

УДК 618.177-089.888.1-085.256.51(048.8)
DOI 10.11603/1681-2786.2018.4.10036

М. С. ХМІЛЬ^{1,2}, С. В. ХМІЛЬ^{1,2}, Н. Я. ЧУДІЙОВИЧ³, А. С. ХМІЛЬ-ДОСВАЛЬД¹

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТОКОЛІВ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ АГОНІСТІВ ТА АНТАГОНІСТІВ ГОНАДОТРОПІН-РИЛІЗИНГ-ГОРМОНІВ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна

²Медичний центр «Клініка професора С. Хміля», м. Тернопіль, Україна

³Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина», м. Тернопіль, Україна

Мета: провести аналіз сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури відносно протоколів стимуляції овуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Оцінити їх ефективність та безпечність. Порівняти переваги та недоліки кожного із них.

Матеріали і методи. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи. Під час виконання дослідження було проведено огляд та проаналізовано 23 джерела сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури щодо вибору оптимального протоколу контрольованої стимуляції овуляції в циклах екстракорпорального запліднення.

Результати. Контрольована оваріальна стимуляція є першим та одним із найважливіших етапів екстракорпорального запліднення. Тактика вибору оптимального протоколу контрольованої стимуляції овуляції має бути строго індивідуальною. На сьогодні існує безліч видів протоколів стимуляції суперовуляції у пацієнтів, які проходять лікування безпліддя в програмах екстракорпорального запліднення. Кожен із цих протоколів має свої переваги та недоліки, проте найчастіше використовуваними в клінічній практиці є протоколи стимуляції суперовуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів (ГнРГ). Хоча питання відносно механізму дії агоністів та антагоністів ГнРГ добре відомий, але досі немає чіткої відповіді про те, який аналог дає кращі результати в клінічній практиці.

Висновки. Протоколи з використанням антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону є значно безпечнішими, оскільки їх використання суттєво знижує частоту виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників за рахунок можливості маневрування при виборі тригера. Є комфортнішими для пацієнтів за рахунок коротшої тривалості та нижчої вартості стимуляції овуляції. Є ефективними у жінок із поганою (бідною) відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників та наявністю синдрому полікістозних яєчників. Натомість при використанні довгих протоколів з агоністами ГнРГ спостерігали вищу частоту настання вагітності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: безпліддя; допоміжні репродуктивні технології; екстракорпоральне запліднення; інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда; контрольована оваріальна стимуляція; агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону; антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону; тригер овуляції; погана (бідна) відповідь; синдром полікістозних яєчників.

На сьогодні безпліддя в Україні залишається вельми актуальною медичною та соціальною проблемою [3]. Все більша кількість подружніх пар вдається до використання можливостей допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) при лікуванні безпліддя. Методи допоміжних репродуктивних технологій є найефективнішими у лікуванні всіх форм жіночого та чоловічого безпліддя [2]. Згідно з даними дослідників, у світі народилось близько 8 млн дітей за допомогою використання ДРТ, причому ця кількість має тенденцію до збільшення. Методи допоміжних репродуктивних технологій стрімко розвиваються та вдосконалюються [1, 3].

Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) можна проводити як у природному циклі, так із використанням контрольованої індукції овуляції.

Ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій значно вища у стимульованих циклах [12, 18].

Мета: провести аналіз сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури відносно протоколів стимуляції овуляції з використанням агоністів та антагоністів ГнРГ у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Оцінити їх ефективність та безпечність. Порівняти переваги та недоліки кожного із них.

Матеріали і методи. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи. Під час виконання дослідження було проведено огляд та проаналізовано 23 джерела сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури щодо вибору оптимального протоколу контрольованої

© М. С. Хміль, С. В. Хміль, Н. Я. Чудійович, А. С. Хміль-Досвальд, 2018

стимуляції овуляції в циклах екстракорпорально-го запліднення.

Результати дослідження та їх обговорення.

Контрольована оваріальна стимуляція є першим та одним із найважливіших етапів екстракорпорального запліднення, що являє собою поступове введення лікарських препаратів із метою стимуляції одночасного дозрівання найбільшої кількості фолікулів для отримання зрілих та якісних яйцеклітин, які можна б було використати для запліднення в програмах допоміжних репродуктивних технологій [2, 3, 6]. За допомогою контрольованої оваріальної стимуляції можна досягти високі показники частоти настання вагітності та імплантації порівняно з природніми циклами [5, 12, 14, 18].

