

И. В. Монахова, В. М. Здановский, Т. А. Назаренко

Центр лечения бесплодия «ЭКО»
Холодильный пер., 2, стр. 2, Москва, 115191, Россия

E-mail: irina_monakhova@mail.ru

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕПО- И ДЕЙЛИ-ФОРМ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Проведен сравнительный анализ эффективности применения «длинных» протоколов подготовки к суперовуляции в программах ЭКО у 116 пациенток. Использованы две формы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона пролонгированного и ежедневного действия. Показано, что при выборе формы агониста необходимо ориентироваться на исходную оценку овариального резерва: при нормальных ее показателях целесообразно использование депо-формы, при низких – дейли-формы.

Ключевые слова: стимуляция суперовуляции, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, депо- и дейли-формы.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) стали применять в программах ЭКО с 80-х гг. XX в. Целью назначения этих препаратов было предотвращение преждевременного «паразитарного» пика ЛГ в процессе стимуляции суперовуляции, возможность управлять индуцированным циклом [1–5]. Эта цель достигнута, несмотря на достаточно широкую известность альтернативных подходов – применение коротких протоколов и использование препаратов – антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ). «Длинные» протоколы с агонистами ГнРГ продолжают занимать ведущие позиции и использоваться в 50–60 % лечебных циклов [2–4; 6]. Даже хорошо известные недостатки этих протоколов – риск возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), длительное и высокозатратное лечение – не смогли поколебать позиции приверженцев «длинных» протоколов [3].

Известны два варианта применения «длинных» протоколов с аГнРГ: депо – однократное введение в дозе 3,75 мг обычно на 21-й день предшествующего стимуляции менструального цикла, и дейли – ежедневное введение препаратов в дозе 0,05–0,1 мг,

начиная с того же дня до назначения триггера овуляции. Хотя эффективность режимов аГнРГ считается одинаковой, в ряде исследований [4; 7] предпочтение все же отдается дейли-формам, так как при однократном введении препарата происходит более быстрая и выраженная десенситизация гипоталамо-гипофизарной системы, но эта схема требует повышенных общих доз гонадотропинов. Скорее всего, эти выводы основаны на расширении клинических показаний для использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), когда метод не ограничивается лечением бесплодия у молодых здоровых женщин, а применяется для лечения пациенток, имеющих сниженные или, наоборот, высокие параметры овариального резерва.

На это указывают многочисленные модификации схем стимуляции для преодоления «бедного» ответа яичников, например минидозовое и ультраминидозовое назначение аГнРГ и т. п. Достоверность клинической эффективности модифицированных схем вряд ли можно считать подтвержденной [1; 5; 6; 8; 9]. Вместе с тем бесспорное преимущество депо-формы аГнРГ делает необходимым переосмысление такого про-

токола и определение его места в клинической практике.

Цель исследования – оценить эффективность использования «длинных» протоколов в программе ЭКО с использованием депо- и дейли-форм аГнРГ, определить оптимальные условия для применения каждой из этих форм.

Материал и методы

Проведена оценка 116 «длинных» протоколов, используемых для лечения пациенток в программах ЭКО. Больные составили две группы: в 1-ю группу вошли 67 женщин, у которых использовали 71 протокол лечения с введением депо-формы аГнРГ (люкрин, лейпрорелина ацетат в дозе 3,75 мг); во 2-ю – 45 пациенток (45 протоколов), у которых назначали ежедневно дейли-форму (диферелин, трипторелин в дозе 0,1 мг). В ходе исследования оценивали возраст пациентки, длительность менструального цикла, исходное состояние овариального резерва по уровню ФСГ, объему яичников и числу антральных фолликулов в них на 2–3-й дни менструального цикла. Нормальным овариальным резервом считали концентрацию ФСГ в крови до 8 МЕ/мл, объем яичников не менее 5 см³, число антральных фолликулов не менее 5 в каждом яичнике. Сниженный овариальный резерв констатирован при уровне ФСГ от 8 до 12 МЕ/мл, объеме яичников менее 5 см³, числе фолликулов менее 5 в каждом. Высокие показатели овариального резерва, например, при синдроме поликистозных яичников, установлен при уровне ФСГ до 8 МЕ/мл, объеме яичников больше 10 см³, числе фолликулов более 10 в каждом яичнике [1; 3; 5; 6].

