

Прикарпатський Центр репродукції людини,
кафедра акушерства та гінекології імені І. Д. Ланового
ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КЕРОВАНОЇ ОВАРІАЛЬНОЇ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ У ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КЕРОВАНОЇ ОВАРІАЛЬНОЇ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ У ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ – У дослідженні проведено ретроспективний аналіз показників екстракорпорального запліднення у 137 жінок з використанням протоколу керованої оваріальної гіперстимуляції із призначенням препаратів-антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів. Протокол з використанням ант-ГтРГ потребує застосування меншої дози гонадотропінів при однаковій результативності циклів ЕКЗ, що є більш економічно і комплаєнтно до пацієнток. Дана схема лікування не викликає побічної дії, пов'язаної із симптомами недостатності естрогенів. Ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників нижчий при схемі із застосуванням препаратів-антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів, у зв'язку з більш короткою стимуляцією, меншою кількістю фолікулів, а також більш низьким рівнем естрадіолу перед введенням хоріонічного гонадотропіну.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УПРАВЛЯЕМОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ – В исследовании проведен ретроспективный анализ показателей экстракорпорального оплодотворенных у 137 женщин с использованием протокола управляемой оваріальной стимуляции с назначением препаратов-антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов. Протокол с использованием ант-ГтРГ требует применения меньшей дозы гонадотропинов при одинаковой результативности циклов ЭКО, что является более экономным и комплаентно к пациенткам. Данная схема лечения не вызывает побочных эффектов, связанных с симптомами недостаточности эстрогенов. Риск развития синдрома гиперстимуляции яичников ниже при схеме с применением препаратов-антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов, в связи с более короткой стимуляцией, меньшим количеством фолликулов, а также более низким уровнем эстрадиола перед введением хорионического гонадотропина.

EFFICACY AND SAFETY OF CONTROLLED OVARIAN HYPERSTIMULATION AT TREATMENT OF INFERTILITY – A retrospective analysis of indicators in vitro fertilized 137 women with ovarian protocols using controlled hyperstimulation using gonadotropin releasing hormone antagonists. Protocol using antagonists of gonadotropin releasing hormone requires the use of smaller doses of gonadotropins in identical performance cycles of in vitro fertilization, which is more economical and compliance to patients. This regimen does not cause side effects associated with the symptoms of estrogen deficiency. The risk of ovarian hyperstimulation syndrome in the lower diagram using gonadotropin releasing hormone antagonists, due to the shorter stimulation, fewer follicles and lower estradiol levels before administration of hCG.

Ключові слова: яєчники, лікування, безпліддя.

Ключевые слова: яичники, лечение, бесплодие.

Key words: ovaries, treatment, infertility.

ВСТУП Проблема лікування безпліддя упродовж останніх років набуває не тільки медичного, але й соціально-демографічного та економічного значення. На сьогодні у нашій країні, як і у світі, все більшої популярності отримує метод лікування безпліддя шляхом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) преову-

ляторних ооцитів та переносу ембріонів, що діляться, в порожнину матки (екстракорпоральний метод).

Від проведення адекватної стимуляції під час циклу ЕКЗ в результаті залежить настання або відсутність вагітності. Та вибір раціональної терапії не завжди є простим завданням, і тому при проведенні керованої оваріальної гіперстимуляції (КОГ) в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) лікарю доцільно володіти всім арсеналом сучасних медикаментозних засобів для індивідуального підбору схем лікування.

Найрозповсюдженішим протоколом КОГ в циклах ЕКЗ, так званим золотим стандартом, є довгий лютеїновий протокол з використанням агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГтРГ). За цим протоколом, а-ГтРГ призначають із середини лютеїнової фази попереднього менструального циклу до введення тригерної дози хоріонічного гонадотропіну (ХГ).

Відносно нещодавно, як альтернатива а-ГтРГ, з'явилися препарати-антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормонів (ант-ГтРГ). Ант-ГтРГ призначають для попередження передчасних викидів ЛГ під час контрольованої оваріальної гіперстимуляції, упродовж короткого періоду стимуляції, вони діють негайно за рахунок конкурентного зв'язування з рецепторами ГтРГ без активації рецепторів і початкової стадії стимуляції. Серед переваг цих препаратів відмічають відсутність яєчничкової супресії, що мало б сприяти використанню всієї наявної когорти фолікулів.