Вибір протоколу стимуляції має бути строго індивідуальним для кожної пацієнтки. Потрібно враховувати такі фактори, що визначають індивідуальну відповідь яєчників на стимуляцію: причину безпліддя, вік жінки, індекс маси тіла, оваріальний резерв (включно рівень антимюлерового гормону (АМГ) та кількість антральних фолікулів, під контролем УЗД), тривалість менструального циклу, рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулювального гормону (ФСГ) на 2–3 дні менструального циклу, наявність супутньої гінекологічної патології та перенесених операційних втручань на яєчниках [4]. Метою кожного клініциста під час індукції суперовуляції є отримання росту достатньої кількості фолікулів та забезпечення їх синхронного росту, отримання оптимальної кількості зрілих та якісних ооцитів, супресія гіпофізарної активності, попередження ускладнень (синдром гіперстимуляції яєчників), зменшення впливу стимуляції на рецептивність ендометрія, забезпечення зручності для кожної пацієнтки (тривалість стимуляції, кількість ін'єкцій, вартість медикаментів) [4, 7, 10].

На сьогодні існує безліч видів протоколів стимуляції суперовуляції у пацієнтів, які проходять лікування безпліддя в програмах екстракорпорального запліднення [2, 3]. Кожен із цих протоколів має свої переваги та недоліки, проте більш детально розглянемо протоколи стимуляції суперовуляції з використанням агоністів та антагоністів ГнРГ, оскільки вони є найпоширенішими у використанні в репродуктивній медицині [9, 11, 15].

Багато років довгий протокол стимуляції овуляції з використанням агоністів гонадотропін-релізинг-гормону вважали «золотим стандартом» індукції овуляції в циклах екстракорпорального запліднення [3, 13, 14].

Уперше гонадотропін-релізинг-гормон був відкритий в 1971 р., а його аналоги були введені для медичного використання в 1980 р., що становило значний прогрес у медицині [17, 22].

Серед агоністів гонадотропін-релізинг-гормону, що використовують в практиці лікаря-репродуктолога, найпоширенішими є «Диферелін» та «Декапептил» (діюча речовина трипторелін), а також «Бусерелін депо» (бусерелін), «Золадекс» (гозерелін), «Люкрін депо» (лейпрорелін), «Нафарелін» [18, 19, 21].

Механізм дії полягає в конкурентному, проте зворотному блокуванні рецепторів гонадотропін-релізинг-гормону гіпоталамуса. Пригнічують продукцію ФСГ та ЛГ після попереднього викиду ендогенного ФСГ, тим самим попереджуючи фізіологічний пік ЛГ, передчасну овуляцію під час контрольованої стимуляції овуляції за рахунок десенсибілізації гіпофіза [10, 14]. Наслідком є синхронний ріст та розвиток когорти фолікулів та зменшена кількість відмінених циклів. З однієї сторони, це добра якість, але це може призвести до виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників або інших ускладнень та побічних дій [11, 20, 21]. Враховуючи вищеперелічені недоліки агоністів ГнРГ, розробка антагоністів ГнРГ наприкінці 90-х років становила значний прорив у медицині, оскільки вони мають менше побічних ефектів та є більш комфортними для пацієнтів за рахунок меншої тривалості лікування та числа ін'єкцій [20]. Антагоністи ГнРГ, як і агоністи, зменшують секрецію ФСГ та ЛГ, попереджуючи викид ЛГ [16, 17]. Механізм дії антагоністів ГнРГ є протилежним відносно агоністів. Агоністи гонадотропін-релізинг-гормону зв'язуються з рецепторами в гіпофізі та, підтримуючи сигнал, викликають його десенсибілізацію, що в подальшому призводить до пригнічення секреції гонадотропінів після тривалого періоду підготовчого лікування [10, 22]. Антагоністи ГнРГ також зв'язуються з рецепторами в гіпофізі, але його десенсибілізація відбувається практично відразу, викликаючи супресію секреції гонадотропінів протягом кількох годин [8, 16]. Хоча питання відносно механізму дії агоністів та антагоністів ГнРГ добре відомий, але досі немає чіткої відповіді про те, який аналог дає кращі результати в клінічній практиці. Результати досліджень суперечливі та часто вважають за краще один тип аналога. Існує кілька варіантів протоколів контрольованої оваріальної стимуляції з використанням кожного аналога ГнРГ, але для спрощення, в традиційному довгому протоколі агоністи ГнРГ приймають за 7 днів до початку очікуваної менструації, тоді коли використання антагоністів ГнРГ відбувається в фіксований день стимуляції або при розмірі домінуючого фолікула 14 мм [9, 16, 22, 23].

