

Медичні переваги контрольованої стимуляції яєчників із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону та корифолітропіну альфа у клініці ЕКЗ у поганих відповідачів

Г.В. Стрелко

Медичний центр «Родинне джерело»

Мета дослідження: вивчення ефективності використання корифолітропіну альфа у схемах контрольованої стимуляції яєчників із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) у поганих відповідачів.

Матеріали та методи. Проведено дослідження ефективності схеми контрольованої стимуляції яєчників з використанням пролонгованого фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у протокол із застосуванням антагоністів ГнРГ порівняно зі щоденним введенням рекомбінантного ФСГ за кількістю отриманих ооцитів, дробленням ембріонів, показниками вагітності та імплантації у 278 жінок з безплідністю. **Результати.** Доведено, що стимуляція яєчників із застосуванням корифолітропіну альфа є настільки ж ефективною, як щоденна ін'єкція рекомбінантного ФСГ, для лікування пацієнтів з поганою реакцією на стимуляцію. Крім того, сприйняття пацієнтами протоколів із застосуванням корифолітропіну альфа доводять кращу переносимість порівняно з традиційними протоколами у зв'язку з меншою кількістю ін'єкцій, що знижує ймовірність дострокового припинення лікування.

Заключення. Представлені результати дослідження доводять ефективність використання препарату корифолітропіну альфа з метою контрольованої стимуляції яєчників у поганих відповідачів у поєднанні з додатковими дозами ФСГ та антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону для спрощення дизайну схеми стимуляції, мінімізації кількості ін'єкцій та скорочення тривалості циклу.

Ключові слова: контрольована стимуляція яєчників, погані відповідачі, корифолітропін альфа.

Безплідний шлюб становить серйозну медичну та соціальну проблему. За останні 30 років відбувся феноменальний прогрес у лікуванні безплідності: у 1978 р. народилася перша дитина після застосування IVF – Луїза Браун. На сьогодні більше 1 млн дітей у світі народилося завдяки допоміжним репродуктивним технологіям – ДРТ (близько 1% дітей за рік – у США). В Україні, як і в усьому світі, спостерігаються тенденції до збільшення віку вступу у шлюб та народження першої дитини. Під час аналізу даних національного реєстру з допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) можна помітити, що кількість жінок віком до 25 років, яким застосовують програми ДРТ, скоротилася на 40% (8% у 200 р. і 4,8% у 2007 р.), кількість жінок віком 25–29 років також зменшилася на 22,9% (29,7–22,9%). За той самий період кількість пацієнток віком 35–39 років збільшилася на 2,9% (24,6–25,3%), а віком понад за 40 років збільшилася на 26% (8,0–10,1%) [10].

Низька відповідь яєчників (НВЯ) у програмах ДРТ є важливою проблемою сучасної репродуктивної медицини че-

рез високу частоту і тенденцію зростання у міру збільшення частки поганих відповідачів серед жінок пізнього репродуктивного віку з безплідністю, що зумовлює зниження ефективності програм ДРТ [3–5]. У літературі цей патологічний стан відомий також під назвою «бідна відповідь яєчників». Засіданням спеціальної проблемної групи Європейського співтовариства репродукції людини та ембріології ERSHE, що відбулося у м. Болонья (Італія) у 2011 р., було створено вперше затверджене до практичного застосування єдине визначення «поганих відповідачів» (Болонські критерії):

1) пізній репродуктивний вік матері (≥ 40 років) або будь-який інший фактор ризику НВЯ (оперативні втручання на яєчниках, синдром полікістозних яєчників, перенесені запальні захворювання тощо);

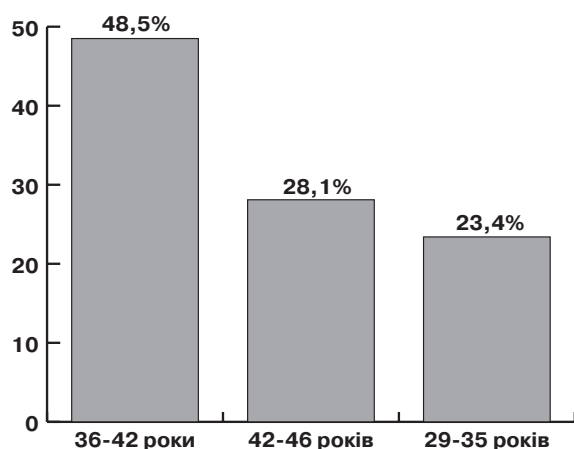
2) НВЯ у попередньому циклі контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) (≤ 3 ооцити у стандартному протоколі стимуляції);

3) низький тест оваріального резерву (ОР) (тобто кількість чистих антральних фолікулів (ЧАФ) $< 5-7$ або рівень антимюллерова гормону (АМГ) $< 0,5-1,1$ нг/мл).

