Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 19

13. Colao A, Di Sarno A, Guerra E et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 67 (3): 426–33.
14. Dekkers OM, Lagro J, Burman P et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (1): 43–51.
15. Diagnosis and Management of Pituitary Disorders. Eds. B.Swearingen, B.M.K.Biller. Humana Press, 2008.
16. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev 2006; 27 (5): 485–534.
17. Imran SA, Ur E, Clarke DB. Managing prolactin-secreting adenomas during pregnancy. Can Fam Physician 2007; 53 (4): 653–8.
18. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (7): 2428–36.
19. Ricci E, Parazzini F, Motta T et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. Reprod Toxicol 2002; 16 (6): 791–3.
20. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. Reprod Toxicol 1996; 10 (4): 333–7.
21. Webster J, Piscitelli G, Polli A et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 904–9.

Современная роль антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в репродукции человека (обзор)

Т.В.Янчук
Центр семейной медицины (гл. врач Т.В.Янчук), Екатеринбург

Введение

Бесплодный брак – это отсутствие беременности у супругов детородного возраста в течение 1 года регулярной половой жизни без применения каких-либо контрацептивных средств. Согласно данным эпидемиологических исследований, частота бесплодия колеблется от 8 до 15%, а в ряде регионов Российской Федерации имеет тенденцию к увеличению. Таким образом, проблема фертильности является одной из актуальных проблем гинекологии и андрологии, а при бесплодии супружеской пары имеется крайне редкое сочетание социального, психического и, практически всегда, физического нездоровья в семье [1]. В России бесплодны 4–4,5 млн супружеских пар. Неудивительно, что проблема диагностики и лечения бесплодия является крайне актуальной в акушерско-гинекологической практике, в медицине в целом и приобретает государственное значение [2]. Бесплодие является источником глубокого психологического стресса у женщин [3].

В руководстве ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар (1997 г.) сказано, что задача врача, занимающегося бесплодием, – не упустить ничего важного и не делать ничего лишнего, что растягивало бы во времени и заводило бы в тупик процесс обследования, требовало бы бóльших материальных затрат, чем нужно. В связи с этим врач в каждом конкретном случае должен использовать наиболее информативные методы обследования, позволяющие в максимально короткий период ответить на вопрос о причине бесплодия. Быстрое, четкое и правильное установление причины нефертильности супружеской пары – главный этап, определяющий дальнейший успех лечения бесплодия [4].

По данным многоцентровых исследований, средняя эффективность использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на один лечебный цикл составляет 20–35%, что сопоставимо с показателями естественной фертильности человека. Следует подчеркнуть, что лечение бесплодия у молодых супругов, впервые обратившихся за помощью, более эффективно и экономично, беременность наступает в среднем в течение 1 года от момента первого обращения. По мере увеличения длительности лечения, а соответственно, длительности бесплодия и возраста больных, эффективность методов лечения снижается. При длительности бесплодия более 10 лет и возрасте супругов старше 40 лет методы ВРТ являются практически единственно реальным способом получения успешного результата. В связи с этим основной принцип лечения бесплодия – раннее выявление причины и последовательное проведение лечебных этапов. При отсутствии положительного эффекта от проводимого традиционными способами лечения не более чем в течение 2 лет (при условии, что это обоснованное лечение, использующее современные методы) целесообразно рекомендовать ВРТ.

Естественно, в каждом конкретном случае вопрос о методе лечения бесплодия решается индивидуально, на основании совокупности параметров, оценивающих состояние репродуктивной функции обоих супругов. Современные высокоэффективные методы лечения бесплодия (гормональные препараты, эндоскопические методы и методы вспомогательной репродукции) являются звеньями одной цепи, конечная цель которой – максимально быстрая реализация фертильности. Эти методы не являются антагонистичными, а наоборот, взаимно дополняют друг друга. Решение, какой из методов оптимален для конкретной супружеской пары, должен принимать врач [5].

Основными научными достижениями, позволившими решить проблему лечения бесплодия, явились:

1) расшифровка механизмов эндокринного контроля менструального цикла женщины;

2) внедрение в клиническую практику эндоскопических методов диагностики и лечения различных форм женского бесплодия;

3) синтез и клиническое применение гормональных препаратов;

4) разработка и внедрение в клиническую практику методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Пациентки, решившиеся на процедуру ЭКО, часто испытывают дополнительную тревогу и беспокойство. Безуспешные циклы и угроза неудачи вызывают у женщин значительный психологический стресс [6].

Несколько авторов подняли вопрос о необходимости улучшения самочувствия и безопасности пациенток, участвующих в программе ЭКО, при сохранении удовлетворительной частоты наступления беременностей поддержали дружественную по отношению к пациенткам методику ВРТ, предполагающую экономически эффективную тактику, которая доступна для применения у максимально широкого диапазона лиц и сведет к минимуму риск и обременительность лечения для пациенток [7].

Одним из путей, посредством которого может быть улучшено восприятие лечения пациентками, является предпочтительное использование антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), чем его агонистов. Хотя антагонисты ГнРГ успешно использовались в клиниках во всем мире у пациенток, хорошо отвечающих на лечение антагонистами, в настоящее время в большинстве случаев антагонисты ГнРГ используются преимущественно у пациенток с неблагоприятным прогнозом (например, у женщин позднего репродуктивного периода) или у тех, у кого предыдущие циклы оказались безрезультатными [8]. Разнообразие протоколов применения антагонистов ГнРГ свидетельствует о

Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 20

том, что протоколы все еще совершенствуются и «идеальный» протокол еще не разработан [9].

