

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона в практике вспомогательных репродуктивных технологий. Клиническая лекция

Т. А. Назаренко^{1, 2, 3}, О. С. Балахонцева², В. М. Здановский⁴, М. Б. Хамошина³

¹ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

² Центр лечения бесплодия «ЭКО», г. Москва

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва

⁴ Медицинский центр «Лера», г. Москва

Цель клинической лекции: показать, что длинные протоколы стимуляции яичников с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и протоколы с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) могут равноценно использоваться в клинической практике.

Основные положения. Обсуждаются вопросы применения аналогов ГнРГ при стимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Представлены механизмы действия аГнРГ и антГнРГ, рассмотрены достоинства и недостатки протоколов стимуляции с аГнРГ и антГнРГ.

Заключение. Выбор протокола стимуляции яичников должен базироваться на клинико-анамнестических характеристиках пациенток и состоянии их овариального резерва, а также на знании химической структуры и механизма действия того или иного препарата. Аналоги ГнРГ — аГнРГ и антГнРГ — не являются взаимозаменяемыми, каждый из них в программах ЭКО следует назначать по показаниям, исходя из цели провести стимуляцию яичников максимально эффективно и безопасно для пациентки.

Ключевые слова: гонадотропин-рилизинг-гормон, протокол стимуляции яичников, экстракорпоральное оплодотворение.

Clinical Lecture: Using Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues Within Assisted-Reproductive Technologies

T. A. Nazarenko^{1, 2, 3}, O. S. Balakhontseva², V. M. Zdanovsky⁴, M. B. Khamoshina³

¹ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

² IFV Center for Infertility Treatment, Moscow

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁴ Lera Medical Center, Moscow

Purpose of the Clinical Lecture: To prove that long gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) and the gonadotropin-releasing hormone antagonist (GnRH-ant) ovarian-stimulation protocols can be equally effective in clinical practice.

Key Points: The authors discuss the uses of GnRH analogues for ovarian stimulation in in-vitro-fertilization (IVF) programs. They also show how GnRH-a and GnRH-ant work, and describe the advantages and disadvantages of stimulation programs that use GnRH-a and GnRH-ant.

Conclusion: The choice of an ovarian-stimulation protocol should be made, based on the patient's clinical and medical-history data, their ovarian reserve, the preparation's chemical structure and its mechanism of action. Overall, GnRH analogues — GnRH-a and GnRH-ant — cannot be used interchangeably. In IVF programs, each preparation should be prescribed as clinically indicated with the aim of stimulating the ovaries as effectively and safely as possible.

Keywords: gonadotropin-releasing hormone, ovarian-stimulation protocol, in-vitro fertilization.

Использование аналогов ГнРГ в программах ВРТ настолько хорошо исследовано, что, казалось бы, поводов для еще одной публикации не существует. Действительно, многочисленные метаанализы, проведенные в течение последних 15 лет, показали принципиально аналогичную эффективность длинных протоколов стимуляции яичников с агонистами ГнРГ (аГнРГ) и протоколов с антагонистами ГнРГ (антГнРГ). Те и другие имеют свои слабые и сильные стороны.

Цель клинической лекции: показать, что оба протокола стимуляции, с аГнРГ (длинный протокол) и с антГнРГ, могут равноценно использоваться в клинической практике.

Длинные протоколы предполагают более продолжительное лечение, что создает определенный дискомфорт для пациенток; при проведении десенсилизации могут персистировать фолликулярные кисты, редукция которых еще более затягивает лечение; для стимуляции подчас требуется введение больших доз гонадотропинов, на фоне десенсилизации может наступить беременность, нельзя поменять триггер овуляции при угрозе синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Но при назначении длинного протокола стимуляция яичников более предсказуема и управляема, врач чувствует себя увереннее и не боится неправильного

Балахонцева Ольга Сергеевна — к. м. н., врач ООО «Центр лечения бесплодия "ЭКО"». 115191, г. Москва, Холодильный пер., д. 2, стр. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Здановский Валерий Мстиславович — д. м. н., профессор, генеральный директор ООО «Медицинский центр "Лера"». 115191, г. Москва, Холодильный пер., д. 2, стр. 2. E-mail: zdan@list.ru

