечено увеличение количества лейкоцитов и уровня СОЭ в 1,4 раза ($p < 0,0001$ по отношению к показателям женщин группы 3), что свидетельствовало о начальных признаках активации ССВО к моменту окончания гонадотропной стимуляции. Остальные оцениваемые показатели имели тенденцию к более высоким значениям, однако не достигли статистически значимой разницы по отношению к пациенткам без риска развития синдрома.

После назначения каберголина у женщин подгруппы 1а показатели клинического анализа крови имели ряд отличительных особенностей по сравнению с аналогичными параметрами пациенток подгруппы 2а (не принимавших препарат). Данные представлены в табл. 2.

Полученные результаты исследования показывают, что ко дню ПЭ (5-м суткам культивирования) и завершению приема каберголина признаки нарастания гемоконцентрации отсутствовали, что подтверждалось достоверно более низкими показателями гематокрита и гемоглобина ($p < 0,0001$) по отношению к параметрам женщин подгруппы 2а. Необходимо отметить, что значения гемоглобина и гематокрита в подгруппе 1а приближались к аналогичным значениям пациенток контрольной группы 3, таким образом демонстрируя способность каберголина поддерживать механизм сосудистой проницаемости на физиологическом уровне. Остальные показатели клинического анализа крови не имели достоверных отличий от значений пациенток подгруппы 2а, не принимавших препарат. В то же время эти женщины имели достоверно более высокие

Таблица 1. Средние показатели (M±SD) клинического анализа крови у пациенток исследуемых групп в день ТВП яичников

Параметры	Подгруппа 1а – без СГЯ с каберголином (n=58)	Подгруппа 2а – без СГЯ и каберголина (n=44)	Группа 3 – без риска СГЯ (n=40)	Тест Манна–Уитни ($p < 0,017$ с использованием поправки Бонферрони)	
	Тест Краскела–Уоллиса			p^{2a-3}	p^{1a-3}
Гемоглобин, г/л	131,1±8,4	131,6±10,4	127,4±10,2	0,0654	0,0613
Гематокрит, %	36,4±2,1	36,6±2,9	35,9±2,1	0,2059	0,2495
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,6±0,3	4,6±0,3	4,4±0,4	0,0119	0,0086
Лейкоциты, $10^9/л$	9,3±2,4	9,4±2,2	6,6±1,7	$p < 0,0001$	
Тромбоциты, $10^9/л$	254,2±58,3	249,7±40,6	227,6±52,8	0,0358	0,0209
СОЭ, мм/ч	11,5±6,0	12,2±6,3	7,6±3,7	$p < 0,0001$	

Таблица 2. Средние показатели (M±SD) клинического анализа крови у пациенток исследуемых групп в день ПЭ в полость матки

Параметры	Подгруппа 1а – без СГЯ с каберголином (n=58)	Подгруппа 2а – без СГЯ и каберголина (n=44)	Группа 3, без риска СГЯ (n=40)	Тест Манна–Уитни ($p < 0,017$ с использованием поправки Бонферрони)		
	Тест Краскела–Уоллиса			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
Гемоглобин, г/л	129,5±6,7	136,2±7,3	130,6±9,1	$p < 0,0001$	0,5158	0,0026
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,65±0,4	4,75±0,35	4,61±0,4	0,5010	0,6277	0,0915
Гематокрит, %	35,7±2,1	38,3±2,5	37,3±2,9	$p < 0,0001$		0,0093
Лейкоциты, $10^9/л$	9,7±2,5	10,1±1,8	8,4±2,4	0,3477	0,0233	0,0051
Тромбоциты, $10^9/л$	259,6±54,8	267,6±50,1	222,9±47,7	0,4089	0,0007	0,0001
СОЭ, мм/ч	11,8±6,4	11,6±6,0	8,6±3,7	0,8709	0,0022	0,0058

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей (M±SD) клинического анализа крови в день проведения ТВП и ПЭ у пациенток подгрупп 1а и 2а

Параметры	Подгруппа 1а (без СГЯ с каберголином) (n=58)		2а подгруппа (без СГЯ и каберголина) (n=44)		Ранговый тест Вилкоксона	
	ТВП	ПЭ	ТВП	ПЭ	$p_{1a}^{ТВП-ПЭ}$	$p_{2a}^{ТВП-ПЭ}$
Гемоглобин, г/л	131,5±8,4	129,5±6,7	131,6±10,4	136,2±7,3	0,2430	0,0081
Гематокрит, %	36,4±2,1	35,7±2,1	36,6±2,9	38,3±2,5	0,0674	0,0015
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,60±0,3	4,65±0,4	4,63±0,35	4,75±0,35	0,4388	0,1462
Лейкоциты, $10^9/л$	9,3±2,4	9,7±2,5	9,3±2,2	10,1±1,8	0,3685	0,0405
Тромбоциты, $10^9/л$	254,2±58,3	259,6±54,8	249,7±40,6	267,6±50,1	0,6388	0,0504
СОЭ, мм/ч	11,5±7,2	11,8±6,4	12,2±6,3	11,6±6,0	0,8071	0,6169

Таблица 4. Сравнительная характеристика средних показателей (M±SD) клинического анализа крови у женщин со средней и тяжелой степенью синдрома и у пациенток без СГЯ в день ПЭ