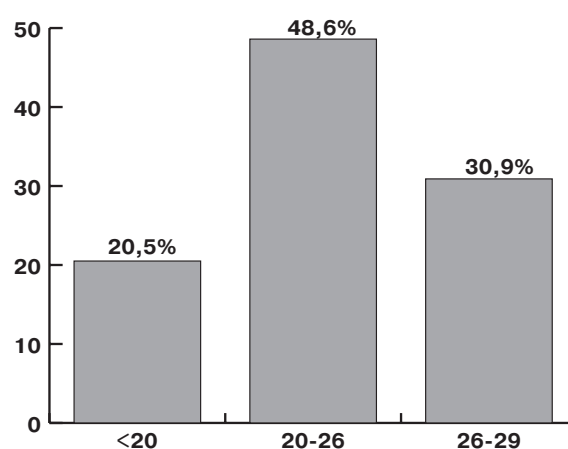
Два з цих критеріїв дають змогу вживати термін «поганий відповідач» щодо пацієнтки. Два епізоди НВЯ після максимальної стимуляції більшість дослідників вважають достатніми для визначення «поганого відповідача» за відсутності пізнього репродуктивного віку матері або зниженого ОР. Прогностичні критерії, такі, як пізній репродуктивний вік пацієнтки або знижені показники ОР, відміна у попередньому циклі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), отримання менше чотирьох ооцитів у попередньому циклі сьогодні найчастіше використовуються для оцінювання ризику НВЯ [1, 2, 7, 9].

Основною проблемою у разі застосування ДРТ є вибір оптимального протоколу стимуляції, адже існує велика кількість гонадотропінів, доз та схем їхнього застосування. Під час вибору протоколу необхідно обрати оптимальну стартову дозу у потенційно поганих відповідачів. АМГ – ключовий біомаркер, що застосовують для прогнозування відповіді яєчників. Традиційно у жінок зі зниженим ОР (АМГ < 1 нг/мл) застосовують збільшення стартової дози гонадотропінів. Різні автори пропонують починати стимуляцію з дози фолікулостимулювального гормону (ФСГ), як мінімум, 300 МО/день. Інші рекомендують збільшувати стартову дозу до 450 МО/день і навіть більше. З точки зору клінічної ефективності дані авторів є суперечливими.

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування корифолітропіну альфа у схемах контрольованої стимуляції яєчників з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) у поганих відповідачів.



Мал. 1. Розподіл жінок за віком (n=278), %



Мал. 2. Розподіл жінок за індексом маси тіла, %

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проспективно обстежено 278 жінок з безплідністю та зниженою відповіддю на стимуляцію. Показаннями до включення жінок у дослідження були наявність мінімум двох з критеріїв бідної оваріальної відповіді згідно з Болонськими критеріями 2011 р. З дослідження були виключені жінки з аномальним каріотипом, гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ, уродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона(-ів) та виношування вагітності, з доброякісними пухлинами, що деформують порожнину матки та(або) вимагають оперативного лікування, злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації.

Клінічне обстеження пацієнток проводили за допомогою спеціально розробленої анкети, яка включала перш за все детальний збір анамнестичних даних, стан менструальної та репродуктивної функцій, гінекологічний та соматичний статус. Прогнозування відповіді яєчників на стимуляцію проводили шляхом визначення ОР, а саме – за допомогою оцінювання сонографічних та ендокринних показників на 2-й або 3-й день спонтанного менструального циклу до початку контрольованої стимуляції яєчників. Саме сироватковий рівень АМГ про-

демонстрував найкращу кореляцію з кількістю ооцитів порівняно з іншими предикторами оваріальної відповіді.

Так, визначення рівня АМГ проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з тест-системами Beckman Coulter (США).

