

Применение антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона как вспомогательный метод лечения нарушений репродуктивной функции (мета-анализ)

Основным методом лечения нарушений репродуктивной функции во второй половине XX века стала контролируемая гиперстимуляция яичников (КГЯ), сопровождающаяся искусственным оплодотворением (ИО) или интрацитоплазматической инъекцией спермы (ИЦИС). Одним из аспектов применения КГЯ-ИО или ИЦИС является увеличение концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) до того, как фолликул достигнет оптимального размера для стимуляции овуляции. Этот фактор негативно воздействует на дозревание фолликулов у многих женщин. Начало применения агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (АГнРГ) снижало число случаев такого повышения ЛГ путем обратной блокады выделения гонадотропина гипофизом. В результате повышается эффективность метода. Однако применение АГнРГ имеет свои недостатки. Хотя стандартный протокол применения АГнРГ является достаточно эффективным, он предполагает две-три недели десенситизации, что требует значительных финансовых затрат. В качестве средства, препятствующего раннему повышению концентрации ЛГ, были созданы антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (АнтГнРГ). Они обладают различным фармакологическим действием. Некоторые из препаратов угнетают работу рецепторов гипофиза, отвечающих за выделение ГнРГ, и снижают чувствительность гонадотропных кле-

ток. Другие связываются с рецепторами и тем самым не дают эндогенному ГнРГ стимулировать клетки гипофиза. Блокада рецепторов обеспечивает быстрое прекращение секреции гонадотропина. Первое поколение АнтГнРГ вызывало аллергические побочные эффекты, негативно влиявших на клинические результаты исследований; третье поколение этих препаратов, среди которых ганиреликс и цетрореликс, уже не имеет таких недостатков. Обобщая, можно сказать следующее: допускается, что применение АнтГнРГ во время КГЯ значительно сократит период лечения и необходимость использования гонадотропина в сравнении с применением агонистов. Среди других потенциальных преимуществ – снижение риска развития острого синдрома гиперстимуляции яичников и отсутствие синдрома дефицита эстрогена (например, приливы, нарушения сна и головная боль), который часто имеет место в случае применения агонистов длительного действия.

В 2001 году был опубликован первый Кокрановский обзор, касающийся этой темы. Он был отредактирован в 2006 году. Обзор, приведенный в этой публикации, является еще одним дополнением, и охватывает результаты сравнения использования АнтГнРГ и АГнРГ длительного действия среди женщин, которым показаны КГЯ-ИО или ИЦИС. Целью обзора является оценка эффективности и безопас-

Таблица. Пациент или популяция: пациенты с бесплодием, которых лечили посредством вспомогательной репродуктивной технологии

Расположение: клиники по лечению бесплодия

Метод воздействия: антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH)

Контрольная группа: длинный протокол с агонистами GnRH

Исход	Сравнительный риск* (95% CI)		Относительный эффект (95% CI)	Количество участников (исследований)	Точность данных (GRADE)**
	Предполагаемый риск	Соответствующий риск			
	Агонисты GnRH	Антагонисты GnRH			
Средний брутто-коэффициент рождаемости среди женщин, отобранных рандомизировано – на количество всех женщин	314 на 1000	282 на 1000 (240–331)	KP***0,86 (0,69–1,08)	1515 (9 исследований)	Средний
Среднее число непрерывных беременностей среди женщин, отобранных рандомизировано – на количество всех женщин	303 на 1000	277 на 1000 (251–303)	KP 0,88 (0,77–1)	5014 (28 исследований)	Средний
Средняя частота наступления клинической беременности среди женщин, отобранных рандомизировано – на количество всех женщин	315 на 1000	279 на 1000 (256–302)	KP 0,84 (0,75–0,94)	6571 (41 исследований)	Средний
Среднее число случаев синдрома гиперстимуляции яичников среди женщин отобранных рандомизировано – на количество всех женщин	66 на 1000	29 на 1000 (23–39)	KP 0,43 (0,33–0,57)	5417 (29 исследований)	Низкий
Средний процент выкидышей среди беременных	118 на 1000	114 на 1000 (86–149)	KP 0,96 (0,7–1,31)	1647 (27 исследований)	Низкий

Примечания: * – Базовые значения предполагаемого риска (то есть усредненного показателя) указаны в подстрочных примечаниях. Соответствующий риск (и его 95% CI) базируется на предполагаемом риске контрольной группы и относительном эффекте воздействия (и его 95% CI); ** – рабочая группа по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций; CI – доверительный интервал; ***KP – коэффициент риска.