Метою дослідження було вивчення ефективності й безпечності використання протоколу керованої оваріальної гіперстимуляції із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів у лікуванні безпліддя методом ЕКЗ порівняно з довгим лютеїновим протоколом з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У нашому дослідженні проведено ретроспективний аналіз показників екстракорпорального запліднення у 137 жінок з використанням протоколу КОГ із застосуванням ант-ГтРГ. Дану групу склали пацієнтки від 26 до 43 років (середній вік $(35,7 \pm 2,3)$ року) з різними факторами безпліддя. Даний протокол передбачав оваріальну стимуляцію з використанням рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (ФСГ), починаючи з 2–3 дня менструального циклу шляхом підшкірної ін'єкції фіксованої дози рекомбінантного ФСГ 1 раз на добу щоденно впродовж перших 4–5 днів лікування. Початкова доза рекомбінантного ФСГ становила 150–200 Од. Починаючи з 5–6 дня, проводили контроль реакції яєчників з використанням ультразвукової графії. Доза гонадотропінів корегувалась залежно від рівня естрадіолу в сироватці крові та кількості фолікулів. Лікування антагоністами ГтРГ шляхом щоденного їх підшкірного введення приєднувалось з мо-

менту, коли один з фолікулів досягав розмірів 14–15 мм і продовжувалось включно до дня введення хоріонічного гонадотропіну (ХГТ).

Групу порівняння склали 232 пацієнтки віком від 24 до 38 (середній вік – $31,3 \pm 2,6$) року, які лікувались за стандартним “довгим” лютеїновим протоколом з використанням антагоністів ГтРГ (депо-форма).

У дослідженні проаналізовано ефективність двох циклів ЕКЗ, проведених за двома різними протоколами (I цикл – “довгий” лютеїновий протокол, II цикл – протокол з антагоністами ГтРГ у групі із 137 пацієнток).

Для більш об’єктивного дослідження дану групу поділили на дві підгрупи: I підгрупа – пацієнтки із слабкою відповіддю яєчників у першому циклі ЕКЗ (від 0 до 5 яйцеклітин); II підгрупа – із синдромом гіперстимуляції у першому циклі.

Оцінювали такі показники циклів ЕКЗ, як кількість ампул гонадотропіну на курс, кількість днів стимуляції гонадотропіном, кількість отриманих яйцеклітин, ембріонів доброї якості та частота вагітності (на цикл і на ембріотрансфер).

При використанні антагоністів ГтРГ для попередження передчасного викиду ЛГ схема лікування включала попереднє застосування пероральних контрацептивів упродовж 2–4 місяців.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати, наведені у таблиці 1, свідчать, що у пацієнтів на “довгому” протоколі відмічається більша кількість отриманих ооцитів, але не спостерігається суттєвої різниці у кількості отриманих ембріонів задовільної якості, а також частота настання вагітності при застосуванні обох протоколів суттєво не відрізняється.

Коли починається стимуляція за схемою із застосуванням антагоністів, ендогенний ФСГ також діє на когорту фолікулів, а при використанні “довгого” протоколу рівень ендогенного ФСГ є дуже низький і ріст

фолікулів може індукуватися тільки введенням екзогенного ФСГ. Достовірно відрізняється частота виникнення такого грізного ускладнення як синдром гіперстимуляції яєчників. При застосуванні довгого протоколу даний синдром зустрічається в 3 рази частіше.

Слід зазначити, що дані порівняння не можуть бути достатньо об’єктивними, так як ці групи не є рандомізованими за віком та оваріальним резервом, тому що протокол з використанням ант-ГтРГ призначався в основному у старшій віковій групі й у пацієнток із зниженим оваріальним резервом.

Більш об’єктивну картину результативності застосування даних протоколів можна отримати, проаналізувавши показники лікування різними протоколами в одних і тих же пацієнток.