Ультразвукове сканування проводили на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. Ехографічно визначали топографію, розміри, контури, ехоструктуру матки та її придатків з визначенням об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів: об'єм яєчника вираховували за формулою $0,5236 \times L \times W \times T$, де L – поздовжній, W – передньозадній, T – поперечний розмір яєчника, кількість фолікулів діаметром 2–10 мм, середній діаметр найбільшого фолікула як половина додатку його двох перпендикулярних розмірів. Ехографію під час первинного обстеження проводили у ранню фолікулярну фазу циклу, у процесі подальшого спостереження – за показаннями. У процесі стимуляції суперовуляції проводили ультразвуковий моніторинг для динамічного оцінювання зростання та дозрівання фолікулів у яєчниках (функціонально зрілий фолікул розмірами 18–20 мм), приросту ендометрія. Ультразвукову діагностику вагітності виконували на 21-й день після перенесення ембріона з контролем серцебиття у терміні 4–5 тиж.

Таблиця 1

Структура соматичної патології у жінок досліджуваних груп, n=278

Нозологія	Абс. число	%
Захворювання ССС:	86	30,9
• Гіпертонічна хвороба	69	24,8
• Вегетосудинна дистонія	17	6,1
Захворювання ТТ:	113	40,6
• Хронічний холецистит	25	8,9
• Хронічний гастродуоденіт	19	6,8
• Хронічний панкреатит	24	8,6
• Виразкова хвороба	4	1,4
• Жовчнокам'яна хвороба	26	9,3
• Дискінезія ЖВШ	15	5,6
Захворювання сечовидної системи:	40	14,4
• Хронічний пієлонефрит	28	10,1
• Сечокам'яна хвороба	6	2,2
• Хронічний цистит	6	2,2
Захворювання дихальних шляхів:	23	8,3
• Хронічний бронхіт	5	1,8
• Хронічний тонзиліт	18	6,5
Автоімунні захворювання	68	24,5

Характеристика менструальної функції жінок з безплідністю (n=278), абс. число/%

Характеристика	29–35 років, n=65	36–42 роки, n=135	42–46 років, n=78
Тривалість менструації:			
– менше 3 діб	1/0,4	11/3,9	31/11,2
– 3–6 діб	58/20,8	112/40,3	24/8,6
– більше 6 діб	6/2,1	12/4,3	23/8,2
Крововтрата:			
– незначна	3/1,1	9/3,2	34/12,2
– помірна	57/20,5	106/38,1	23/8,2
– значна	5/1,8	20/7,2	21/7,5
Тривалість циклу:			
– тривалий (30–35 діб)	5/1,8	22/7,9	9/3,2
– короткий (21–24 доби)	4/1,4	16/5,7	61/21,9
– звичайний (27–28 діб)	56/20,1	97/34,8	8/2,8
Ациклічні кровотечі	5/1,8	11/3,9	16/5,7
Нерегулярний МЦ	16/5,8	30/10,8	63/22,6
Регулярний МЦ	49/17,6	105/37,7	15/5,5

Примітка. МЦ – менструальний цикл.

Для контрольованої стимуляції яєчників використовували новий гормональний препарат для лікування безплідності, що належить до нового класу рекомбінантних гонадотропінів пролонгованої дії, – корифолітропін альфа. Особливістю цієї молекули є вдвічі більший період напіввиведення порівняно зі стандартним рекомбінантним ФСГ. Ця властивість дозволяє ініціювати та підтримувати мультифолікулярний ріст протягом 7 днів після одноразової підшкірної ін'єкції. Згідно з даними літератури, корифолітропін альфа у дозі 150 мкг ініціює у середньому трохи сильнішу відповідь яєчників порівняно з добовою щоденною дозою ФСГ 200 МЕ. Це дозволило використовувати препарат з метою контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) у поганих відповідачів у поєднанні з додатковими дозами ФСГ та антагоністами ГнРГ для спрощення дизайну схеми стимуляції, мінімізації кількості ін'єкцій та вкорочення тривалості циклу.

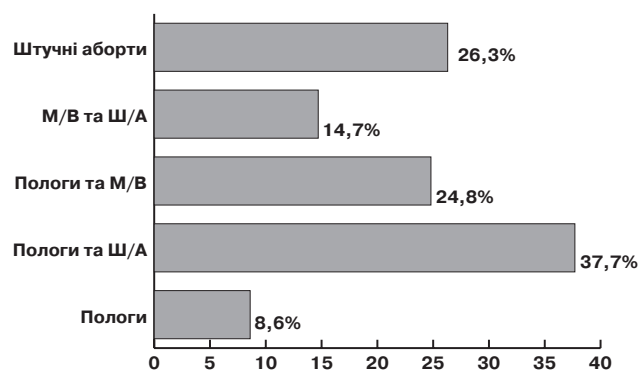
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отже, середній вік пацієнок, що лікувалися з приводу безплідності становив 38,6±3,9 року, а саме – віком 29–35 років було 65 (23,4%) жінок, 36–42 роки – 135 (48,5%) та віком понад 42 роки – 78 (28,1%) жінок (мал. 1).