Параметры	Подгруппа 1a (n=58)	Подгруппа 2a (n=44)	СГЯ средней степени тяжести (n=17)	СГЯ тяжелой степени тяжести (n= 9)	Метод Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (p<0,017)	
					1a СГЯтяж.	2a СГЯтяж.
					1a СГЯср.	2a СГЯср.
Тест Краскела–Уоллиса						
Гемоглобин, г/л	129,5±6,7	136,2±7,3	137,8±7,9	149,3±8,6	p<0,0001	
					0,0001	0,0002
Гематокрит, %	35,7±2,1	38,3±2,5	39,3±2,8	42,6±3,7	p<0,0001	
					0,0001	0,0003
					0,0001	0,1810
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,7±2,5	10,1±1,8	11,8±6,1	16,5±3,3	p<0,0001	
					0,0311	0,0749
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	259,6±54,8	267,6±50,1	273,1±32,4	336,8±23,4	p<0,0001	
					p>0,017	
СОЭ, мм/ч	11,8±6,4	11,6±6,0	11,9±5,7	22,1±3,5	p<0,0001	
					p>0,017	

уровни всех оцениваемых показателей крови по сравнению с такими же параметрами в группе 3, что подтверждало у них сохранение риска развития СГЯ на день ПЭ. Полученные данные показывали способность каберголина уменьшать степень гемоконцентрации, тем самым опосредованно снижать риск манифестации ятрогенного синдрома. Данные внутригруппового сравнения динамики показателей клинического анализа крови от дня ТВП ко дню ПЭ представлены в табл. 3.

Данные табл. 3 демонстрируют разную динамику показателей крови в подгруппе 1a женщин, принимавших каберголин, и подгруппе без медикаментозной профилактики. Так, значения оцениваемых параметров в подгруппе 1a не претерпевали существенной динамики, что могло свидетельствовать о сдерживающем влиянии каберголина не только на процесс гемоконцентрации, но и на активацию ССВО. Показатели женщин подгруппы 2a имели прямо противоположную динамику и характеризовались достоверно более высокими значениями в день ПЭ (p<0,05) относительно исходных параметров. Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о том, что пациентки подгруппы 2a в день ПЭ имели высокую степень риска развития осложнения, лабораторным отражением которого являлось нарастание гемоконцентрации – одного из основных патофизиологических звеньев СГЯ.

Особого внимания заслуживали показатели клинического анализа крови у пациенток с развитием синдрома. Клинические признаки СГЯ были выявлены у 7 (10,1%) из 65 женщин группы 1 – подгруппа 1a и у 19 (30,7%) из 63 пациенток группы 2 – подгруппа 2b (p=0,0315), что свидетельствовало о значимо большем количестве случаев развития заболевания при отсутствии профилактики каберголином. В структуре развившегося СГЯ у 17 женщин отмечены признаки средней степени тяжести, у 9 – тяжелой степени. Сравнительная характеристика показателей клинического анализа крови у женщин с СГЯ и без него представлена в табл. 4.

При изучении данных табл. 4 было выявлено, что степень гемоконцентрации нарастала в зависимости от тяжести развития СГЯ, что подтверждалось увеличением всех оцениваемых показателей крови как при средней, так и при тяжелой формах синдрома. Однако статистически значимые различия всех показателей крови прослежены только лишь у пациенток с тяжелой степенью синдрома (p<0,0001; p=0,0003). У пациенток со средней степенью достоверные отличия выявлены лишь в показателях гемоглобина (p=0,0001; p=0,0002) и гематокрита (p=0,0001) по сравнению с пациентками без развития синдрома. Также обращает на себя внимание, что уровень гематокрита у пациенток без назначения каберголина (подгруппа 2a) приближался к значениям этого показателя у женщин со средней степенью синдрома (p=0,1810). Данная особенность может дополнительно свидетельствовать о высокой степени воз-

можности реализации синдрома у пациенток без проведения медикаментозной профилактики.

Для клинической оценки эффективности профилактики каберголином было выявлено, что снижение абсолютного риска общего количества случаев СГЯ составило 19% (95% ДИ 5–33%) в группе с проведением медикаментозной профилактики и таким образом снизило вероятность возникновения синдрома в 3,6 раза (95% ДИ 1,3–9,3). Необходимо отметить, что преимущественно каберголин оказывал влияние на вероятность развития ранних форм средней степени тяжести, что подтверждено достоверным (p<0,05) снижением абсолютного риска развития ранней формы синдрома, а также синдрома средней степени тяжести на 14% (95% ДИ 3–26%). Однако частота поздней формы СГЯ тяжелой степени снижалась всего на 5% (95% ДИ 5–15%).

Заключение

Основываясь на результатах проведенного исследования, можно полагать, что каберголин-селективный агонист D₂-допаминовых рецепторов эффективен для уменьшения случаев СГЯ в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Его влияние на клеточном уровне в виде блокады функций СЭФР за счет снижения фосфорилирования рецептора 2-го типа СЭФР сопровождается уменьшением процессов гемоконцентрации и активации ССВО на системном уровне. Результаты проведенного исследования подтверждают возможность эффективного назначения каберголина для профилактики ранних и средних форм СГЯ.

Литература

- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The management of ovarian hyperstimulation syndrome. Green-top Guideline 2006; 5.
- Nastri CO, Ferriani RA, Rocha LA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. J Assist Reprod Gene 2010; 27: 121–8.
- Gera PS. Ovarian hyperstimulation syndrome: steps to maximize success and minimize effect for assisted reproductive outcome. Fertil Steril 2010; 94: 173–8.
- Сароян Т.Т. Особенности течения беременности у женщин с тяжелой формой синдрома гиперстимуляции яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
- Soares SR. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod Update 2008; 14 (4): 321–33.
- Papaleo E. Cabergoline influences ovarian stimulation in hyperprolactinaemic patients with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction 2001; 16 (11): 2263–6.
- Gómez R. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. Endocrinology 2006; 147: 5400–11.
- Youssef MA. 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: 459–66.
- Álvarez C. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2931–37.
- Ata B. High dose cabergoline in management of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertility and Sterility 2009; 92 (3): 1168.e1–e4.