Довгий протокол стимуляції показаний жінкам із нормальним овуляторним резервом, ендометріозом, фіброміомою матки [2, 6, 11].

Традиційно під час довгого протоколу стимуляції з середини другої фази попереднього

менструального циклу для пригнічення спонтанної активності гіпофіза призначають агоністи гонадотропін-релізинг-гормону на 2–4 тижні («Диферелін», «Декапептил», «Бусерелін депо», «Нафарелін») [2, 10]. Ці препарати можна використовувати як для щоденної дії, так і для депо-форми, вводять підшкірно чи інтраназально. Це ще не є самою стимуляцією овуляції, а лише підготовчим етапом до її проведення. Під час підготовчого лікування моніторинг стану яєчників відбувається лише двічі, перед початком введення а-ГнРГ та після. Після досягнення необхідної супресії гіпофіза, що визначають за допомогою ультразвукового та гормонального моніторингу, починається контрольована оваріальна стимуляція. Дозу агоністів ГнРГ зменшують вдвічі та для стимуляції «супресованих» яєчників призначають препарати гонадотропінів (рекомбінантні чи людські менопаузальні) на 12–14 днів. Дозу препаратів призначають строго індивідуально, враховуючи особливості організму кожної пацієнтки та відповідь яєчників на стимуляцію під контролем гормонального та УЗД-моніторингу. Приблизно на 12–14 дні (при досягненні більшої кількості фолікулів розміром у $d=18$ мм) призначають тригер овуляції. В довгих протоколах тригером можуть бути лише препарати хоріонічного гонадотропіну (ХГ) («Прегніл», «Хоріомон» в дозі 5000 чи 10 000 ОД). Пункцію з аспірацією ооцитів для подальшого запліднення проводять через 35–37 год із моменту введення тригера, коли ооцити вже зрілі, але овуляція ще не настала. Після пункції підтримку лютеїнової фази здійснюють гестагенними препаратами (таблетованими та ін'єкційними формами). Ембріотрансфер у порожнину матки проводять як у свіжих, так і в кріоциклах, залежно від ризику виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників у пацієнток [2, 10, 11, 22].

Перевагами довгого протоколу є синхронний ріст та розвиток фолікулів, мінімальний вплив на рецептивність ендометрія, висока частота настання вагітності [1, 2, 23]. Серед недоліків одним із найвагоміших є високий ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, відсутність вибору тригера овуляції, тривалий етап підготовчого лікування, висока собівартість протоколу, тривалість стимуляції та кількість ін'єкцій, ризик розвитку фолікулярних кіст за рахунок початкового ефекту «спалаху» [13, 22].

Протокол із використанням антагоністів гонадотропін-релізинг-гормону широко використовують в циклах екстракорпорального запліднення вже більше 15 років [17]. Короткий протокол із використанням антагоністів гонадотропін-релізинг-гормону розрахований на жінок із такою ендокринною патологією, як синдром полікістозних яєчників та поганою (бідною) відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників (за рівнем

АМГ 1,5–3 нг/мл). На сьогодні широковідомими препаратами цієї групи є «Оргалутран» та «Цетротид», введення внутрішньом'язове чи підшкірне [8, 15, 16].