ности применения АнтГнРГ в сравнении с АГнРГ во время контролируемой гиперстимуляции яичников. В обзор были включены результаты только рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), имеющих параллельную разработку. Если исследование являлось перекрестным, принимались во внимание результаты до смены препаратов.

В исследования, включенные в обзор, привлекались пары со сниженной репродуктивной способностью, которым была назначена КГЯ-ИО или ИЦИС и которые применяли АнтГнРГ для снижения уровня ЛГ. Вмешательства предполагали угнетение гипофиза путем применения АнтГнРГ (например, ганиреликса и цетрореликса) или АГнРГ длительного действия параллельно со стимуляцией яичников при помощи рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона и мочевого или человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ), или применения обоих гормонов, или цитрата кломифена в рамках КГЯ или ИЦИС.

В качестве первичных результатов рассматривались:

- количество живорожденных детей на одну женщину, что определялось, исходя из рождения живого плода после двадцати недель беременности;
- частота проявлений острого синдрома гиперстимуляции яичников на одну женщину, с учетом клинических проявлений, лабораторных исследований и ультразвуковых исследований.

Вторичные результаты:

- показатель беременности (ПБ), который определялся с учетом беременности сроком свыше двенадцати недель;
- показатели клинической беременности (ПКБ) определялись с учетом наличия оболочки и сердцебиения плода во время ультразвуковых исследований;
- частота выкидышей определялась с учетом прерывания беременности до двадцатой недели;

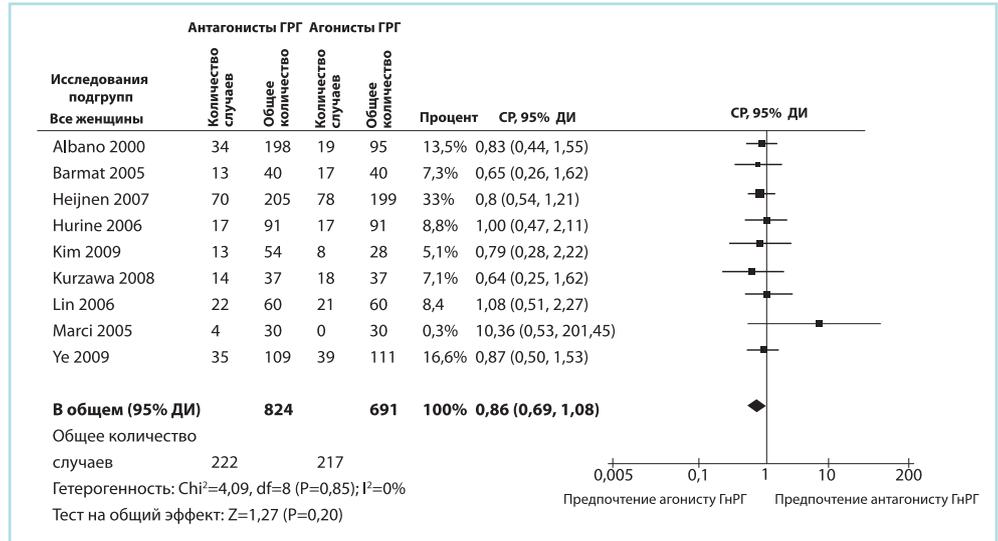


Рис. 1. Сравнительный анализ: результаты применения антагонистов ГнРГ в сравнении с применением агонистов ГнРГ: показатели живорождения из расчета на одну рандомизированную женщину