История вопроса

Революционное развитие ВРТ идет параллельно с прогрессом фармакологии. При проведении стимуляции суперовуляции все большее предпочтение отдается наиболее эффективным, безопасным и экономичным препаратам и схемам их применения.

В 1971 г. в Сан-Франциско A.Schally и соавт. расшифровали структуру ГнРГ (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-NH2). Эта работа позднее (1977 г.) была отмечена вручением Нобелевской премии в области медицины.

Гипоталамический декапептид ГнРГ играет важную роль в регуляции репродукции у млекопитающих. Он выделяется гипоталамусом в пульсирующем режиме (примерно 1 раз в 60 мин) и стимулирует синтез и выделение лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

На основе химической структуры природного ГнРГ было создано много лекарственных препаратов. В настоящее время выделяют два класса аналогов ГнРГ – агонисты и антагонисты ГнРГ. Агонисты и антагонисты ГнРГ были получены одновременно – в 1972 г., однако внедрение последних в клиническую практику началось значительно позже.

Общее в стероидных и нестероидных аналогах ГнРГ состоит в сходных молекулярной массе, химической структуре, одинаковом пространственном положении, связывании с едиными рецепторами к ГнРГ. Разница же между ними заключается в их растворимости, способности выделять гистамин, длительности воздействия. Пептидные антагонисты оказывают в 1000 раз более продолжительный эффект и более выраженное торможение секреции гонадотропинов.

Характеристика непептидных антагонистов ГнРГ:

- быстрое торможение рецепторов;
- быстрое начало воздействия;
- «чистый» антагонистический эффект;
- быстрое восстановление функции гипофиза после отмены;
- форма выпуска – оральная, депо, назальная.

Характеристика пептидных агонистов ГнРГ:

- медленное начало воздействия;
- короткий период стимуляции;
- торможение секреции гонадотропинов – через 2–3 нед после начала приема;
- длительное восстановление секреции ГнРГ после их отмены;
- наличие периодов «включения» и «выключения» воздействия.

По своей структуре аналоги ГнРГ близки к гонадолиберину, но отличаются более высоким сродством к рецепторам ГнРГ. При связывании с рецепторами ГнРГ в гипофизе агонисты активируют их и, таким образом, повышают секрецию ЛГ и ФСГ, но при повторном назначении или при применении депо-препаратов наступает фаза истощения гонадотрофов гипофиза (десенситизация), связанная с уменьшением числа рецепторов к ГнРГ [9]. Для надежной десенситизации гипофиза требуется длительное (не менее 1 нед), применение агонистов ГнРГ. При использовании агонистов ГнРГ возникает дефицит эндогенного ФСГ (имеющего характерную симптоматику), что требует для достижения адекватной стимуляции применения более высоких доз гонадотропных препаратов

Антагонисты ГнРГ I поколения обладали недостаточно выраженным эффектом, относительно коротким периодом полувыведения, вызывали аллергические реакции и были плохо растворимы. Аллергические реакции (от простого покраснения до анафилактического шока) возникали из-за стимуляции рецепторов тучных клеток и высвобождения гистамина [10]. Только III поколение антагонистов ГнРГ оказалось лишенным этих недостатков. Современные антагонисты ГнРГ имеют превосходные показатели по степени подавления пиковой секреции ЛГ и при этом низкий анафилактогенный потенциал [9].

Механизм действия антагонистов ГнРГ практически противоположен действию агонистов [11]. После введения антагониста ГнРГ непосредственно конкурентно блокируются рецепторы ГнРГ в гипофизе. Активации рецепторов при этом не происходит и количество рецепторов ГнРГ в гипофизе не снижается. В отличие от агонистов ГнРГ антагонист действует немедленно (снижение уровня ЛГ наблюдается уже через несколько часов) и прочно связывается с рецептором ГнРГ, не вызывая его активации. Благодаря удачной химической формуле рецепторсвязывающая активность ганиреликса (Оргалутран®, «Шеринг-Плау», часть MSD) превосходит активность природного ГнРГ в 9 раз при минимальной из всех антагонистов ГнРГ способности связываться с рецепторами гистамина.

Подавление гипофиза становится более контролируемым. Степень подавления секреции гонадотропинов напрямую зависит от дозы антагониста ГнРГ [12]. Назначение антагонистов ГнРГ во время стимуляции суперовуляции требуется на то непродолжительное время, когда фолликулы вступили в завершающую фазу роста и существует риск преждевременного выброса ЛГ (обычно с 6-го дня стимуляции).

В настоящее время в США и европейских странах зарегистрированы два антагониста ГнРГ – ганиреликс и цетрореликс. В 2002 г. препарат ганиреликса ацетата зарегистрирован в России под названием Оргалутран®.

Ганиреликс – антагонист ГнРГ. Синтетический декапептид с высокой антагонистической активностью по отношению к природному ГнРГ. Ганиреликса ацетат является производным природного ГнРГ с замещениями аминокислот в позициях 1, 2, 3, 6, 8 и 10. Растворим в воде. Активные ингредиенты Оргалутрана®: каждые 0,5 мл раствора содержат ганиреликса ацетат в количестве 0,25 мг. Химическое название: N-ацетил-3-(2-нафтил)-D-аланил-п-хлор-D-фенилаланил-3-(3-пиридинил)-D-аланил-L-серил-L-тирозил-N6-[(этиламино)(этилимино)метил]-D-лизил-L-лейцил-N6-[(этиламино)(этилимино)метил]-L-лизил-L-пролил-D-аланинамид (в виде диацетата). Брутто-формула $C_{80}H_{113}ClN_{18}O_{13}$.