Проведено порівняння показників лікування методом ЕКЗ у 47 жінок, яким проведено дві спроби ЕКЗ із застосуванням різних протоколів: стандартного “довгого” і протоколу з антагоністами. Це група пацієнток, яка в першій спробі ЕКЗ лікувалась з використанням “довгого” протоколу і в якій не настала вагітність (39 пацієнток), або вагітність перервалася (3 – мимовільні викидні, 2 – позаматкові вагітності), і у другій спробі ЕКЗ було використано протокол з використанням антагоністів. Інтервал між спробами ЕКЗ складав від трьох до десяти місяців.

Як свідчать результати з таблиці 2, при використанні “довгого” протоколу відмічається збільшення тривалості лікування і достовірно збільшується кількість використаних ампул рекомбінантного ФСГ. Середня кількість отриманих ооцитів є більшою при “довгому” протоколі, але відсутня суттєва різниця в кількості отриманих ембріонів задовільної якості. Після другої спроби ЕКЗ з використанням протоколу з антагоністами ГтРГ завагітніло 23 пацієнтки (53,5 %). Синдром гіперстимуляції не відмічали в жодній пацієнтки.

Таблиця 1. Показники ЕКЗ при використанні різних типів протоколів

Показник	“Довгий” протокол	Протокол з антагоністами ГтРГ
Кількість пацієнток, n	232	137
Середній вік, роки	$31,3 \pm 2,6$	$35,7 \pm 2,3$
Кількість ооцитів на спробу	$12,7 \pm 2,1$	$7,2 \pm 1,7$
Кількість ембріонів доброї якості	$7,7 \pm 1,2$	$4,9 \pm 0,9$
Кількість перенесених ембріонів	$3,1 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,5$
Частота настання вагітності, %		
• на цикл	36,2	34,3
• на перенос		
Частота виникнення синдрому, %:		
• гіперстимуляції	10,3	2,1
• гіпоестрогенемії	9,9	0

Таблиця 2. Показники ЕКЗ при різних типах протоколів у пацієнток, яким проведено по 2 спроби

Показник	Протокол з ант-ГтРГ	“Довгий” протокол
Тривалість індукції, дні	$9,1 \pm 1,7$	$11,4 \pm 2,2$
Неефективність стимуляції	–	6
Кількість ФСГ, МО/амп	1860/37,2	2220/44,4
Кількість ооцитів	$8,6 \pm 1,2$	$10,9 \pm 1,4$
Кількість ембріонів доброї якості	$4,8 \pm 0,5$	$5,9 \pm 0,5$
Кількість перенесених ембріонів	$3,1 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$
Ускладнення:		
• синдром гіперстимуляції	0	9
• синдром гіпоестрогенемії	0	11

ВИСНОВКИ Протокол з використанням ант-ГтРГ потребує застосування меншої дози гонадотропінів при однаковій результативності циклів ЕКЗ, що є більш економічно і комплаєнтно до пацієнток. Дана схема лікування не викликає побічної дії, пов'язаної із симптомами недостатності естрогенів. Ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників нижчий при схемі із застосуванням ант-ГтРГ, у зв'язку з більш короткою стимуляцією, меншою кількістю фолікулів, а також більш низьким рівнем естрадіолу перед введенням ХГ. Результативність використання протоколів КОГ із застосуванням антагоністів ГтРГ у відділенні ДРТ Прикарпатського Центру репродукції людини – 137 циклів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Капустін Е. В. Підвищення ефективності протоколів контрольованої оваріальної гіперстимуляції в циклах екстракорпорального запліднення у жінок з ризиком формування слабкої оваріальної відповіді : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.01 / Е. В. Капустін. – Одес. держ. мед. ун-т. – О., 2006. – 18 с.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению : под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2010. –784 с.
3. Жорданидзе Д. О. Состояние овариального резерва при некоторых формах бесплодия : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук : 14.01.01 / Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии / Д. О. Жорданидзе. – М., 2011. – 19 с.
4. Antimullerian hormone levels are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction / T. Brodin, N. Hadziosmanovic, L. Berglund [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol.– Vol. 13 [Epub ahead of print].
5. Hand L. (2013) Antimullerian hormone level predicts IVF success. Medscape, Feb. 14 (www.medscape.com/viewarticle/779410).

Отримано 26.02.15