Для оценки состояния яичников ультразвуковое исследование влагалищным датчиком мощностью 7 МГц проводили на 2–3-й дни предшествующего лечению менструального цикла, а также на 21-й день того же цикла, в день введения аГнРГ и в процессе стимуляции суперовуляции. На 21-й день менструального цикла определяли наличие желтого тела в яичниках, толщину и структуру эндометрия.

Десенситизацию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы на 2–3-й день лечебного цикла после введения аГнРГ определяли по уровню эстрадиола в плазме

крови и УЗ-исследованию, оценивающему структуру яичников. Определяли уровни эстрадиола и прогестерона в день введения триггера овуляции. В конце исследования сравнивали ежедневную дозу гонадотропинов, суммарную дозу гонадотропинов на курс лечения, число пунктированных (преовуляторных) фолликулов, число и качество полученных ооцитов и эмбрионов, толщину эндометрия в день пункции и день переноса эмбрионов, частоту наступления беременности и возникновения СГЯ, а также число отмененных циклов стимуляции.

Трансвагинальную пункцию проводили под внутривенной анестезией и УЗ-контролем общепринятым способом, перенос эмбрионов осуществляли на 3-й или 5-й день культивирования с помощью катетера «Gynetics» или «Cook», при этом переносили не более 3 эмбрионов.

Все пациентки в письменной форме дали информированное согласие на участие в исследовании и использование их персональных данных.

Статистическую обработку данных исследования проводили стандартными методами с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Исследование включало оценку 116 программ ЭКО у 112 пациенток. В 71 случае (61,2 %) использовали «длинные» протоколы с депо-формой аГнРГ, в 45 (38,8 %) – «длинные» протоколы с дейли-формой аГнРГ. Клиническая характеристика наблюдавшихся пациенток представлена в табл. 1.

Установлено, что пациентки сравниваемых групп были практически идентичны по своим клиническим характеристикам: возрасту, состоянию овариального резерва. В обеих группах оказалось приблизительно равное число больных со сниженным овариальным резервом (7,1 и 6,7 % в 1-й и 2-й группах соответственно) и высокими показателями овариального резерва (7,2 и 6,9 % соответственно).

Десенситизацию гипоталамо-гипофизарной системы оценивали на 3-й день лечебного менструального цикла по уровню эстрадиола, состоянию яичников. У 84 % пациенток 1-й группы зарегистрированы

Таблица 1

Характеристика обследованных пациенток

Показатель	Протоколы групп	
	1-я (n = 71)	2-я (n = 45)
Возраст, лет	30,6 ± 0,4	31,7 ± 0,7
Бесплодие, абс. (%):		
первичное	30 (42,3)	22 (48,9)
вторичное	41 (57,7)	23 (51,1)
Продолжительность бесплодия, лет	5,1 ± 0,5	5,5 ± 0,4
Длительность менструального цикла, дни	30,9 ± 1,0	28,6 ± 0,4
Состояние овариального резерва:		
средний объем яичника, см ³	7,7 ± 0,2	6,8 ± 0,2
число антральных фолликулов в одном яичнике	5,0 ± 0,3	4,7 ± 0,4
ФСГ, МЕ/мл	6,89 ± 0,37	6,81 ± 0,37
ЛГ, МЕ/мл	5,82 ± 0,68	5,16 ± 0,42
Прогестерон на 21-й день цикла, нг/мл	16,89 ± 1,69	15,98 ± 1,94