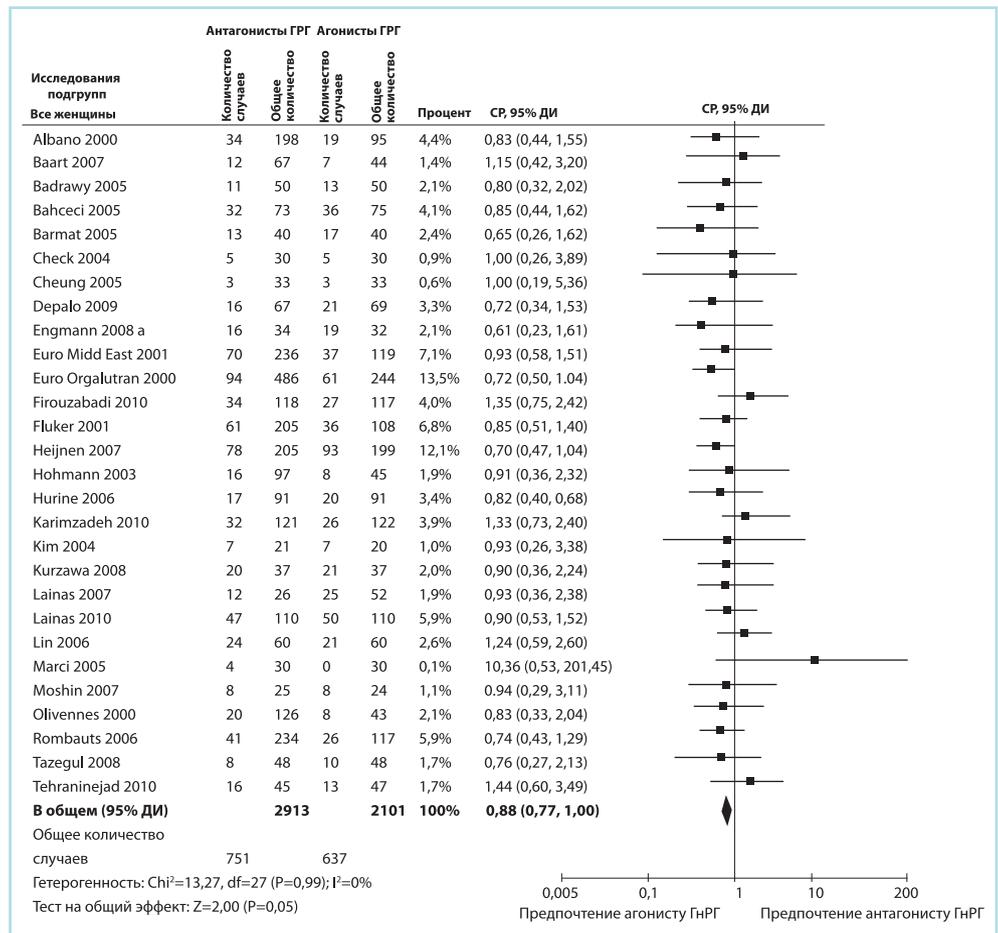


Рис. 2. Сравнительный анализ применения антагонистов ГнРГ и агонистов ГнРГ: показатель развивающейся беременности из расчета на одну рандомизированную женщину