Класична схема короткого протоколу індукції овуляції є наступною. На 2–3 дні менструального циклу під контролем рівня ФСГ, ЛГ та стану яєчників, при трансвагінальному УЗД, з початком використання рекомбінантних гонадотропінів починається стимуляція суперовуляції. Використовують рекомбінантні та менопаузальні гонадотропіни, депо та щоденні форми. Існують фіксований та гнучкий види цього протоколу [8, 9]. При фіксованому протоколі щоденне введення антагоністів ГнРГ починається з 6 дня стимуляції, тоді як при гнучкому протоколі їх введення починають з моменту досягнення більшої кількості фолікулів розміром 14 мм. Стимуляцію овуляції проводять до фінального дозрівання ооцитів (наявність щонайменше 3-ох ооцитів діаметром більше 18 мм). Як тригер можна використовувати агоніст гонадотропін-релізинг-гормон «Диферелін» чи людський хоріонічний гонадотропін «Хоріомон» чи «Прегніл» в дозі 5000 чи 10 000 ОД. Вибір тригера є строго індивідуальним, його вибір залежить від відповіді яєчників та ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Через 35–37 год від введення тригера овуляції проводять пункцію фолікулів із подальшою аспірацією ооцитів. Перенесення ембріонів відбувається в свіжих та кріоциклах, залежно від стану яєчників та ендометрія [15, 20, 21].

Протокол стимуляції овуляції з використанням антагоністів ГнРГ, на думку багатьох клініцистів, є варіантом вибору для жінок із високим ризиком виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників, що, в свою чергу, знижує частоту його виникнення за рахунок можливості вибору тригера овуляції (агоніст ГнРГ чи ХГ) [9, 12, 20]. Порівняно з довгим протоколом, він, як відомо, має низку переваг, у тому числі скорочення тривалості лікування, зниження потреби в гонадотропінах, запобігання надмірній супресії функції гіпофіза та побічними ефектам, а також зниження частоти виникнення синдрому тяжкої гіперстимуляції яєчників [15, 16, 21]. Перевагами цього протоколу також є нижча вартість стимуляції за рахунок зменшення її тривалості, що також є важливою умовою для кожної пацієнтки [17]. Проте, спираючись на дані досліджень, використання коротких протоколів сприяє нижчому рівню частоти настання вагітності порівняно з довгими протоколами [19]. Недоліками також є асинхронний ріст когорти фолікулів та зниження рецептивності ендометрія за рахунок вищих доз естрогенів [13, 20].

Численні дослідження, в тому числі метааналізи і рандомізовані контрольовані дослідження, порівняльної характеристики між протоколами з

агоністами та антагоністами ГнРГ за рівнем вагітності та живонародження, дали суперечливі результати. Згідно з даними систематичного огляду (2014 р.) J. S. Xiao, C. M. Su, T. M. Zeng, частота живонароджених дітей, досягнута за допомогою використання протоколу з антагоністами ГнРГ, є рівнозначною порівняно з такою, яку вдалось досягти за допомогою протоколу з агоністами ГнРГ [23]. Тоді як в іншому дослідженні С. В. Lambalk, F. R. Vanga, J. A. Huirne et al. (2017 р.) повідомлялося про більш низьку частоту настання вагітності з використанням протоколів з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону. Було підтверджено, що побічні ефекти антагоністів ГнРГ, що впливають на сприйнятливність ендометрія, були основною причиною різниці в рівні настання вагітності між використанням цих двох протоколів [19]. Під час Кохранівського огляду 2016 р. доведено, що довгий та короткий протоколи мають рівнозначні показники за частотою народжуваності, але протоколи з антагоністами мають перевагу в низькому ризику виникнення СГЯ [20].

Висновки

На сьогодні існує велика кількість протоколів контрольованої стимуляції овуляції. Проте протоколи з використанням антагоністів та агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів у практиці лікаря-репродуктолога набули найширшого використання. Незважаючи на те, що довгий протокол

багато років вважали «золотим стандартом» під час індукції овуляції, проте протокол із використанням антагоністів ГнРГ має суттєвий ряд переваг, однією з найвагоміших є його безпечність.

На основі проведеного аналізу сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури можна зробити такі висновки, що протоколи з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону є значно безпечнішими, оскільки їх використання суттєво знижує частоту виникнення такого серйозного ускладнення, як синдром гіперстимуляції яєчників за рахунок можливості маневрування при виборі тригера; комфортнішими для пацієнтів за рахунок коротшої тривалості та нижчої вартості стимуляції овуляції; ефективнішими у жінок із поганою (бідною) відповіддю та наявністю синдрому полікістозних яєчників.

Немає чіткої кореляції між частотою настання вагітності та використанням короткого протоколу, оскільки результати багатьох наукових праць є дуже суперечливими, що потребує в подальшому більш широкого дослідження.