Таблица 2

Характеристика индуцированного цикла у обследованных больных

Показатель	Группа больных	
	1-я (n = 67)	2-я (n = 43)
Продолжительность стимуляции, дни	12,10 ± 0,17	10,20 ± 0,29
Стартовая доза гонадотропинов, МЕ	206,30 ± 3,97	181,10 ± 6,20
Средняя ежедневная доза гонадотропинов, МЕ	236,25 ± 3,45	228,80 ± 3,05
Курсовая доза гонадотропинов, МЕ	2 835,10 ± 63,40	2 334,40 ± 95,40
Количество фолликулов при ТВП	16,20 ± 1,03	10,30 ± 0,94
Число полученных яйцеклеток	13,80 ± 0,88	9,20 ± 0,92
Толщина эндометрия в день ТВП, мм	10,60 ± 0,23	10,80 ± 0,34
Частота оплодотворения, абс. (%):		
IVF	40 (59,7)	21 (48,8)
IVF + ICSI	27 (40,3)	22 (51,2)

Примечание: ТВП – трансвагинальная пункция фолликулов; IVF – *in vitro* fertilization; ICSI – IntraCytoplasmic Sperm Injection.

адекватные параметры: эстрадиол – 29,1 ± 0,8 нг/мл, яичники нормальной структуры; М-эхо – 2–3 мм. У 3 женщин, имевших поликистозные яичники, персистировали фолликулярные кисты, уровень эстрадиола был выше 100 нг/мл, М-эхо более 4 мм. У двух пациенток со сниженным овариальным резервом персистировало желтое тело. Гонадотропная стимуляция в этих случаях начата с 5–8-го дня менструального цикла. Лишь у 67 % пациенток (n = 30) 2-й группы отме-

чались адекватные параметры десенситизации гипоталамо-гипофизарной системы, обеспечивающие возможность для введения гонадотропинов. У остальных 15 лиц (33 %) в 8 случаях персистировали фолликулярные кисты в яичниках, в 3 – желтое тело и фолликулярные кисты, в 4 случаях – желтое тело. Среди тех, у кого персистировали фолликулярные кисты, трое больных имели поликистозные яичники, а среди пациенток с персистирующими желтым телом и

фолликулярной кистой у двоих регистрировался сниженный овариальный резерв. В этих случаях продолжено введение аГнРГ. Стимуляцию гонадотропинами начинали на 8–10-й день менструального цикла, а общая длительность введения аГнРГ колебалась от 19 до 39 дней.

Следовательно, введение аГнРГ в виде депо-формы приводит к более гарантированной десенситизации гипоталамо-гипофизарной системы и формированию на 3-й день менструального цикла адекватных условий для введения гонадотропинов. Назначение аГнРГ в виде дейли-формы не привело к десенситизации гипоталамо-гипофизарной области на 3-й день цикла у $\frac{1}{3}$ пациенток, в основном у женщин с поликистозными яичниками и высокими показателями овариального резерва. Это привело к необходимости продолжить десенситизацию на 5–16-й день.

Что касается пациенток со сниженным овариальным резервом, то у 6 женщин 1-й группы и 5 лиц 2-й группы отмечалась персистенция желтого тела в яичнике, при этом уровень прогестерона не превышал 2 нг/мл. Полученные данные ставят под сомнение использование стандартных «длинных» протоколов у пациенток со сниженными параметрами овариального резерва. Основные характеристики индуцированного цикла у пациенток сравниваемых групп представлены в табл. 2.