Щодо індексу маси тіла (ІМТ), то середній його показник в обстежених жінок становив 23,8±1,4, тобто у переважній більшості жінок були нормальні показники, а саме – у 135 (48,6%) пацієнок ІМТ становив 20–26, у 86 (30,9%) спостерігалися дещо підвищені показники – 26–29 та у 57 (20,5%) – <20 (мал. 2).

Серед соматичної патології у жінок з безплідністю, що вступали у програму КСЯ, у значному відсотку випадків фіксували захворювання серцево-судинної системи (ССС) – 86 (30,9%) випадків, а саме: гіпертонічна хвороба – 69 (24,8%), вегетосудинна дистонія – 17 (6,1%). Крім того, у пацієнок спостерігалася значна кількість захворювань травного тракту – ТТ (40,6%), а саме: хронічний гастродуоденіт – 19 (6,8%) випадків, хронічний холецистит – 25 (8,9%), хронічний панкреатит – 24 (8,6%). Привертає увагу велика кількість захворювань внутрішніх органів запального генезу, а саме – у 28 (10,1%) жінок з безплідністю діагностовано хронічний пієлонефрит, хронічний тонзиліт спостерігався у 18 (6,5%) пацієнок, а також реєстрували значний відсоток автоімунної патології – 68 (24,5%) випадків (табл. 1).

Отже, у кожній другій пацієнтки виявлено екстрагені-



Мал. 3. Репродуктивний анамнез обстежених жінок (n=278), %

тальну патологію, яка може впливати на репродуктивний потенціал. Однак ця патологія перебувала у стадії компенсації та не була причиною протипоказання і відмови від лікування з приводу безплідності.

Аналіз менструальної функції засвідчив, що більшість жінок з безплідністю мали регулярний менструальний цикл – 176 (63,3%), при цьому регулярний менструальний цикл тривалістю 28–30 діб спостерігався переважно у жінок віком до 42 років – 154 (55,4%) випадки, у групі жінок віком 42–46 років у 63 (22,6%) пацієнок фіксували порушення менструального циклу з перевагою його вкорочення до 22–24 діб. При цьому у даній віковій групі значно частіше виявляли олігоменорею – 34 (12,2%) та аномальні маткові кровотечі – 16 (5,7%) випадків (табл. 2).

Під час вивчення репродуктивної функції зафіксовано, що первинна безплідність спостерігалася у 132 (47,4%) та вторинна – у 146 (52,6%) жінок. Аналізуючи репродуктивний анамнез пацієнок з вторинною безплідністю, встановлено, що лише 24 (8,6%) пацієнтки мали в анамнезі пологи, у 105 (37,7%) пацієнок були як пологи, так і штучні аборти, у 69 (24,8%) – пологи та мимовільні викидні, у 41 (14,7%) – мимовільні та штучні аборти. Привертає увагу достатньо велика кількість жінок, репродуктивний анамнез яких включав лише штучні аборти, – 73 (26,3%) (мал. 3).

Щодо гінекологічного анамнезу, то основні гінекологічні захворювання у жінок досліджуваних груп представлені у табл. 4.

Таблиця 4

Структура гінекологічної патології жінок з безплідністю, n=278

Нозологія	Абс. число	%
Хронічний сальпінгоофорит	154	55,4
Кольпіт, цервіцит, ерозія шийки матки	76	27,3
Міома матки	61	21,9
Генітальний ендометріоз	51	18,3
Кісти яєчників	68	24,5
Аномальні маткові кровотечі	32	11,5
Апоплексія яєчника	62	22,3
Позаматкова вагітність	32	11,5

Таблиця 5

Об'єми оперативних втручань у пацієнок з безплідністю, n=278

Об'єм операції	Абс. число	%
<i>Операції на маткових трубах:</i>		
• сальпінгооваріолізис	24	8,6
• сальпінгонеостомія	14	5,0
• тубектомія	9	3,2
<i>Операції на яєчниках:</i>		
• резекція яєчників	23	8,3
• енуклеація кіст яєчників	33	11,9
• оваріоектомія (аднексектомія)	9	3,2
<i>Операції на матці:</i>		
• консервативна міомектомія	15	5,4
Коагуляція вогнищ ендометріозу	7	2,5