Перспективи подальших досліджень полягають в оптимізації прегравідарної підготовки та контрольованої індукції овуляції з використанням антагоністів ГнРГ у жінок із синдромом полікістозних яєчників та невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі.

Список літератури

1. *Аналоги гонадотропін-рилізінг-гормона в практиці вспомогательных репродуктивных технологий (клиническая лекция)* / О. С. Балахонцева, В. М. Здановский, Т. А. Назаренко, М. Б. Хамошина // Доктор.РУ. – 2015. – № 11 (112). – С. 5–7.
2. *Носенко Н. Е.* Индукция овуляции / Н. Е. Носенко // Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія : тематичний номер. – 2017. – № 3 (27).
3. *Продан Т. О.* Результаты контрольной стимуляции у программах донатии ооцитів / Т. О. Продан, Н. О. Данкович, О. М. Бабенко // Здоровье женщины. – 2018. – № 1 (127). – С. 77–79.
4. *Современные представления о дифференцированном подходе к выбору протокола стимуляции суперооуляции в циклах ЭКО* / А. Г. Сыркашева, М. В. Агаршева, М. Г. Андреева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 38–43.
5. *Стрелко Г. В.* Нові тенденції в клініці екстракорпорального запліднення, медичні переваги контрольованої стимуляції яєчників з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону та корифолітропіном альфа / Г. В. Стрелко // Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія : тематичний номер. – 2017. – № 4 (28). – С. 17–18.
6. *Феськов В. О.* Сучасні підходи до лікування безпліддя у жінок, хворих на ендометріоз яєчників, з використанням екстракорпорального запліднення / В. О. Феськов // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». – 2017. – № 7 (15).
7. *'Mild' vs. 'long' protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial* / A. Revelli, A. Chiadò, P. Dalmaso [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2014. – Vol. 31 (7). – P. 805–815. doi: 10.1007/s10815-014-0227-y.
8. *A patient friendly corifollitropin alfa protocol without routine pituitary suppression in normal responders* / H. L. Wang, H. H. Lai, T. H. Chuang [et al.] // PLoS ONE. – 2016. Vol. 11 (4). doi: 10.1371/journal.pone.0154123.
9. *ART outcomes in GnRH antagonist protocol (flexible) and long GnRH agonist protocol during early follicular phase in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial* / S. Mokhtar, M. R. Sadeghi, M. M. Akhondi [et al.] // J. Reprod. Infertil. – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 148–154.
10. *Comparing the long-acting and short-acting forms of gonadotropin-releasing hormone agonists in the long protocol of IVF/ICSI Cycles: a retrospective study* / L. Duan, S. Bao, K. Li [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2017. – Vol. 43 (6). – P. 037–1042.
11. *Comparison of GnRH Agonist, GnRH Antagonist, and GnRH Antagonist Mild Protocol of Controlled Ovarian Hyperstimulation in Good Prognosis Patients* / M. Stimpfel, E. Vrtacnik-Bokal, B. Pozlep, I. Virant-Klun // Int. J. Endocrinol. – 2015. doi: 10.1155/2015/385049.

12. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist with GnRH antagonist in polycystic ovary syndrome patients undergoing *in vitro* fertilization cycle: Retrospective analysis from a tertiary center and review of literature / N. Singh, M. Naha, N. Malhotra [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 7 (1). – P. 52–57. doi: 10.4103/0974-1208.130852.
13. Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles / Q. Lai, H. Zhang, G. Zhu [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology.* – 2013. – Vol. 6 (9). – P. 1903–1910.
14. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis / R. Wang, S. Lin, Y. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (4). doi: 10.1371/journal.pone.0175985.
15. Copperman A. B. Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature / A. B. Copperman, C. Benadiva // *J. Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. doi: 10.1186/1477-7827-11-20
16. Effect of a low dose of gonadotropin releasing hormone antagonist on *in vitro* fertilization outcomes / O. S. Kerimoglu, C. M. Ercan, U. Keskin [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 288 (3). – P. 691–695.
17. Effectiveness of GnRH antagonist in the management of subfertile couples undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: A meta-analysis / S. Luo, S. Li, S. Jin, Y. Zhang // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (10). doi: 10.1371/journal.pone.0109133.
18. GnRH agonist long protocol versus GnRH antagonist protocol for various aged patients with diminished ovarian reserve: A retrospective study / M.-C. Huang, S.-L. Tzeng, C.-I. Lee [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (11). doi: 10.1371/journal.pone.0207081.
19. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type / C. B. Lambalk, F. R. Banga, J. A. Huirne [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2017. – Vol. 23 (5). – P. 560–579.
20. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology / H. G. Al-Inany, M. A. Youssef, R. O. Ayeleke // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub4.
21. Microdose flare-up Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist versus GnRH antagonist protocols in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection / A. Boza, E. Cakar, B. Boza [et al.] // *J. Reprod. Infertil.* – 2016. – Vol. 17 (3). – P. 163–168.
22. Prolonged gonadotropin stimulation for assisted reproductive technology cycles is associated with decreased pregnancy rates for all women except for women with polycystic ovary syndrome / A. Ryan, S. Wang, R. Alvero, A. J. Polotsky // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2014. – Vol. 31 (7). – P. 837–842.
23. Xiao J. S. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis / J. S. Xiao, C. M. Su, X. T. Zeng // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9 (9). doi: 10.1371/journal.pone.0106854.