Следует отметить, что окончательному анализу подверглись 67 из 71 циклов у пациенток 1-й группы и 43 из 45 циклов – у женщин 2-й группы, 4 и 2 цикла в соответствующих группах были отменены из-за отсутствия ответа яичников на гонадотропиновую (ГТ) стимуляцию. Обращает внимание тот факт, что число отмененных циклов оказалось в два раза большим среди женщин, использовавших депо-формы препарата. Все пациентки с отмененными циклами имели сниженные параметры овариального резерва, что еще раз подчеркивает нецелесообразность использования депо-формы аГнРГ у этих больных. Но и при ежедневном введении аГнРГ две женщины со сниженным овариальным резервом не ответили на ГТ-стимуляцию, а, как описано ранее, у 15 пациенток к 3-му дню менструального цикла не сформировались адекватные показатели десенситизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Перечисленные факты ставят под сомнение эффективность «классического» назначения в «длинном» протоколе аГнРГ при «бедном» ответе яичников. Сравнение результатов индуцированного цикла показывает, что средняя ежедневная доза вводимого ГТ оказалась практически равной в протоколах с депо- и дейли-формами, число дней стимуляции – меньшим у лиц 2-й группы, а доза препарата на курс лечения оказалась относительно одинаковой (2 835 и 2 335 МЕ в 1-й и 2-й группах соответственно). Отличалось число растущих фолликулов: 18 у пациенток 1-й группы и 12 – у лиц 2-й группы, число преовуляторных и пунктированных фолликулов (16,2 и 10,8 соответственно) и полученных ооцитов было хорошего качества.

Отметим, что пункция фолликулов у пациенток 1-й группы проводилась на 13–15-й день менструального цикла, соответственно перенос эмбрионов – на 16–18-й или 18–20-й день менструального цикла, тогда как во 2-й группе пункцию и перенос эмбрионов проводили в тот же период лишь у 60 % женщин. У 40 % пациенток вследствие продолжающейся после менструации десенситизации пункцию яичников, при соотношении с днями менструального цикла, проводили на 15–18-й день и, следовательно, перенос эмбрионов через 3–5-й дни. Был задан вопрос: имеет ли значение этот факт и как это может отражаться на имплантационных свойствах эндометрия? Считаем, что, по всей видимости, это может являться предметом дальнейших исследований.

Тем не менее в нашем исследовании толщина эндометрия в день пункции и день переноса эмбрионов не отличалась между группами и составила 10,6 и 10,8 мм соответственно. Также не отличались уровни эстрадиола и прогестерона в день введения триггера овуляции. Более того, число забеременевших пациенток оказалось сравнительно близким как в 1-й, так и во 2-й группах, составив 35,8 и 30,2 % на попытку соответственно. Анализ частоты наступления беременности в зависимости от формы введения аГнРГ представлен в табл. 3.

Полученные данные демонстрируют одинаковую частоту наступления беременности у пациенток с нормальными показателями овариального резерва при использовании «длинного» протокола с депо- и дейли-формами аГнРГ. Но приоритетным

Таблица 3

Частота наступления беременности у обследованных пациенток

Показатель	Группа больных	
	1-я (n = 67)	2-я (n = 43)
Наступление клинической беременности, %	35,8	30,2
Число плодных яиц:		
одноплодные	20	13
двойни	3	–
тройни	1	–

в этом случае является депо-форма по следующим причинам: однократная инъекция, гарантированная десенситизация на 2–3-й день менструального цикла и возможность начать ГТ-стимуляцию именно с начала фолликулярной фазы менструального цикла, хронологическое приближение дней пункции фолликулов и переноса эмбрионов к физиологическим срокам овуляции и имплантации.

При этом виде протокола для обеспечения оптимальных параметров индуцированного цикла ежедневная доза вводимого ГТ должна быть достаточно высокой, не менее 225–300 МЕ. При сниженном овариальном резерве применять депо-формы аГнРГ в «длинном» протоколе нецелесообразно. Даже высокие дозы ГТ неспособны обеспечить адекватную стимуляцию яичников, при этом высока частота отмены цикла. Что касается ежедневного введения аГнРГ в режиме «длинного» протокола, то вряд ли можно считать удовлетворительными полученные результаты. Частота наступления беременности составила 12 %, что делает оправданными поиски других режимов назначения аГнРГ при «бедном» ответе яичников. При высоких показателях овариального резерва и поликистозных яичниках назначение депо-форм предпочтительнее по сравнению с ежедневным введением аГнРГ. Однако в этих случаях необходимо точно установить день овуляции и вычислить середину лютеиновой фазы, которая может не совпадать с классическим 21-м днем цикла. Вероятно, для этих пациентов протоколы с антГнРГ могут быть более перспективными. Не исключено, что назначение депо-форм аГнРГ на 2-й день менструального цикла после предварительного применения оральных контрацептивов может быть эффективным

протоколом для пациенток с поликистозными яичниками. Установлено, что частота среднетяжелых случаев СГЯ не отличалась в зависимости от использования аГнРГ в депо или дейли-формах и составила 1,2 и 1,4 % случаев в 1-й и 2-й группах соответственно.