Ганиреликс связывается с рецепторами мембран клеток гипофиза и оказывает конкурентное влияние на связывание эндогенного ГнРГ с этими рецепторами. Благодаря такому механизму действия, ганиреликс контролирует секрецию гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и вызывает дозозависимое торможение секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. В условиях отсутствия предварительной стимуляции начало угнетения секреторной функции гипофиза наступает фактически сразу после введения препарата и поддерживается благодаря продолжению такого лечения.

При многократном введении 0,25 мг ганиреликса женщинам-добровольцам концентрация ЛГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови снижалась примерно на 74, 32 и 25% в течение 4, 8 и 16 ч после инъекции соответственно. Уровень гормонов в сыворотке крови возвращался к исходным значениям в течение 2 дней после последней инъекции. Период полужизни ганиреликса составляет около 13 ч. На протяжении ежедневного курса применения ганиреликса его концентрация в крови сохраняется достаточной для подавления гонадотропной активности гипофиза и предупреждения преждевременного выброса ЛГ, поэтому после многократного введения концентрация ганиреликса в крови сохраняется в эффективных пределах в течение 2–3 дней. Таким образом, фармакокинетику препарата характеризуют быстрое начало действия (в течение нескольких часов), связанное с высокой биодоступностью и прямым блокирующим действием на рецепторы гонадотрофов; быстрое восстановление уровня гонадотропинов после прекращения инъекций, связанное с быстрым выведением ганиреликса из организма и немедленной обратимостью его действия на рецепторы, что крайне важно при планировании дальнейшего лечения в случае неудачного протокола, не закончившегося наступлением беременности.

Средняя продолжительность применения ганиреликса в дозе 0,25 мг/сут в процедуре стимуляции супер-

Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 21

овуляции составляет 5 дней. При применении ганиреликса в дозе 0,25 мг/сут частота преждевременного повышения уровня ЛГ (более 10 МЕ/л) с сопутствующим увеличением концентрации прогестерона (более 1 нг/мл) составляет 1,2%, что сопоставимо с аналогичным показателем для агонистов ГнРГ. Иногда, еще до начала терапии ганиреликсом, к 6-му дню стимуляции яичников гонадотропными препаратами у женщин с выраженной реакцией яичников наблюдалось повышение уровня ЛГ, но в дальнейшем этот факт существенно не влиял на клинические результаты. Секреция ЛГ у этих пациенток быстро подавлялась сразу же после первого введения ганиреликса.

Обременительность лечения

Два фактора определяют обременительность лечения при проведении программы ЭКО – продолжительность лечения и связанные с лечением побочные эффекты.

Уже более 20 лет агонисты ГнРГ используются для предупреждения пика ЛГ в середине цикла, обусловленного развитием множественных фолликулов. В соответствии с длинным протоколом лечение агонистами ГнРГ начинают в середине лютеиновой фазы предыдущего цикла или в первый день цикла стимуляции. Назначение агонистов ГнРГ приводит к начальному повышению секреции гонадотропинов с последующими down-регуляцией и уменьшением секреции гонадотропинов, что в свою очередь приводит к подавлению конверсии андрогенов в эстрогены. Десенсибилизация гипофиза обычно достигается приблизительно через 2 нед лечения, после чего можно начинать стимуляцию яичников экзогенными гонадотропинами [13].

Антагонисты ГнРГ подавляют преждевременное повышение уровня ЛГ во время протокола стимуляции яичников [14]. В отличие от агонистов ГнРГ антагонисты ГнРГ вызывают немедленное и быстрое угнетение продукции гонадотропинов. Следовательно, они назначаются только при существовании риска преждевременного повышения уровня ЛГ – обычно между 5-м и 7-м днями стимуляции. Это позволяет избежать начального повышения секреции гонадотропинов и последующей down-регуляции гипофиза, характерных для использования агонистов ГнРГ.

Таким образом, у пациенток, получающих антагонисты ГнРГ, наблюдаются высокие концентрации эндогенного ФСГ, при этом возможна инициация второй волны роста фолликулов. Напротив, при использовании длинного протокола с применением агонистов ГнРГ стимуляцию экзогенными гонадотропинами начинают после down-регуляции гипофиза и последующего подавления функции яичников [15]. В связи с подобными различиями цикл лечения при сопутствующем назначении антагонистов ГнРГ значительно короче, чем при использовании агонистов ГнРГ. Эти различия могут быть важными для клинической практики.

Медицинские аспекты метода ЭКО представляют серьезное неудобство для пациенток, которые с большей долей вероятности отдадут предпочтение более коротким циклам с укороченным применением препарата. Длинный протокол использования агонистов ГнРГ обычно предусматривает приблизительно 3-недельное лечение аналогами ГнРГ на протяжении цикла, тогда как продолжительность использования антагонистов ГнРГ на протяжении каждого цикла составляет лишь несколько дней аналогичного применения [16].

Лечение антагонистами ГнРГ не вызывает начального повышения секреции гонадотропинов, при котором могут формироваться кисты яичников, что является осложнением при лечении агонистами ГнРГ. Образование кист приводит к снижению качества яйцеклеток, частоты оплодотворения, количества получаемых яйцеклеток и качества эмбрионов, повышению вероятности отмены цикла и сопровождается уменьшением частоты имплантации и наступления беременности [17].