Назаренко Татьяна Алексеевна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; главный научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИИАГ; заместитель генерального директора по научно-лечебной работе ООО «Центр лечения бесплодия "ЭКО"», д. м. н., профессор. 115191, г. Москва, Холодильный пер., д. 2, стр. 2. E-mail: t.nazarenko@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: tba999@mail.ru

выбора дня пункции, нет опасности «паразитарных пиков» лютеинизирующего гормона (ЛГ), пул растущих фолликулов более равномерный, есть возможность «подтянуть мелкие фолликулы» и получить больше качественных ооцитов.

Из представленного сравнения вытекают преимущества и недостатки протоколов с анТГнРГ. При них меньше нагрузка на пациентку, лечение менее длительное, меньше дозы вводимых гонадотропинов при равных параметрах овариального резерва, возможна замена триггера овуляции при угрозе СГЯ. Протоколы с анТГнРГ небезосновательно рассматривают как «дружественные» пациентке. Но иногда пул растущих фолликулов неравномерен и приходится ориентироваться на два или три доминантных фолликула, остальные могут значительно отставать; необходимо тщательно выбирать день введения триггера овуляции, не исключены «паразитарные пики» ЛГ. Нередко при равных исходных условиях удается получить меньшее количество зрелых клеток. Тем не менее частота наступления беременности при использовании длинных протоколов с аГнРГ и протоколов с анТГнРГ, по данным крупных анализов, не различается [4].

Мы сознательно не касаемся патогенетических основ формирования СГЯ, групп риска, классификаций и т. д.: эти данные широко представлены в литературе. Вместе с тем именно повышенный риск СГЯ зачастую является главным аргументом при выборе протоколов с анТГнРГ. Но действительно ли риск развития СГЯ статистически значимо ниже при использовании протоколов с анТГнРГ? Обратимся к результатам исследований, в которых сравнивали частоту СГЯ в длинных протоколах с аГнРГ и протоколах с анТГнРГ [8].

Анализ имеющихся источников показывает, что статистически значимой разницы в частоте развития СГЯ при использовании двух протоколов стимуляции не обнаружено. Следовательно, дело отнюдь не в протоколе, а в правильном его использовании, которое подразумевает адекватность отбора пациенток и вводимых доз гонадотропинов. Естественно, что молодым женщинам, имеющим мультифолликулярные яичники, не следует назначать длинные протоколы — это удлинит и удорожает лечение, не повышает, а зачастую снижает его эффективность и просто лишено смысла. Но если в протоколах с анТГнРГ в тех же клинических ситуациях назначать большие дозы гонадотропинов (свыше 150 МЕ), то риск гиперстимуляции яичников так же высок, как и в протоколах с аГнРГ.

Следовательно, как в длинных протоколах, так и в протоколах с анТГнРГ возникновение СГЯ менее вероятно при использовании умеренной стимуляции. Скорее всего, основная причина развития СГЯ не в выборе аналога ГнРГ и протокола, а в интенсивности стимуляции гонадотропинами и дозах вводимых препаратов у женщин, априори имеющих риск гиперстимуляции яичников.

Распространенным является мнение о том, что пациенткам с миомой матки или эндометриозом лучше назначать длинные протоколы стимуляции яичников в программах ЭКО. Очевидно, что оно базируется на терапевтических эффектах аГнРГ при купировании клинических симптомов, характерных для указанных заболеваний. Действительно, длительное (на протяжении 3–6 месяцев) использование аГнРГ приводит к аменорее, на фоне которой уменьшаются миоматозные узлы, исчезают боли, повышается уровень гемоглобина в случае исходной анемии, улучшается общее состояние [2].

Вместе с тем является ли это принципиальным моментом в классических длинных протоколах с аГнРГ? Ставим ли мы в этих случаях задачу лечения гинекологического заболева-

ния? Скорее всего, нет. В клинической практике существует тактика, когда аГнРГ назначают в течение 2–3 месяцев и затем на фоне аменореи начинают стимулировать яичники. Она применяется нечасто и используется при тяжелых формах перитонеального эндометриоза или аденомиоза с целью лечения заболевания и последующего достижения беременности. Однако в таких ситуациях существует опасность «бедного» ответа яичников на фоне выраженной десенситизации гипоталамо-гипофизарной системы, поэтому необходима предварительная оценка состояния овариального резерва и перспектив стимуляции.