References

1. Balakhontseva, O.S., Zdanovskiy, V.M., Nazarenko, T.A., & Khamoshina, M.B. (2015). Analogi gonadotropin-releasing gormona v praktike vspomagatelynykh reproduktyvnykh tekhnologii klinicheskaya lektsiya [Analogues of gonadotropin-releasing hormone in the practice of assisted reproductive technologies clinical lecture]. *Doctor RU – Doctor RU* 11(112), 5-7 [in Russian].
2. Nosenko, N.E. (2017). Induktsiya ovulyatsii [Ovulation induction]. *Zdorovia Ukrainy, tematychnyi nomer "Hinekologhiia, Akusherstvo, Reproduktohiia"* – *Health of Ukraine, thematic issue "Gynecology. Obstetrics. Reproduction"*, 3 (27) [in Russian].
3. Prodan, T.A., Dankovych, N.O., & Babenko, O.M. (2018). Rezultaty kontrolovanoi stymulatsii u prohramakh donatsii ootsytiv [Results of controlled stimulation of oocyte donation programs]. *Zdorovye zhenshchyny – Health of Woman*, (14) [in Ukrainian].
4. Syrkasheva, A.G., Agarsheva, M.V., & Andreeva, M.G. Sovremennye predstavleniya o differentsirovannom podkhode k vyboru protokola stymulatsii superovulyatsii v tsiklakh EKO [Modern concepts of a differentiated approach to the selection of a superovulation stimulation protocol in IVF cycles]. (2016). *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, (5), 38-43 [in Russian].
5. Strelko, H.V. (2017). Novi tendentsii v klinitsi ekstrakorporalnoho zaplydnennia, medychni perevahy kontrolovanoi stymulatsii yaiechnykh z antahonistamy honadotropin-rylizin-hormonu ta koryfolitropinom alfa [New trends in the extracorporal fertilization clinic, the medical benefits of controlled ovarian stimulation by antagonists of gonadotrophin-releasing hormone and corifolotropin alfa]. *Zdorovia Ukrainy, tematychnyi nomer "Hinekologhiia, Akusherstvo, Reproduktohiia"* – *Health of Ukraine, thematic issue "Gynecology. Obstetrics. Reproduction"*, 4(28), 17-18 [in Ukrainian].
6. Feskov, V.O. (2017). Suchasni pidkhody do likuvannia bezpliddia u zhink, khvorykh na endometrioz yaiechnykh, z vykorystanniam ekstrakorporalnoho zaplydnennia [Modern approaches to infertility treatment in women with endometriosis of the ovary using extracorporal fertilization]. *Scientific Journal "ScienceRise: Medical Science"*, 7 (15) [in Ukrainian].
7. Revelli, A., Chiadò, A., & Dalmasso, P. (2014). 'Mild' vs. 'long' protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing *in vitro* fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 31(7), 805-815.
8. Wang, H.L., Lai, H.H., & Chuang, T.H. (2016). A patient friendly corifolotropin alfa protocol without routine pituitary suppression in normal responders. *PLoS ONE*, 11 (4).
9. Mokhtar, S., Sadeghi, M.R., & Akhondi, M.M. (2015). ART outcomes in GnRH antagonist protocol (flexible) and long GnRH agonist protocol during early follicular phase in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *J. Reprod. Infertil.*, 16 (3), 148-154.