Заключение

Расширение клинических показаний для использования методов вспомогательной репродукции с целью преодоления бесплодия обозначило новый спектр задач для врачей и исследователей, заключающийся в индивидуализации протоколов стимуляции яичников. Основные задачи используемого протокола: получение достаточного числа ооцитов хорошего качества; минимизация осложнений; по возможности сокращение сроков лечения, медикаментозной нагрузки на пациентку; уменьшение числа визитов в клинику и снижение общей стоимости лечения. Эти вопросы по-разному решаются в каждом конкретном случае. Успешное решение этих задач во многом определяется возможностями репродуктивной системы каждой пациентки.

Индивидуальный подход к назначению протокола стимуляции является необходимым для успеха лечения. В этой связи, несмотря на длительное применение и кажущуюся стандартность протоколов с аГнРГ, попытки адаптировать схемы для каждого конкретного случая являются оправданными. Еще не все возможности исчерпаны и не все особенности учтены. Наоборот, создается впечатление, что в рамках клинической практики врачи более широко и творчески подходят к модификации стандартных протоколов стимуляции, а в области анализа

и научного обоснования тех или иных нововведений существуют значительные проблемы. В итоге, проблема рационального подхода к стимуляции яичников в программах ЭКО не является завершенной и требует дальнейших исследований.

Список литературы

1. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова. М., 2000.

2. Кулаков В. И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М., 2005.

3. Назаренко Т. А. Стимуляция функции яичников. М., 2009.

4. Al-Inany H. G., Abou-Setta A. M., Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing Hormone Antagonists For Assisted Conception: a Cochrane Review // *Reprod. Biomed. Online*. 2007. Vol. 14, № 5. P. 640–649.

5. Loutradis D., Drakakis P., Vomvolaki E. Different Ovarian Stimulation Protocols for

Women with Diminished Ovarian Reserve // *J. Ass. Reprod. Genet*. 2007. Vol. 24, № 12. P. 597–611.

6. Reh A., Krey L., Noyes N. Are Gonadotrophin-releasing Hormone Agonists Losing Popularity? Current Trends at a Large Fertility Center // *Fertil. Steril*. 2010. Vol. 93. P. 101–108.

7. Albuquerque L. E., Saconato H., Maciel M. C. Depot Versus Daily Administration of Gonadotrophin Releasing Hormone Agonist Protocols for Pituitary Desensitization in Assisted Reproduction Cycles // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2005. Vol. 25, № 1.

8. Loutradis D., Vomvolaki E., Drakakis P. Poor Responder Protocols for *in vitro* Fertilization: Options and Results // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2008. Vol. 20, № 4. P. 374–378.

9. Surrey E. Management of the Poor Responder: the Role of GnRH Agonists and Antagonists // *J. Ass. Reprod. Genet*. 2007. Vol. 24, № 12. P. 613–619.

Материал поступил в редакцию 16.09.2011

I. V. Monakhova, V. M. Zdanovskij, T. A. Nazarenko

A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DEPO- AND DAILY-FORM AGONISTS GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE IN *IN VITRO* FERTILIZATION PROGRAMS

A comparative analysis of the efficacy of the ovarian stimulation in In Vitro Fertilization protocols in 116 patients was done. We used two forms of Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists: prolonged and daily activities forms. The study showed that the choice of forms of GnRH agonist is necessary to focus on individual assessment of ovarian reserve: at normal ovarian reserve is appropriate Depo Form aGnRg, low ovarian reserve – Daily Form aGnRg.

Keywords: ovarian stimulation, Depo and Daily Form aGnRg.