Более того, лечение антагонистами ГнРГ не сопряжено с развитием выраженной гипоэстрогенемии, наблюдаемой при сопутствующей терапии агонистами ГнРГ. Выраженное снижение секреции эстрогенов может сопровождаться развитием побочных эффектов, включающих увеличение массы тела, головную боль, приливы, ночную потливость, колебания настроения, болезненность молочных желез, боль в животе, диарею и тошноту. По сравнению с пациентками, которые в протоколе ЭКО получают антагонисты ГнРГ, пациентки, получающие агонисты ГнРГ в длинном протоколе, сообщают о существенно большем физическом дискомфорте на протяжении недели, предшествующей стимуляции яичников [18].

Осложнения

Наиболее серьезным осложнением стимуляции овуляции является тяжелый синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – состояние, потенциально представляющее угрозу для жизни, которое характеризуется увеличением яичников, наличием выпота в плевральной полости, асцитом, олигурией, гемоконцентрацией и развитием тромбоэмболических осложнений. Случаи летального исхода при СГЯ редки, предположительный уровень смертности составляет 1 случай на 400 000–500 000 циклов стимуляции. Тем не менее СГЯ продолжает оставаться причиной серьезного и доставляющего беспокойство пациенткам состояния. Тромбоэмболические осложнения представляют собой важнейшую причину потенциальной смертности у пациенток с СГЯ, обусловленную, в частности, повышением уровня свертываемости крови и венозным застоем в нижних конечностях, при котором развивается тромбоз глубоких вен. В целом, при СГЯ в госпитализации нуждаются приблизительно 1,8% пациенток [19].

Двумя основными методами профилактики СГЯ, применяемыми в настоящее время, являются так называемый «костинг» (метод заключается в отмене введения экзогенных гонадотропинов и хорионического гонадотропина человека – ХГЧ – до снижения уровня эстрадиола в крови ниже критического) и криоконсервация эмбрионов.

Помимо очевидных преимуществ с точки зрения безопасности, разработка протоколов, снижающих риск, может также способствовать переоценке безопасности методов ВРТ у пациенток в целом, а также улучшить восприятие лечения у отдельных пациенток. Согласно данным Кокрановского обзора, использование антагонистов ГнРГ было связано со снижением относительного риска развития тяжелого СГЯ на 39% по сравнению с агонистами (отношение рисков 0,61, 95% доверительный интервал 0,42–0,89; p=0,01) [15]. В другом метаанализе относительный риск госпитализации по поводу СГЯ был снижен на 54% при использовании антагонистов по сравнению с агонистами (отношение шансов 0,46, 95% доверительный интервал 0,26–0,82; p=0,01) [20].

Стресс и прекращение лечения

В литературе часто встречались сообщения о стрессе, который испытывают пациентки в программах ЭКО, особенно при проведении стимуляции овуляции. Уменьшение обременительности лечения может быть достигнуто путем, облегчающим этот стресс: в исследовании с 391 пациенткой при стандартном длинном протоколе ЭКО с агонистами ГнРГ сообщалось о статистически достоверно более выраженной симптоматике депрессии на протяжении недели, предшествующей стимуляции, по сравнению с пациентками группы контроля, которым проводилось ЭКО без down-регуляции [18].

В большинстве исследований по изучению прекращения пациентками дальнейшего лечения с помощью протоколов ЭКО тип применявшегося аналога ГнРГ не уточнялся. Однако частота прекращения лечения в целом была высокой: около 50% пар, принявших участие в программе ЭКО, отказывались от ее продолжения, часто указывая в качестве причины стресс, страх или противоречивое отношение к процедуре ЭКО [21]. В нидерландском исследовании, включавшем

Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 22

202 пациентки, которым были проведены несколько циклов ЭКО в рамках национальной программы медицинского страхования, частота прекращения дальнейших попыток после проведения 3 циклов составила 62%, лишь в 14% случаев дальнейшее лечение было прекращено по совету лечащего врача [22]. Аналогичным образом в исследовании, проведенном в Швеции, 54% бесплодных пар, которым не удалось добиться рождения живого ребенка после первой попытки, решили не приступать к полному бесплатному курсу лечения 3 циклов [23]. Основной указываемой причиной при отказе от дальнейших попыток была психологическая обременительность лечения. Изначально о психологических причинах прекращения дальнейшего лечения также сообщалось в других европейских исследованиях [24].

Результативность протоколов

Протокол должен не только обеспечивать преимущества с позиций снижения обременительности лечения, риска и стресса, но также и обеспечивать успех попыток ЭКО. Понятие «успеха» в контексте ЭКО широко обсуждалось на протяжении последних лет. Разные авторы по-разному определяют успешность процедуры, охватывая риски, связанные с многоплодной беременностью и преждевременными родами, а также благополучие матери и ребенка [25]. Частота наступления беременностей и рождения живых детей оказывает существенное влияние на выбор метода лечения пациенток [26]. По-видимому, не существует клинически значимых различий в отношении частоты рождения живых детей между применением антагонистов и агонистов ГнРГ: в двух метаанализах, сравнивавших два класса аналогов ГнРГ, получены практически идентичные отношения шансов (0,82–0,86) вероятности рождения живого ребенка, хотя различия были статистически достоверными в одном исследовании (Al-Inany и соавт., 2006) и не были достоверны в другом (Kolibianakis и соавт., 2007) [27].

В одном из исследований (Кокрановский обзор) показано, что при расчетах числа случаев клинических беременностей на 1 пациентку беременность чаще наступает в циклах с применением агонистов ГнРГ, а не антагонистов (т.е. в циклах с 21 пациенткой число случаев наступления беременности на 1 больше в циклах с агонистами, чем с антагонистами).