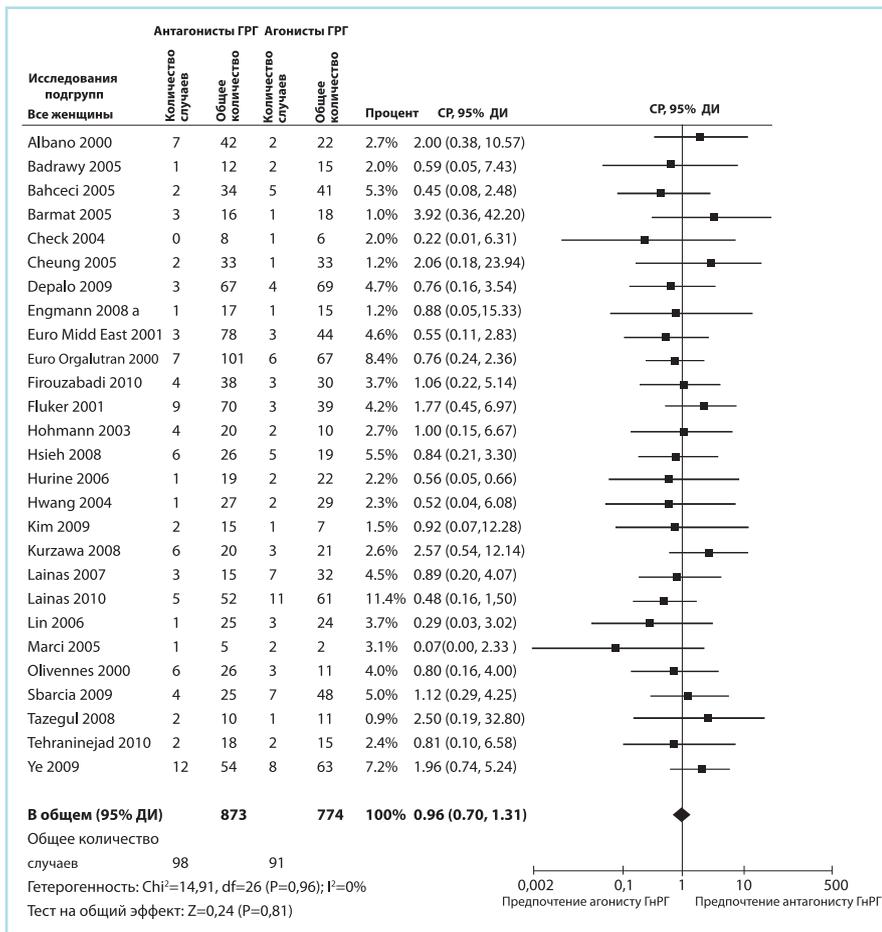


Рис. 3. Показатель прерывания беременности

- учитывалось также число прерванных циклов.

Относительно метода выбора исследований, во внимание принимались результаты всех опубликованных и неопубликованных исследований, отвечающих стратегии обзора. Наиболее актуальные исследования были проведены в апреле 2010 года. Среди исследованных электронных источников – Центральный реестр контролируемых Кокрановских исследований, Ovid MEDLINE, EMBASE, специальный реестр менструальных расстройств и групп с нарушением репродуктивной функции, PsycINFO, CINAHL, реестр зарегистрированных и текущих исследований, дополнения ISI Web of Knowledge, LILACS, ClinicalStudyResults, PubMed, SINGLE.

Систематизация и анализ данных проводились в соответствии с Кокрановским руководством. То же самое касается статистического анализа.

В результате был проведен обзор 45 рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 7511 женщин. Из общего числа исследований 12 – мультицентровые, 33 – одноцентровые.

При проведении всех исследований сравнивалось действие АнтГнРГ и агонистов ГнРГ во время лечения женщин, которым были назначены КГЯ или ИЦИС. Были определены три протокола применения антагонистов: длительное применение одного антаго-

ниста; фиксированное ежедневное применение; нефиксированное ежедневное применение. В течение 14 исследований имело место предварительное применение пероральных контрацептивов. Стимуляция яичников пациенток, принимавших АнтГнРГ, проводилась на второй-третий день менструального цикла. Применение АнтГнРГ начиналось на шестой день стимуляции путем подкожного введения вплоть до дня применения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и в зависимости от доминантного размера фолликула. Применение агониста ГнРГ длительного действия начиналось в середине фазы желтого тела путем интраназального или подкожного введения. Стимуляция яичников начиналась через две недели после угнетения гипофиза. В обеих группах стимуляция проводилась с применением фиксированных доз рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона, которые составляли 150 или 225 ед., или менопаузального гонадотропина человека. Дальнейшее наблюдение проводилось с целью определения количества рожденных детей, а также показателя рождения живых детей и числа беременностей. Во время 29 исследований была указана частота развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Результаты исследования

К исследованиям были привлечены 7511 участников. Анализ показателей осуществлялся с учетом числа рандомизированных женщин, а не числа участников, проходивших лечение. В течение исследования производилось сравнение антагонистов ГнРГ и агонистов ГнРГ длительного действия, основные результаты отражены в таблице.

В результате исследования были получены следующие результаты:

- не было зафиксировано статистического отличия относительно числа новорожденных живых детей среди женщин, получавших антагонисты и агонисты (9 РКИ; СР 0,86, 95% ДИ 0,69–1,08; P=0,20; I²=0%) (рис. 1);
- нет достоверной разницы между группами относительно показателя развивающихся беременностей (28 РКИ; СР 0,88, 95% ДИ 0,77–1,00; P=0,99; I²=0%);
- статистически ниже частота синдрома гиперстимуляции яичников в группе с антагонистами (29 РКИ; СР 0,43, 95% ДИ, 0,33–0,57; P=0,19; I²=19%) – снижение на 50% (рис. 4).

Относительно числа развивающихся беременностей были получены такие результаты.

1. Все женщины: статистические различия не были зафиксированы (28 исследований; СР 0,88, 95% ДИ 0,77–1,00; P=0,99; I²=0%) (рис. 2).

- Женщины с поликистозным синдромом яичников: различий не наблюдалось (7 исследований; СР 0,91, 95% ДИ 0,67–1,22; P=0,94; I²=0%).
- Женщины, принимавшие АнтГнРГ и не принимавшие пероральные контрацептивы: статистические различия зафиксированы не были (18 исследований; СР 0,87, 95% ДИ 0,75–1,02; P=0,87; I²=0%).
- Женщины, получавшие АнтГнРГ по гибкому графику: разницы не наблюдалось (15 исследований; СР 0,99, 95% ДИ 0,80–1,23; P=0,94; I²=0%).
- Женщины, принимавшие АнтГнРГ по фиксированному графику: разница зафиксирована не была (9 исследований; СР 0,87, 95% ДИ 0,71–1,06; P=0,94; I²=0%).
- Разница между применением антагонистов и агонистов ГнРГ не была обнаружена (24 исследования; СР 0,87, 95% ДИ 0,76–0,99; P=0,99; I²=0%).