Таблиця 6

Рівень антимюллера гормону в обстежених жінок, n=278

Показник АМГ, нг/мл	Абс. число	%
1,1–2,5	76	27,3
0,5–1,1	128	46,0
<0,4	78	26,7

Таблиця 7

Рівень АМГ відповідно до віку обстежених жінок (n=278), абс. число/%

Показник АМГ, нг/мл	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
1,1–2,5	36/12,9	36/12,9	4/1,4
0,5–1,1	28/10,1	84/30,2	16/5,7
<0,4	1/0,4	15/5,4	58/20,8

Під час аналізу структури гінекологічних захворювань у жінок з безплідністю привертає увагу значний відсоток патології, переважно пов'язаної з інфекційним чинником, а саме – хронічний сальпінгоофорит виявлено в анамнезі у 154 (55,4%) жінок з безплідністю, кольпіт, цервіцит – у 76 (27,3%) пацієнок. Це дозволяє припустити, що одним з чинників порушень фолікулогенезу в активному репродуктивному віці можуть бути запальні захворювання статевих органів. Крім цього, значна кількість жінок з безплідністю скаржилися на наявність патології, пов'язаної з гормональним дисбалансом, а саме: аномальних маткових кровотеч в анамнезі – 32 (11,5%), кіст яєчників – 68 (25,5%). Міому матки діагностовано у 61 (21,9%) пацієнтки з безплідністю, генітальний ендометріоз (аденоміоз, ендометріодні кісти яєчників) – у 51 (18,3%) пацієнтки, апоплексію яєчника зафіксовано в анамнезі 62 (22,3%) пацієнок та позаматкову вагітність – у 32 (11,5%).

Про оперативні втручання на внутрішніх статевих органах в анамнезі свідчили 84 (30,2%) пацієнтки, яким було

проведено у загальній кількості 134 оперативних втручання (табл. 5).

Отже, вивчення об'єму оперативних втручань встановило, що найбільш часто у жінок з безплідністю виконували операції на яєчниках, загальна кількість яких становила 65 (23,4%). При цьому, оцінюючи обґрунтованість хірургічного втручання, тільки у кожному другому випадку пацієнтка мала дані гістологічного дослідження, що підтверджували наявність у видаленій тканині яєчника ендометріодних кіст, тератом, серозних цистаденом, в інших випадках результати дослідження матеріалу свідчили про наявність функціональних кіст або були відсутні зовсім.

Отже, анамнестичні дані щодо соматичної патології, репродуктивного, гінекологічного анамнезу у жінок з безплідністю свідчать про можливість прогнозування в них бідної оваріальної відповіді у циклах КОС під час лікування безплідності, що демонструє наявність складного контингенту для реалізації репродуктивної функції.

Таблиця 8

Середня кількість антральних фолікулів в обстежених жінок залежно від віку, n=278

Показник	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
КАФ	6,5±2,5	4,5±2,3	1,5±1,2

Таблиця 9

Кількість антральних фолікулів відповідно до віку обстежених жінок (n=278), абс. число /%

КАФ	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
Більше 5	34/12,2	39/14,0	3/1,1
Менше 5	31/11,1	96/34,5	77/27,6

Таблиця 10

Схема призначення корифолітропіну альфа у поганих відповідачів

Призначення	Корифолітропін альфа, мкг	Додатковий ФСГ, МО	Антагоніст ГнРГ
Погані відповідачі з низьким оваріальним резервом (АМГ <1,1 нг/мл)	150	300	Стандартна з 6-го дня стимуляції або за наявності фолікула >14 мм

Наступним етапом дослідження стало вивчення ОР обстежених жінок шляхом дослідження рівня АМГ та кількості антральних фолікулів (КАФ) за даними ультразвукового обстеження. Так, за результатами дослідження рівня АМГ 76 (27,3%) пацієнток мали нормальний рівень гормону, а саме – середній показник $1,9 \pm 0,49$ нг/мл. Знижений рівень гормону фіксували у 128 (46,0%) пацієнток – середній показник $0,9 \pm 0,18$ нг/мл та у 78 (26,7%) пацієнток з безплідністю реєстрували виснаження яєчників з середнім показником АМГ $0,2 \pm 0,16$ нг/мл (табл. 6).