Использование длинного протокола с агонистами ГнРГ связано с большим количеством получаемых яйцеклеток при пункции, чем при использовании антагонистов ГнРГ. Агонисты ГнРГ подавляют продукцию эндогенного ФСГ и стимулируют синхронный рост фолликулов, позволяя получить когорту одинаковых по размеру яйцеклеток. Протоколы применения антагонистов ГнРГ, с другой стороны, позволяют эндогенному ФСГ инициировать рост нескольких лидирующих фолликулов перед введением экзогенного ФСГ. В результате этого когорта фолликулов, получаемых при использовании протоколов с антагонистами ГнРГ, более гетерогенна по размерам фолликулов по сравнению с длинным протоколом использования агонистов ГнРГ. В некоторых исследованиях сравнивали кумулятивную частоту наступления беременности на циклы стимуляции овуляции при использовании агонистов или антагонистов ГнРГ. В итоге исследователи не смогли исключить того, что применение протоколов с использованием антагонистов ГнРГ сопряжено с более низкой кумулятивной частотой наступления беременности по сравнению со стандартным длинным протоколом с применением агонистов ГнРГ [28].

Во многих центрах ЭКО в настоящее время антагонисты ГнРГ не являются препаратами выбора у пациенток с неудачными предшествующими циклами ЭКО или у пациенток более старшего возраста. Тем не менее при сравнении пациенток со сходными демографическими и клиническими характеристиками частота случаев наступления беременности была эквивалентна при применении двух классов аналогов ГнРГ [28].

В более поздних исследованиях с антагонистами ГнРГ сообщалось о более высокой частоте наступления беременности, чем та, что наблюдалась в более ранних исследованиях, которые с современных позиций следует признать неоптимальными. Существующие доказательства свидетельствуют о том, что частота родов живым ребенком в протоколах ЭКО/ИКСИ в первую очередь обусловлена возрастом пациенток, состоянием их здоровья и образом жизни, также имеют значение лабораторные методики и оборудование, а не тип используемого аналога ГнРГ (или гонадотропина) [3].

Протоколы стимуляции

Существует по крайней мере 20 различных протоколов с применением антагонистов ГнРГ (обобщены Kolibianakis и соавт., 2006; Tarlatzis и соавт., 2006), на основании которых может сложиться представление о сложностях использования антагонистов ГнРГ по сравнению с агонистами. Этот ряд протоколов отражает постоянный процесс их совершенствования и улучшения.

Необходимо дальнейшее изучение следующих элементов протокола с использованием антагониста ГнРГ:

- использование специфических процедур мониторинга;
- оптимальная начальная доза ФСГ в разных популяциях пациенток;
- возможность коррекции дозы ФСГ в цикле;
- влияние дня начала применения антагониста ГнРГ;
- критерии введения триггерной дозы ХГЧ;
- способы планирования цикла стимуляции овуляции;
- влияние изменения дня введения триггерной дозы ХГЧ;
- использование агонистов ГнРГ в качестве триггера овуляции.

Характеристика пациенток

Большинство опубликованных данных по применению антагонистов ГнРГ относится к пациенткам с высоким риском развития СГЯ, например к женщинам с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Применение антагонистов ГнРГ (с агонистом ГнРГ, используемым как триггер овуляции) у таких пациенток сопряжено со снижением частоты незначительно или умеренно выраженного СГЯ по сравнению с длинным протоколом применения агонистов [29]. Аналогичным образом в метаанализе ограниченного количества данных, доступных по пациенткам с СПКЯ, сопутствующее лечение антагонистами ГнРГ было сопряжено с более короткой продолжительностью стимуляции по сравнению с агонистами ГнРГ (стандартизованная разница 0,86, 95% доверительный интервал от -1,14 до -0,59; p=0,01) [30]. Тем не менее антагонисты ГнРГ были разработаны для пациенток со стандартным протоколом ЭКО, и протокол предложен как отправной пункт для клиник, решающих использовать антагонисты ГнРГ у таких пациенток (т.е. моложе 35 лет, с 5–9 антральными фолликулами, без диагноза СПКЯ, с отсутствием «бедного» ответа на стимуляцию и эндометриоза в анамнезе).

Предварительные исследования

В протоколе предварительные исследования проводятся на 2-й день цикла. Необходимо также оценить конкретные показатели ультразвуковых исследований (например, определение количества антральных фолликулов и объема яичников), хотя с помощью как количества фолликулов, так и объема яичников можно прогнозировать количество яйцеклеток после пункции [31]. Отдельные клиники оценивают также показатели уровней гормонов на данном этапе. Повышенный уровень прогестерона в крови на 2-й день цикла связан с более низким показателем частоты наступивших и развивающихся беременностей, свидетельствуя о том, что мониторинг уровня прогестерона может позволить выявить потенциально неудачные циклы [32].

Стимуляция гонадотропинами

Стимуляция препаратами ФСГ обычно начинается на 2-й или 3-й день цикла. У пациенток моложе 35 лет предлагаемая начальная доза ФСГ составляет 150 МЕ/сут. По-видимому, существует несколько клинически значимых различий при сравнении

Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 23

разных (низких) доз ФСГ у пациенток с предположительно нормальным ответом на лечение. В одном исследовании изучалось влияние стартовой дозы ФСГ у 120 обычных пациенток, подвергавшихся стимуляции овуляции в протоколе с использованием антагонистов ГнРГ. Большее количество яйцеклеток было получено у пациенток, получавших препарат в дозе 225 МЕ/сут, чем у пациенток, получавших его в дозе 150 МЕ/сут, однако это не сопровождалось различием в частоте наступления беременностей [30].