При анализе показателей клинической беременности были обнаружены преимущества применения АнтГнРГ (41 исследование; СР 0,84, 95% ДИ 0,75–0,94; P=0,96; I²=0%).

Что касается количества выкидышей, статистическая разница обнаружена не была (28 исследований; СР 0,98, 95% ДИ 0,72–1,33; P=0,97; I²=0%) (рис. 3).

Отмена цикла чаще наблюдалась в группе, принимавшей агонист (17 исследований; СР 0,62, 95% ДИ 0,41–0,92; P=0,82; I²=0%).

Частота развития острого синдрома гиперстимуляции яичников среди всех женщин в группе, где применялся АнтГнРГ, была ниже (29 исследований; СР 0,43, 95% ДИ 0,33–0,57; P=0,19; I²=19%) (рис. 4).

Таким образом, можно с уверенностью говорить, что протоколы на антагонистах ГнРГ более безопасны, чем на агонистах, в циклах КГЯ-ИО или ИЦИС.

Итоги основных результатов обзора заключаются в концентрации данных относительно безопасности и эффективности применения АнтГнРГ в сравнении с агонистами ГнРГ. Предыдущие версии такого систематического обзора охватывали 27 исследований, настоящая версия рассматривает 45 контролируемых рандомизированных исследований, в которых принимали участие 7511 женщин. Следовательно, этот систематизированный обзор и мета-анализ является наиболее современной и самой крупной базой данных в сфере сравнения применения антагонистов и агонистов ГнРГ в процессе КГЯ и ИЦИС. Принимая во внимание безопасность применения, АнтГнРГ значительно снижают частоту развития острого синдрома гиперстимуляции яичников. Кроме того, во время применения АнтГнРГ частота прекращения цикла из-за развития острого синдрома гиперстиму-