При цьому більшість пацієнток з виснаженням яєчників знаходились у віковій групі від 42 до 46 років, а саме – у 58 (20,8%) випадках у пацієнток даної вікової групи виявляли виснаження яєчників, у 16 (5,7%) випадках – знижений оваріальний резерв та у 4 (1,4%) рівень АМГ був на нижній межі норми. У групі жінок віком 36–41 рік у 84 (30,2%) випадках діагностований знижений показник АМГ, у 15 (5,4%) – виснаження яєчників та у 36 (12,9%) – нормальний рівень АМГ. У групі більш молодшого віку у жінок з безплідністю 36 (12,9%) пацієнток мали нормальні показники АМГ та 28 (10,1%) – знижені (табл. 7).

Щодо КАФ, то вона корелювала з показником АМГ та з віком пацієнток. Отже, у жінок віком 29–35 років середня КАФ становила $6,5 \pm 2,5$, причому КАФ більше 5 мали 34 (12,2%) пацієнтки; у жінок віком 36–41 рік середня кількість фолікулів становила $4,5 \pm 2,3$ – у 96 (34,5%) випадках менше 5 та у віковій групі 42–46 років середня кіль-

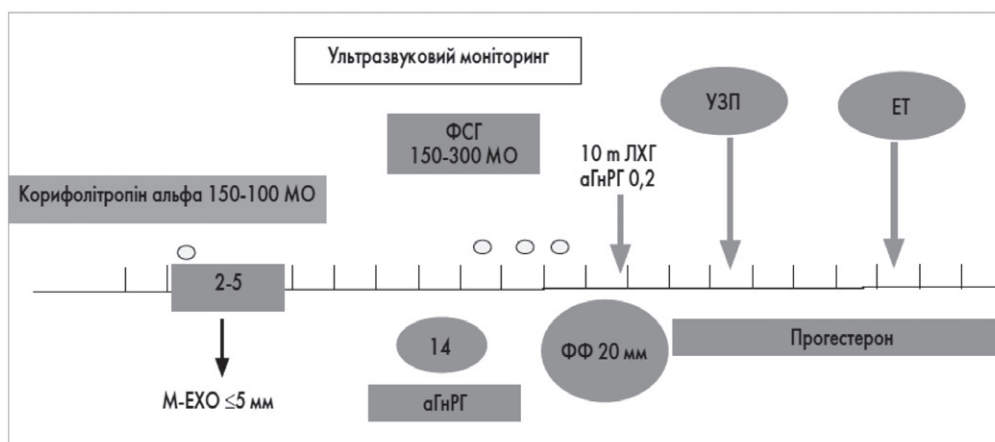
кість фолікулів становила $1,5 \pm 1,2$ – у 77 (27,%) випадках (табл. 8, 9).

Отже, у результаті проведеного дослідження у 74 (26,6%) жінок діагностовано вкрай низький ОР як за анамнестичними даними, так і за основними його маркерами – рівнем АМГ та КАФ. Ці жінки мали порушення менструального циклу за типом вкорочення або олігоменорею, з рівнем АМГ менше 0,4 нг/мл та КАФ $0,9 \pm 0,8$, причому 58 (20,8%) пацієнток були старшої вікової групи та 16 (5,8%) віком до 42 років. Дану категорію жінок вважали як неперспективну для отримання власного ооцита у програмі ЕКЗ, що було пояснено пацієнткам та запропоновано досягнення вагітності з використанням ооцитів донора.

Жінок з нормальним ОР та іншими факторами прогнозування бідної оваріальної відповіді на контрольовану стимуляцію та пацієнток зі зниженим ОР віком до 42 років – 204 жінки було залучено до програми КСЯ.

Пацієнтки були проспективно рандомізовані у дві групи на підставі режиму стимуляції яєчників: основна група – 118 пацієнток, у яких обрано протокол з використанням корифолітропіну альфа протягом перших 7 днів стимуляції, а потім рекомбінантний ФСГ у протоколі з антагоністами ГнРГ; група порівняння – 86 пацієнток, які отримували щоденні ін'єкції ФСГ у протоколі з антагоністами ГнРГ.

Схеми раціонального використання корифолітропіну альфа представлені у табл. 10 та на мал. 4.