В других ситуациях, при наличии перитонеального эндометриоза в анамнезе, оперированных или имеющих эндометриодных кист или миом матки, аденомиоза I–II степени, протокол стимуляции следует выбирать, исходя из общепринятых норм, ориентируясь на возраст женщины и состояние овариального резерва. Вряд ли оправданны жесткие позиции по обязательному в этих случаях назначению длинных протоколов с аГнРГ.

Еще одним спорным моментом является стимуляция яичников у женщин с прогнозируемым «бедным» или субоптимальным ответом. Довольно распространено мнение, что в таких ситуациях лучше использовать протоколы с анТГнРГ, так как предварительная десенситизация гипоталамо-гипофизарной системы может способствовать выраженному подавлению функции яичников и отсутствию реакции на введение гонадотропинов [5, 6]. Возможно, это мнение оправданно в случаях резкого снижения овариального резерва, когда получить более 1–2 фолликулов не представляется возможным. Но в подобных ситуациях никакой протокол стимуляции, в том числе и с анТГнРГ, не способен обеспечить лучший ответ [7].

Если же мы рассматриваем женщин с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников, когда не рассчитываем получить более 4–5 ооцитов, то у них длинные протоколы могут обладать преимуществом.

Чтобы пояснить данное положение, стоит напомнить физиологию менструального цикла женщины и механизм действия аГнРГ. Известно, что формирование пула фолликулов, которые вступят в активную фазу фолликулогенеза в следующем цикле, происходит в середине лютеиновой фазы цикла предыдущего. Этот пул закладывается под влиянием так называемых повторных пиков гонадотропинов — фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ [1]. Предполагается, что величина и качество заложенного пула фолликулов определяют в последующем успешность или неуспешность стимуляции яичников. В свою очередь, аГнРГ, назначенные в середине лютеиновой фазы предыдущего цикла, могут помочь сформировать полноценный пул фолликулов благодаря строению и механизму действия этих препаратов.

Надо отметить, что аГнРГ — группа синтетических соединений, сходных по строению с эндогенным ГнРГ и имеющих в определенных положениях (как правило, в положениях 6 и 10) замещенные аминокислотные остатки. Биологическая активность аГнРГ превышает активность естественного гормона в 50–100 раз, а продолжительность их действия зависит от метода введения и естественных растворителей.

Действие аГнРГ складывается из двух фаз: в начале введения препарата по принципу прямой регуляции в аденогипофизе значительно усиливается секреция гонадотропинов (ФСГ — в 2 раза, ЛГ — в 4 раза). Высокие их уровни стимулируют яичники, что может способствовать формированию полноценного пула фолликулов. В то же время нельзя исключить

образование в них фолликулярных кист, значительное повышение уровня E_2 ; нередко появляются кровяные выделения из половых путей. Этот период называется фазой активации, которая длится около 12–14 дней.

При продолжающемся действии препарата прекращается функциональная активность связанных с аГнРГ рецепторов на поверхности клеток аденогипофиза, т. е. рецепторы теряют способность отвечать на секреторные сигналы. Вследствие падения уровней гонадотропинов в крови наблюдается блокада функциональной активности яичников, сопровождающаяся резким снижением концентрации E_2 в крови, — фаза десенситизации. Для определения этого состояния используют различные термины: «парадоксальный ингибирующий эффект ГнРГ», «обратимая лекарственная гипофизэктомия», «гипогонадотропный гипогонадизм», «медикаментозная кастрация» и др. [3]. После окончания действия препарата функциональная активность репродуктивной системы восстанавливается, но скорость этого восстановления различна и зависит от ряда факторов: количества рецепторов, индивидуальной чувствительности, исходного состояния репродуктивной системы, возраста женщины.