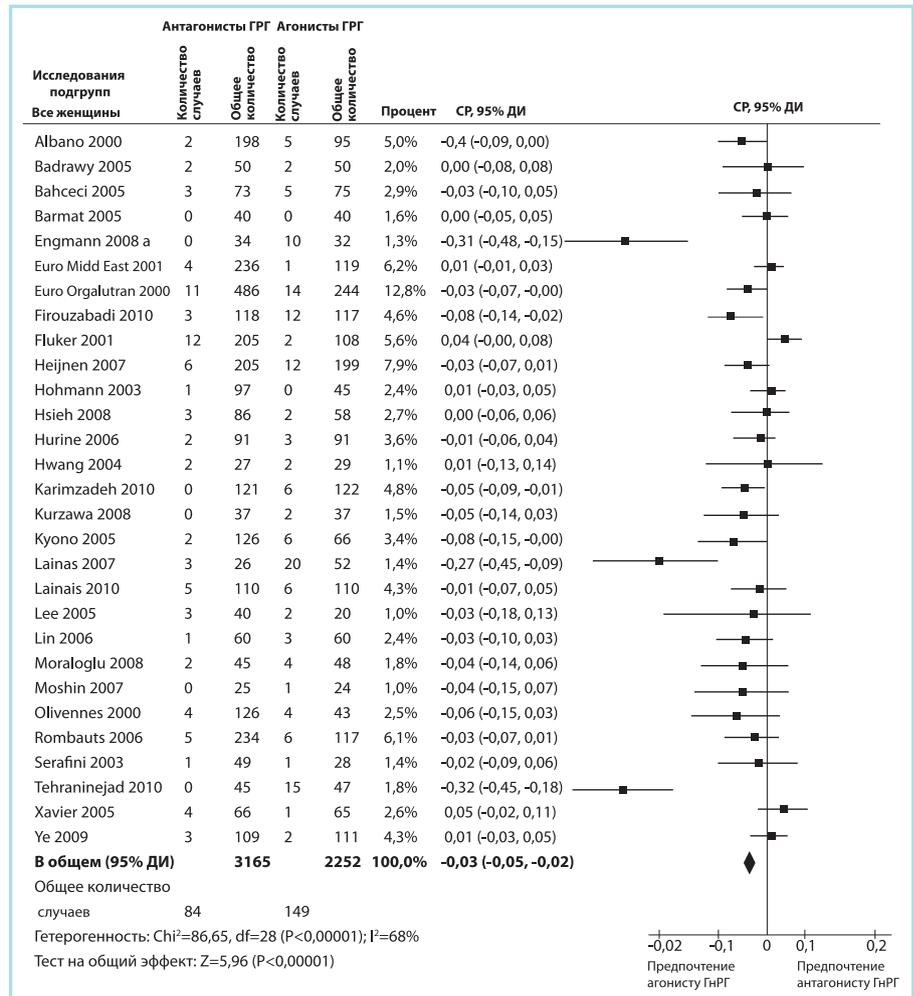


Рис. 4. Сравнительный анализ применения Антагониста ГнРГ та Агониста ГнРГ: показатели гиперстимуляции яичников из расчета одну рандомизированную женщину

ляции яичников была на 53% меньше в сравнении с соответствующим показателем при применении агонистов ГнРГ.

Во время анализа подгруппы исследования пероральных контрацептивов не были обнаружены различия показателей длительной и клинической беременности.

К сожалению, не существует возможности провести экономическую оценку обоих протоколов. Однако можно допустить, что замена АнтГнРГ на аналогичный препарат может значительно снизить стоимость цикла. Следует помнить, что экономическая оправданность должна определяться из расчета на одну беременность, а не на цикл. Необходимо также принимать во внимание непрямые траты, например, отсутствие больного на работе, снижение трудоспособности и другие расходы, обусловленные разницей в длительности лечения.

Применение АнтГнРГ и предварительное применение пероральных контрацептивов является простой альтернативой угнетения гонадотропина в период ранней фазы фолликула. Этот режим можно использовать, чтобы улучшить синхронизацию развития фолликулов и планирования КГЯ или ИЦИС. Во время некоторых исследований выяснилось, что предварительное при-

менение пероральных контрацептивов может стать причиной более долгого периода стимуляции, применения больших доз гонадотропина и более низких показателей беременности. В свою очередь, авторы данного анализа не обнаружили значительного влияния на показатели беременности. Тот факт, что применение пероральных контрацептивов не повлияло на результаты применения как антагонистов, так и агонистов, указывает на то, что их применение может быть универсальным подходом в рамках стимуляции яичников.

Углубление знаний о применении АнтГнРГ может положительно воздействовать на показатели беременности, что, в свою очередь, положительно влияет на результаты исследований применения АнтГнРГ.

Заклучение

Подводя итог, можно сказать, что полученные данные свидетельствуют о положительных результатах применения антагонистов ГнРГ при проведении КГЯ и ИЦИС, особенно среди женщин, имеющих высокий риск развития острого синдрома гиперстимуляции яичников. В частности, применение именно антагонистов ГнРГ значительно снижает риск развития этого синдрома. Применение антагонистов может быть положительным среди пациентов, имеющих низкую восприимчивость к препарату, поскольку они снижают угнетение эндогенного гонадотропина.

В течение десятилетий стандартным протоколом было применение агонистов ГнРГ и максимальная стимуляция яичников. Однако этот протокол сложен, требует значительных финансовых расходов и мониторинга, а также приводит к патологическому

изменению гормонального фона женщины. Значительно целесообразнее обеспечить более умеренную стимуляцию яичников с использованием антагонистов ГнРГ, так как это дает ощутимо лучшие результаты.

Таким образом, с уверенностью можно сказать, что протоколы на антагонистах ГнРГ более безопасны, чем на агонистах ГнРГ. В пользу антагонистов также говорит более короткий курс лечения, меньшее количество дней стимуляции и уменьшение количества гонадотропинов. Нет достоверной разницы в эффективности между протоколами на антагонистах и агонистах, но существует достоверное снижение частоты тяжелых случаев СГЯ на антагонистах.

Относительно практического применения результатов исследований авторы обзора предлагают переход с использования протоколов с агонистами ГнРГ на протоколы с антагонистами ГнРГ, которые являются более безопасным, простым и менее затратным по времени методом.

*Статья подготовлена редакцией
журнала «Ліки України»
по материалам, предоставленным компанией MSD*

Литература

1. Al-Inany H.G., Youssef M.A.F.M., Aboulghar M., Broekmans F., Sterrenburg M., Smit J., Abou-Setta A.M. // The Cochrane Library. – 2011. – Issue 5