Мал. 4. Протокол з антГнРГ + корифолітропін альфа

Эффективность запропонованих схем КСЯ у жінок досліджуваних груп, абс. число/%

Показник	Основна група, n=118	Група порівняння, n=86
Кількість ооцитів	3,0±0,8*	2,7±0,7
Кількість ембріонів	1,8±0,6*	1,7±0,7
Вагітність на цикл	23/19,4*	14/16,3
Вагітність на перенесення	25/21,2*	15/17,4
Частота імплантації	17/14,4*	12/13,9
Частота викиднів	15/12,7*	12/13,9

Примітка. * – Основна група/група порівняння ($p > 0,05$).

Досліджуючи ефективність запропонованих схем для поганих відповідачів, було проаналізовано результат стимуляції, кількість отриманих ооцитів, дроблення ембріонів, а також показники вагітності та імплантації.

У табл. 11 представлені дані щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів у результаті КСЯ у жінок досліджуваних груп, а також частоти настання вагітності на цикл, частоти настання вагітності на перенесення, частоти імплантації та частоти викиднів.

Отже, статистично вірогідних відмінностей між основною групою та групою порівняння не виявлено щодо кількості отриманих ооцитів ($3,0 \pm 0,8$ та $2,7 \pm 0,7$ відповідно) і кількості ембріонів ($1,8 \pm 0,6$ та $1,7 \pm 0,7$ відповідно). Зафіксовано вищі, хоч і не статистично значущі, результати на користь основної групи проти групи порівняння за частотою настання вагітності на цикл (відповідно 19% та 16,3%), частотою настання вагітності на перенесення (21,6% та 17,9% відповідно) і частотою імплантації (відповідно 14,7% та 13,4%). Також частота викиднів була подібною у пацієток, які отримували корифолітропін альфа, та тих, хто отримував щоденну ін'єкцію гФСН ($12,5\%$ та $14,2\%$ відповідно).

Медицинские преимущества контролируемой стимуляции яичников с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и корифоллитропина альфа в клинике ЭКО у плохих ответчиков Г.В. Стрелко

Цель исследования: изучение эффективности применения корифоллитропина альфа в схемах контролируемой стимуляции яичников с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) у плохих ответчиков.

Материалы и методы. Проведено исследование эффективности схемы контролируемой стимуляции яичников с применением пролонгированного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в протоколе с использованием антагонистов ГнРГ в сравнении с ежедневным введением рекомбинантного ФСГ по количеству полученных ооцитов, дроблению эмбрионов, показателям беременности и имплантации у 278 женщин с бесплодием.

Результаты. Доказано, что стимуляция яичников с корифоллитропином альфа является такой же эффективной, как и ежедневные инъекции рекомбинантного ФСГ, для лечения пациенток с плохой реакцией на стимуляцию. Кроме того, восприятие пациентками протоколов с использованием корифоллитропина альфа доказывают лучшую переносимость в сравнении с традиционными протоколами в связи с меньшим количеством инъекций, что снижает вероятность досрочного прекращения лечения.

Заключение. Представленные результаты исследования доказывают эффективность использования препарата корифоллитропина альфа с целью контролируемой стимуляции яичников у плохих ответчиков в сочетании с дополнительными дозами ФСГ и антагонистами ГнРГ для упрощения схемы стимуляции, минимизации количества инъекций и укорочения длительности цикла.

Ключевые слова: контролируемая стимуляция яичников, корифоллитропин альфа, плохие ответчики.

ВИСНОВКИ

Результати дослідження демонструють, що стимуляція яєчників з корифолітропіном альфа є настільки ж ефективною, як щоденна ін'єкція рекомбінантного ФСГ, для лікування пацієток з поганою реакцією на стимуляцію. Стосовно сприйняття пацієнтками протоколів із застосуванням корифолітропіну альфа, дослідження доводять кращу переносимість порівняно з традиційними протоколами.

Застосування ФСГ подовженої дії має таку саму ефективність (а в певних аспектах – навіть кращу), як і традиційні протоколи КОС, а саме – щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів у результаті КСЯ, а також частоти настання вагітності на 1 цикл та на 1 перенесення, частоти імплантації та частоти викиднів. Менша кількість ін'єкцій покращує переносимість лікування більшістю пацієнтів та знижує ймовірність дострокового припинення лікування. Як висновок – безперечно можна констатувати, що сприйняття пацієнтками протоколів із застосуванням корифолітропіну альфа демонструє кращу переносимість порівняно із традиційними протоколами.

Medical advantages of controlled ovarian stimulation in poor responders patients with corifoliotropin-alpha and antagonists of gonadotropine-rilising-hormon s in ART clinic Galyna Strelko

The objective: study of the effectiveness of coriophyllotropin alpha in controlled ovarian stimulation regimens with gonadotropin-rilising hormone antagonists in poor responders.