10. Duan, L., Bao, S., & Li, K. (2017). Comparing the long-acting and short-acting forms of gonadotropin-releasing hormone agonists in the long protocol of IVF/ICSI Cycles: a retrospective study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 43 (6), 1037-1042.
11. Stimpfel, M., Vrtacnik-Bokal, E., Pozlep B., & Virant-Klun, I. (2015). Comparison of GnRH agonist, GnRH antagonist, and GnRH antagonist mild protocol of controlled ovarian hyperstimulation in good prognosis patients. *Int. J. Endocrinol.*
12. Singh, N., Naha, M., & Malhotra, N. (2014). Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist with GnRH antagonist in polycystic ovary syndrome patients undergoing *in vitro* fertilization cycle: Retrospective analysis from a tertiary center and review of literature. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 7(1), 52-57.
13. Lai, Q., Zhang, H., & Zhu, G. (2013). Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 6 (9), 1903-1910.
14. Wang, R., Lin, S., & Wang, Y. (2017). Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12 (4).
15. Copperman, A.B., & Benadiva, C. (2013). Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature. *J. Reprod. Biol. Endocrinol.*
16. Kerimoglu, O.S., Ercan, C.M., & Keskin, U. (2013). Effect of a low dose of gonadotropin releasing hormone antagonist on *in vitro* fertilization outcomes. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 288 (3), 691-695.
17. Luo, S., Li, S., Jin, S., & Zhang, Y. (2014). Effectiveness of GnRH antagonist in the management of subfertile couples undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: A meta-analysis. *PLoS One*, 9 (10).
18. Huang, M.-C., Tzeng, S.-L., & Lee, C.-I. (2018). GnRH agonist long protocol versus GnRH antagonist protocol for various aged patients with diminished ovarian reserve: A retrospective study. *PLoS One*, 13 (11).
19. Lambalk, C.B., Banga, F.R., & Huirne, J.A. (2017). GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum. Reprod. Update*, 23 (5), 560-579.
20. Al-Inany, H.G., Youssef, M.A., & Ayeleke, R.O. (2016). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst. Rev.*
21. Boza, A., Cakar, E., & Boza, B. (2016). Microdose flare-up gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist versus GnRH antagonist protocols in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection. *J. Reprod. Infertil.*, 17(3), 163-168.
22. Ryan, A., Wang, S., Alvero, R., & Polotsky, A.J. (2014). Prolonged gonadotropin stimulation for assisted reproductive technology cycles is associated with decreased pregnancy rates for all women except for women with polycystic ovary syndrome. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 31(7), 837-842.
23. Xiao, J.S., Su, C.M., & Zeng, X.T. (2014). Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 9 (9).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТОКОЛОВ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М. С. Хміль^{1,2}, С. В. Хміль^{1,2}, Н. Я. Чудийович³, А. С. Хміль-Досвальд¹

¹ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь, Украина

²Медицинский центр «Клиника профессора С. Хмиля», г. Тернополь, Украина

³Тернопольский областной клинический перинатальный центр «Мать и ребенок», г. Тернополь, Украина

Цель: провести анализ современной отечественной и зарубежной литературы относительно протоколов стимуляции овуляции с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Оценить их эффективность и безопасность. Сравнить преимущества и недостатки каждого из них.

Материалы и методы. В исследовании использованы библиосемантический и аналитический методы. Во время выполнения исследования был проведен обзор и проанализированы 23 источника современной отечественной и зарубежной литературы по выбору оптимального протокола контролируемой стимуляции овуляции в циклах экстракорпорального оплодотворения.

Результаты. Контролируемая овариальная стимуляция является первым и одним из важнейших этапов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Тактика выбора оптимального протокола контролируемой стимуляции овуляции должна быть строго индивидуальной. На сегодняшний день существует множество видов протоколов стимуляции суперовуляции у пациентов, проходящих лечение бесплодия в программах ЭКО. Каждый из этих протоколов имеет свои преимущества и недостатки, однако наиболее часто используемыми в клинической практике являются протоколы стимуляции суперовуляции с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ. Хотя вопрос относительно механизма действия агонистов и антагонистов ГнРГ хорошо известен, но до сих пор нет четкого ответа о том, какой аналог дает лучшие результаты в клинической практике.