В основном в клинической практике используют производные трипторелина по 0,1 мг подкожно ежедневно. У пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников без ущерба для исхода лечения можно применять половинную дозу — 0,05 мг.

В контексте изложенного назначение аГнРГ в длинном протоколе стимуляции яичников у женщин с риском субоптимального ответа является показанной процедурой, так как мы пытаемся, с одной стороны, сформировать более полноценный пул фолликулов, с другой — стимулировать их равномерный рост. При использовании антГнРГ в этих ситуациях пул фолликулов уже сформирован под влиянием собственного ФСГ и мы стимулируем лишь то, что уже заложено в яичниках, причем фолликулы могут иметь разную чувствительность к вводимым гонадотропинам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbieri R. L. *The endocrinology of the menstrual cycle // Methods Mol. Biol.* 2014. N 1154. P. 145–169.
2. Eftekhar M., Mohammadian F., Yousefnejad F., Khani P. *Microdose GnRH Agonist Flare-Up versus Ultrashort GnRH Agonist Combined with Fixed GnRH Antagonist in Poor Responders of Assisted Reproductive Techniques Cycles // Int. J. Fertil. Steril.* 2013. Vol. 6. N 4. P. 266–271.
3. Elzahr M. A., Moawad A., Madkour W. A., Ali M. et al. *Does medical debulking with gonadotrophin-releasing hormone agonist facilitate vaginal hysterectomy with a moderate enlarged uterus? A randomized control study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 169. N 2. P. 326–330.
4. Rabin D., McNeil L. W. *Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone infusion in normal females // J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980. Vol. 51. N 4. P. 873–876.
5. Ren Y., Yang S., Yang R., Li R. et al. *Comparison of gonadotropin releasing hormone agonist long protocol and gonadotropin releasing*

Резюмируя изложенное выше, позволим себе дать несколько советов и рекомендаций.

1. Планируя тот или иной протокол стимуляции яичников в программах ЭКО, следует иметь в виду клинические характеристики пациентки, результаты предыдущих программ, если таковые были, состояние овариального резерва.
2. У женщин с мультифолликулярными яичниками не следует применять длинные протоколы стимуляции.
3. Пациенткам молодого возраста с хорошими показателями овариального резерва целесообразно назначать стимуляцию с антГнРГ.
4. Если у женщины молодого возраста с хорошими показателями овариального резерва в предыдущей попытке с антГнРГ было получено мало ооцитов и/или эмбриологические показатели оказались неудовлетворительными, следует изменить протокол стимуляции на длинный с аГнРГ.
5. Женщинам с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников рекомендуется назначение протокола с аГнРГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение перечня лекарственных средств, используемых при реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий, приводит к необходимости выбирать наиболее эффективные и безопасные протоколы стимуляции яичников. Выбор врача должен базироваться на знании химической структуры и механизма действия того или иного препарата и на информации об особенностях функционального состояния репродуктивной системы пациентки. Агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона не являются взаимозаменяемыми препаратами, каждый из них в программах экстракорпорального оплодотворения следует назначать по показаниям, чтобы провести стимуляцию яичников максимально эффективно и безопасно для пациентки.

hormone antagonist protocol in infertile women // Beijing Da Xue Xue Bao. 2013. Vol. 45. N 6. P. 877–881.

6. Revelli A., Chiadò A., Dalmaso P., Stabile V. et al. *"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.* 2014. Vol. 31. N 7. P. 809–815.
7. Song Y., Li Z., Wu X., Wang X. et al. *Effectiveness of the antagonist/letrozole protocol for treating poor responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis // Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 5. P. 330–334.
8. Xavier P., Gamboa C., Calejo L., Silva J. et al. *A randomised study of GnRH antagonist (cetrotrelix) versus agonist (buserepine) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy // Gynecol. Reprod. Biol.* 2005. Vol. 120. N 2. P. 185–189. 

Библиографическая ссылка:

Назаренко Т. А., Балахонцева О. С., Здановский В. М., Хамошина М. Б. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона в практике вспомогательных репродуктивных технологий. Клиническая лекция // Доктор.Пу. Гинекология. 2015. № 11 (112). С. 5–7.