У некоторых пациенток с СПКЯ отмечена тенденция к «сильному» ответу на лечение и повышению риску отмены цикла по сравнению с пациентками без СПКЯ. Поскольку СПКЯ часто рассматривается как основной фактор риска развития СГЯ, был проведен метаанализ исходов лечения у женщин с СПКЯ, который выявил лишь тенденцию к увеличению риска развития СГЯ после стимуляции овуляции в данной популяции пациенток. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг всех пациенток с СПКЯ для своевременного выявления проявлений СГЯ, поскольку представляется логичным снижать стартовую дозу гонадотропинов у таких пациенток, например, до 100 МЕ/сут [33].

Избыточная масса тела у матери имеет как краткосрочное, так и долгосрочное неблагоприятное влияние на здоровье самой женщины и здоровье ее детей, и при некоторых обстоятельствах проведение программ ЭКО у пациенток с ожирением должно быть отложено, согласно рекомендациям национальных руководств. По имеющимся сведениям, распространенность избыточной массы тела/ожирения (индекс массы тела – ИМТ – более 25 кг/м^2) у пациенток в протоколах ЭКО в европейских странах составляет 22–28%. Распространенная практика повышения дозы гонадотропинов у таких пациенток (вплоть до 250 МЕ/сут) не имеет убедительных оснований, хотя фармакокинетический профиль рекомбинантного ФСГ может меняться у пациенток с избыточной массой тела по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела. По сравнению с нормальным значением ИМТ ожирение было сопряжено со сниженной вероятностью живорождения после процедуры ЭКО, а в некоторых ретроспективных исследованиях – с меньшим числом полученных яйцеклеток, перенесенных эмбрионов и переносов эмбрионов, выполненных после ЭКО [34].

Имеются некоторые доказательства в поддержку повышения стартовой дозы гонадотропинов у пациенток с отсутствием ответа на ранее проводившееся лечение, и нет данных относительно циклов с антагонистами ГнРГ [35]. Несмотря на предыдущее сообщение, свидетельствовавшее о преимуществах лечения, несколько исследований в начале 1990-х годов не выявило клинического преимущества от повышения стартовой дозы до 450 МЕ у пациенток с отмечавшимся ранее «бедным» ответом на лечение [36]. Представляется вероятным, что у этих пациенток сниженный овариальный резерв приводил к неудовлетворительному результату, который не был связан с влиянием дозы гонадотропинов. Кроме того, частота наступления беременностей в данной популяции пациенток, по-видимому, обратно пропорциональна суммарной дозе гонадотропинов в цикле [35]. Таким образом, назначение гонадотропинов имеет много общего с протоколами применения антагонистов и агонистов ГнРГ.

Начало назначения антагониста

Начало применения на 6-й день введения ФСГ было сопряжено с достоверно более высокой частотой случаев повышения и значительного повышения уровня ЛГ, чем при использовании длинного протокола с агонистами ГнРГ [37]. С другой стороны, по данным крупного рандомизированного контролируемого исследования, при сравнении антагонистов ГнРГ с агонистами имеются указания на то, что раннее повышение уровня ЛГ до начала лечения антагонистами ГнРГ не уменьшает вероятности переноса эмбрионов или частоты наступления беременности [38]. Пока не сделаны более конкретные выводы, рекомендуется начинать применение антагонистов ГнРГ на 5-й или 6-й день введения ФСГ. Также имеются рекомендации о назначении антагониста ГнРГ при достижении фолликулов диаметром 13–14 мм (так называемая «гибкая схема»). Крайне важным моментом является то, что временно́й промежуток между инъекциями антагониста ГнРГ не должен превышать 30 ч.

Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 24

Мониторинг

После назначения антагонистов ГнРГ пациентка должна находиться под наблюдением согласно обычной клинической практике (трансвагинальное ультразвуковое исследование яичников и эндометрия, а также мониторинг уровня гормонов в крови). Теоретически подбор дозы ФСГ в соответствии с размером фолликула (например, с увеличением дозы на 75–100 МЕ) должен допускать бóльшую гибкость в выборе времени конкретных этапов протокола. Нет клинического преимущества от повышения дозы ФСГ на 75 МЕ в день начала введения агонистов ГнРГ [39].

Триггер овуляции

Момент введения триггера овуляции определяется размером и количеством фолликулов. Этот критерий (наличие как минимум трех фолликулов диаметром 15–19 мм) представляет «наилучшую оценку», основанную на клиническом опыте, и включает критерий «трех фолликулов диаметром более 17 мм».

Если антагонист ГнРГ обычно назначается пациентке утром, то применение антагониста ГнРГ также должно быть проведено и в день введения триггера овуляции. Если антагонист ГнРГ применяется вечером, временнóй промежуток между последней инъекцией антагониста ГнРГ и назначением ХГЧ не должен превышать 30 ч.

В протоколе ХГЧ в дозе 5000–10 000 МЕ является триггером овуляции. В крупномасштабных, многоцентровых исследованиях в протоколах с антагонистами ГнРГ использовался ХГЧ в дозе 10 000 МЕ, однако доза 5000 МЕ, по-видимому, в равной степени эффективна в циклах с использованием агонистов ГнРГ и у пациенток с СПКЯ, получающих антагонист ГнРГ [40]. Протоколы с использованием антагонистов ГнРГ допускают применение однократных болюсных введений агониста ГнРГ, что может уменьшить риск развития СГЯ, особенно у пациенток с СПКЯ или мультифолликулярными яичниками и у других пациенток с «сильным» эффектом лечения. В рандомизированных исследованиях сообщалось о снижении частоты наступления беременности при использовании этого подхода, а в недавнем метаанализе он ассоциировался с сопоставимым количеством полученных ооцитов, но с более низкой частотой наступивших и развивающихся беременностей по сравнению с применением ХГЧ. Эти исходы могут быть обусловлены недостаточностью лютеиновой фазы, с действием ХГЧ как лютеотропного средства, поддерживающего желтое тело после введения болюсной дозы [41].