Выводы. Протоколы с использованием антагонистов гонадотропин-релизинг-гормона значительно безопаснее, поскольку их использование существенно снижает частоту возникновения синдрома гиперстимуляции яичников за счет возможности маневрирования при выборе триггера. Есть комфортными для пациентов за счет более короткой продолжительности и низкой стоимости стимуляции овуляции. Есть

ефективними у жінок з плохим (бедним) відповіду на контролювану стимуляцію яєчників і наявністю синдрому полікістозних яєчників. Зате при використанні довгих протоколів з агоністами ГнРГ спостерігали високу частоту настання вагітності.

КЛЮЧЕВІ СЛОВА: **бесплодіє; допоміжні репродуктивні технології; екстракорпоральне запліднення; інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда; контролювана оваріальна стимуляція; агоністи гонадотропін-рилізінг-гормона; антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормона; тригер овуляції; поганий (бедний) відповіду; синдром полікістозних яєчників.**

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PROTOCOLS OF OVULATION STIMULATION WITH USING OF AGONISTS AND ANTAGONISTS OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE IN THE PROGRAMS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES (LITERATURE REVIEW)

M. S. Khmil^{1,2}, S. V. Khmil^{1,2}, N. Ya. Chudiyovych³, A. S. Khmil-Doswald¹

¹I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

²Medical Center "Clinic of Professor S. Khmil", Ternopil, Ukraine

³Ternopil Regional Clinical Perinatal Center "Mother and Child", Ternopil, Ukraine

Purpose: to conduct an analysis of modern domestic and foreign literature about protocols of ovulation stimulation using GnRH agonists and antagonists during programs of assisted reproductive technologies; evaluate their effectiveness and safety; compare the advantages and disadvantages of each of them.

Materials and Methods. Bibliosemantic and analytical methods were used in the study. During the study, 23 sources of modern domestic and foreign literature were reviewed and analyzed on the selection of an optimal protocol for controlled ovulation stimulation in cycles of extracorporal fertilization.

Results. Controlled ovarian stimulation is the first and one of the most important stages of extracorporal fertilization. The tactic of choosing the optimal protocol for controlled ovulation stimulation should be strictly individual. Nowadays there are many types of superovulation stimulation protocols in patients undergoing infertility treatment in IVF programs. Each of these protocols has its advantages and disadvantages, but the most commonly used in clinical practice are protocols of stimulation of superovulation using agonists and antagonists of GnRH. Although the question about the mechanism of action of agonists and antagonists of GnRH is well known, but there is still no clear answer as to which analogue gives better results in clinical practice.

Conclusions. Protocols with antagonists of gonadotropin-releasing hormone are significantly safer, since their using significantly reduces the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome due to the possibility of maneuvering with choosing of trigger. It is more comfortable for patients due to shorter duration and lower cost of stimulation of ovulation. It is effective in women with poor responders and the presence of polycystic ovary syndrome. Instead, during using of long protocols with GnRH agonists, a higher incidence of pregnancy was observed.

KEY WORDS: **infertility; assisted reproductive technologies; extracorporal fertilization; intracytoplasmatic sperm injection; controlled ovarian stimulation; gonadotropin-releasing hormone agonist; gonadotropin-releasing hormone antagonist; ovulation trigger, poor responders, polycystic ovary syndrome.**

Рукопис надійшов до редакції 23.10.2018 р.

Відомості про авторів:

Хміль Марія Стефанівна – асистент кафедри акушерства та гінекології № 1 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». Медичний директор Медичного центру «Клініка професора С. Хміля»; тел.: +38(067) 846-35-34.

Хміль Стефан Володимирович – професор кафедри акушерства та гінекології № 1 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» заслужений діяч науки і техніки України, професор, доктор медичних наук. Директор Медичного центру «Клініка професора С. Хміля».

Чудійович Наталя Ярославівна – лікар-інтерн акушер-гінеколог ТОКПЦ «Мати і дитина»; тел.: +38(098) 711-12-78.

Хміль-Досвальд Анна Стефанівна – аспірант кафедри акушерства та гінекології № 1 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»; тел.: +38(067) 719-09-84.