Materials and methods. The study of the effectiveness of the controlled ovarian stimulation regimen using long acting FSH in the protocol with GnRH antagonists was compared with the daily administration of recombinant FSH by the number of oocytes received, embryo digestion, pregnancy and implantation.

Results. It has been shown that ovarian stimulation with the use of coriophyllotropin alfa is as effective as a daily injection of recombinant FSH for the treatment of patients with a poor response to stimulation. In addition, the perception of patients with protocols with corifoliotropin alfa results in better tolerability than traditional protocols due to fewer injections, which reduces the likelihood of early termination of treatment.

Conclusion. The presented results of the study prove the effectiveness of using corifoliotropin alpha in combination with additional FSH daly doses and gonadotropin-rilising hormone antagonists. The effectiveness of this regimen is comparable with standard daily FSH injections for poor responders patients. The study regimen simplify the design of the stimulation scheme, minimize the number of injections, and shorten the duration of the cycle.

Key words controlled ovarian stimulation, poor responders, coriophyllotropin alpha.

Сведения об авторе

Стрелко Галина Владимировна – Медицинский центр «Семейный источник», 04053, г. Киев, ул. Кудрявская, 31–33; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 547-66-65. E-mail: gstrelko@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Polyzos N.P. and Devroey P. «A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel?» *Fertility and Sterility*, vol. 96, no. 5, pp. 1058.e7–1061.e7, 2011. View at Publisher View at Google Scholar-View at Scopus
2. Keay S.D., Liversedge N.H., Mathur R.S., and Jenkins J.M. «Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation» *The British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 104, no. 5, pp. 521–527, 1997. View at Publisher-View at Google Scholar-View at Scopus
3. Ben-Rafael Z., Bider D., Dan U., Zolti M., Levran D. and Mashiach S. «Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRH-a/hMG) in normal, high, and poor responders to hMG» *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, vol. 8, no. 1, pp. 33–36, 1991. View at Publisher-View at Google Scholar-View at Scopus
4. Jenkins J.M., Davies D.W., Devonport H., Anthony F.W., Gadd S.C., and R.H. G.M. Watson Masson, «Comparison of «poor» responders with «good» responders using a standard buserelein/human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization» *Human Reproduction*, vol. 6, no. 7, pp. 918–921, 1991. View at Google Scholar-View at Scopus
5. E.S. Surrey and W.B. Schoolcraft, «Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques.» *Fertility and Sterility*, vol. 73, no. 4, pp. 667–676, 2000. View at Publisher-View at Google Scholar-View at Scopus
6. Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Diedrich K., Tarlatzis B.C. and Griesinger G. «Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis» *Human Reproduction Update*, vol. 15, no. 6, pp. 613–622, 2009. View at Publisher-View at Google Scholar-View at Scopus
7. Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C.J.M., Tarlatzis B., Nargund G. and Gianaroli L. «ESHRE consensus on the definition of «poor response» to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria.» *Human Reproduction*, vol. 26, no. 7, pp. 1616–1624, 2011. View at Publisher-View at Google Scholar-View at Scopus
8. Faddy M.J., Gosden R.G., Gougeon A., Richardson S.J. and Nelson J.F. «Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause» *Human Reproduction*, vol. 7, no. 10, pp. 1342–1346, 1992. View at Google Scholar-View at Scopus
9. de Ziegler D., Borghese B. and Chapron C. «Endometriosis and infertility: pathophysiology and management» *The Lancet*, vol. 376, no. 9742, pp. 730–738, 2010. View at Publisher-View at Google Scholar-View at Scopus
10. Benaglia L., Somigliana E., Vighi V., Ragni G., Vercellini P. and Fedele L. «Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas» *Human Reproduction*, vol. 25, no. 3, pp. 678–682, 2010. View at Publisher-View at Google Scholar-View at Scopus

Статья поступила в редакцию 04.02.2018

Шановні читачі!

ДП «Преса» розпочинає передплату на журнал «Здоровье женщины» на II півріччя 2018 року

Передплату можна оформити за «Каталогом видань України»:

- у відділеннях поштового зв'язку
- в операційних залах поштамтів
- у пунктах приймання передплати
- на сайті ДП «Преса» www.presa.ua
- на сайті УДППЗ «Укрпошта» www.ukrposhta.ua

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: **74598**