Пункция яичников и забор ооцитов

Пункция яичников должна происходить через 36 ч после введения триггера овуляции. Критерии оценки качества яйцеклеток и проведение последующих процедур такие же, как и в стандартных протоколах.

Лютеиновая поддержка

Интерес к особенностям лютеиновой фазы после применения антагонистов связан в первую очередь с отсутствием десенситизации гипофиза и быстрым восстановлением продукции ЛГ после отмены антагонистов. В то же время уровень прогестерона после антагонистов ниже при отсутствии поддержки лютеиновой фазы препаратами ХГЧ, чем при применении ХГЧ, а также нередко встречаются случаи аномально короткой лютеиновой фазы. Необходимость поддержки лютеиновой фазы в протоколах антагонистами остается, но, возможно, она должна быть не столь агрессивной и продолжительной, как при длинных протоколах с агонистами.

Для проведения поддержки лютеиновой фазы рекомендуется использовать прогестерон. Никакие другие препараты не продемонстрировали убедительного преимущества в отношении частоты наступления беременностей, а применение ХГЧ сопряжено с повышенным риском развития СГЯ. В Кокрановском обзоре приведены некоторые доказательства преимуществ, связанных с внутримышечным введением прогестерона, по сравнению с влагалищным путем введения препарата. Оптимальная доза прогестерона не установлена, однако при интравагинальном введении препарата наиболее часто используется доза 600 мг/сут [42].

Время начала поддержки лютеиновой фазы существенно варьирует в разных клиниках. Отмечается сопоставимая частота наступления беременности при начале поддержки лютеиновой фазы в день введения овуляторной дозы ХГЧ, пункции яичников или переносе эмбриона. Тем не менее начало поддержки лютеиновой фазы до пункции яичников после стимуляции овуляции агонистами ГнРГ, по-видимому, сопряжено с более низкой частотой наступления беременности по сравнению с ее началом после пункции яичников. Кроме того, после проведения циклов с агонистами ГнРГ отсрочка начала поддержки лютеиновой фазы до 6 дней после получения яйцеклеток сопряжена со снижением частоты наступления беременности по сравнению с началом поддержки через 3 дня после пункции [43].

Планирование протокола с антагонистами ГнРГ

При применении протоколов с использованием антагонистов ГнРГ могут возникать ранее неизвестные сложности относительно составления графика для пациенток и управления циклом ЭКО. Для многих центров ЭКО привычной практикой стал жесткий контроль соблюдения схемы цикла с длинным протоколом использования агонистов ГнРГ, в котором начало введения ФСГ может быть привязано к началу недели для предоставления возможности забора яйцеклетки и переноса эмбрионов в последующие дни недели. С другой стороны, циклы с антагонистами ГнРГ могут потребовать от клиники большей гибкости, включая изменения режима работы (в том числе и работу по выходным дням) и изменения графика мониторинга.

Использование оральных контрацептивов перед началом стимуляции суперовуляции позволяет точно планировать начало цикла ЭКО, избежать необходимости работы в выходные дни, а также синхронизировать фолликулогенез. В последних работах оптимальным признается 5-дневный перерыв между последним приемом оральных контрацептивов и началом стимуляции. Однако в последнее время обсуждается вопрос об отсутствии необходимости в применении гормональных контрацептивов перед началом лечебного протокола, поскольку в ряде исследований была показана более низкая частота наступления беременностей по сравнению с протоколами, где не применялись контрацептивы до начала стимуляции суперовуляции, кроме того, увеличивалась длительность стимуляции и количество рекомбинантного ФСГ, использованного в цикле [44].

Заключение

1. Протокол с антагонистом ГнРГ предназначен для использования у пациенток с предположительно нормальным ответом на лечение. У некоторых пациенток (например, у тех, у которых предыдущее лечение оказалось неэффективным, или у пациенток с эндометриозом) могут потребоваться более тщательный мониторинг и коррекция протокола.

2. Клиники могут адаптировать протокол для его соответствия к существующей рабочей практике и индивидуально у конкретной пациентки. Дальнейшее усовершенствование протоколов с использованием антагонистов ГнРГ может привести к повышению частоты наступления беременности.

3. Дальнейшие клинические исследования антагонистов ГнРГ должны включать тщательную оценку влияния лечения на качество жизни как при удачных, так и при неудачных циклах. Такие исследования должны определить баланс между влиянием лечения на качество жизни и финансовыми затратами на его проведение, а также издержками ресурсов системы здравоохранения.

4. Протокол стимуляции овуляции с антагонистами ГнРГ позволяет обеспечить уровень частоты родов живым плодом (в расчете на перенесенный эмбрион), сопоставимый с уровнем, достигаемым при использовании стандартного длинного протокола с

Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 25

агонистами ГнРГ, и обладает преимуществами в плане переносимости и безопасности.

5. Протоколы с использованием антагонистов ГнРГ могут быть внедрены с целью улучшения восприятия эффективного лечения пациентками для поддержания высокой общей частоты наступления беременности.

Литература

1. Шарапова О.В. Письмо МЗ РФ 11 апреля 2003 г. №2510/3797-03-32.
2. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Чечурова Т.Н. Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение. М., 2004.
3. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD001750.
4. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. М.: МЕДпресс, 1997.
5. Кулаков В.И., Корнеева И.Е. Диагностика и лечение женского бесплодия. В кн.: Практическая гинекология. Под ред. В.И.Кулакова. М., 2002.
6. Verhaak CM, Smeenk JM, van Minnen A et al. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles. Hum Reprod 2005; 20: 2253–60.
7. Fauser BC, Devroey P. Why is the clinical acceptance of gonadotropinreleasing hormone antagonist cotreatment during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization so slow? Fertil Steril 2005; 83: 1607–11.
8. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. Hum Reprod 2005; 20: 2373–5.
9. River J, Jiang JC, Labrichi SL et al. Dose relationship between GnRH antagonists and pituitary suppression – GnRH analogues and Reproductive Medicine. Eds. R.G.Edwards, H.Beard, J.P.W.Vermeiden. Hum Reprod 1996; 11 (Suppl. 3): 133–47.
10. Rabinovici J, Rothman P, Monroe SE et al. Endocrine effects and pharmacokinetic characteristics of a potent new gonadotropin-releasing hormone antagonist (ganirelix) with minimal histamine-releasing properties: studies in postmenopausal women. JCEM 1992; 75: 1220–5.
11. Hsueh AJ, Jones PB. Extrapituitary actions of gonadotropin releasing hormone. Endocrinol Rev 1981; 2: 437–61.
12. The ganirelix dose-finding study group. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the GnRH antagonist ganirelix (Org 37642) to prevent premature LH surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation with recombinant FSH (Puregon). Hum Reprod 1998; 13: 3023–31.
13. Marcus HJ, Marcus DM, Marcus SF. How do infertile couples choose their IVF centers? An internet-based survey. Fertil Steril 2005; 83: 779–81.
14. Lamballk CB, Leader A, Olivennes F et al. Treatment with the GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Hum Reprod 2006; 21: 632–9.
15. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a cochrane review. Reprod Biomed Online 2007; 14: 640–9.
16. Fluker M, Grifo J, Leader A et al. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 2001; 75: 38–45.
17. Qublan HS, Amarin Z, Tahat YA et al. Ovarian cyst formation following GnRH agonist administration in IVF cycles: incidence and impact. Hum Reprod 2006; 21: 640–4.
18. de Klerk C, Heijnen EM, Macklon NS et al. The psychological impact of mild ovarian stimulation combined with single embryo transfer compared with conventional IVF. Hum Reprod 2006; 21: 721–7.
19. Mocanu E, Redmond ML, Hennelly B et al. Odds of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) – time for reassessment. Hum Fertil (Camb) 2007; 10: 175–81.
20. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. Hum Reprod 2005b; 20: 2887–92.
21. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2007; 21: 293–308.
22. Land JA, Courtar DA, Evers JL. Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates. Fertil Steril 1997; 68: 278–81.
23. Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. Fertil Steril 2004; 81: 258–61.
24. Schroder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. Reprod Biomed Online 2004; 8: 600–6.
25. Griesinger G, Dafopoulos K, Schultze-Mosgau A et al. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Is BESST (birth emphasizing a successful singleton at term) truly the best? Hum Reprod 2004; 19: 1239–41.
26. Twisk M, van der Veen F, Repping S et al. Preferences of subfertile women regarding elective single embryo transfer: additional in vitro fertilization cycles are acceptable, lower pregnancy rates are not. Fertil Steril 2007; 88: 1006–9.
27. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G et al. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2007a; 13: 445–52.
28. Huirne JA, Homburg R, Lamballk CB. Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? Hum Reprod 2007; 22: 2805–13.
29. Engmann L, Diluigi A, Schmidt D et al. 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.
30. Wikland M, Bergh C, Borg K et al. A prospective, randomized comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetrorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod 2001; 16: 1676–81.
31. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. Hum Reprod 2003b; 18: 781–7.
32. Kolibianakis EM, Zikopoulos K, Smitz J et al. Elevated progesterone at initiation of stimulation is associated with a lower ongoing pregnancy rate after IVF using GnRH antagonists. Hum Reprod 2004b; 19: 1525–9.
33. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. Hum Reprod Update 2003; 9: 275–89.
34. Wittemer C, Obl J, Bailly M et al. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? J Assist Reprod Genet 2000; 17: 547–52.
35. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S et al. Management of poor responders in IVF. Reprod Biomed Online 2005; 10: 235–46.
36. van Hooff MH, Alberda AT, Huisman GJ et al. Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. Hum Reprod 1993; 8: 369–73.
37. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC et al. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2006; 12: 651–71.
38. European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod 2001; 16: 644–51.
39. Propst AM, Bates GW, Robinson RD et al. A randomized controlled trial of increasing recombinant follicle-stimulating hormone after initiating a gonadotropin-releasing hormone antagonist for in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2006; 86: 58–63.
40. Wikland M, Borg J, Forsberg AS et al. Human chorionic gonadotrophin self-administered by the subcutaneous route to induce oocyte maturation in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. Hum Reprod 1995; 10: 1667–70.
41. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3.
42. Williams SC, Oebninger S, Gibbons WE et al. Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study. Fertil Steril 2001; 76: 1140–3.
43. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4186–92.
44. Griesinger G, Venetis ChA, Marx T et al. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2008, 90 (4): 1055–63.

*