

И.Ю. Коган, А.М. Гзгзян, Е.А. Лесик

ПРОТОКОЛЫ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ЦИКЛАХ ЭКО

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

2-е издание,
переработанное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Основные принципы стимуляции яичников.

Сегментация цикла.

Показатели эффективности протокола ЭКО

Основными принципами стимуляции яичников являются:

- безопасность;
- эффективность;
- удобство лечения пациенток («пациентоориентированность»).

Под *безопасностью* протокола подразумевается профилактика СГЯ и других осложнений.

Основным критерием *эффективности* протокола ЭКО является частота родов здоровым доношенным ребенком (так называемый показатель take home baby).

Пациентоориентированность лечения определяется длительностью стимуляции, количеством инъекций, болезненностью процедур, количеством визитов к врачу, а также стоимостью лечения. Указанные факторы могут существенно влиять на приверженность пациентов лечению бесплодия методом ЭКО.

Все перечисленные обстоятельства делают актуальной разработку *персонализированного подхода* к протоколу ЭКО, в том числе стимуляции яичников. Идея подобного подхода к лечению не нова. Еще великий русский хирург Н.И. Пирогов в 1881 г. писал: «Современная наука нашла как будто более надежное средство против

предубеждений в практической медицине — это медицинская статистика, основанная на цифре. И совести хирурга как будто сделалось легче решать без предубеждений. В конце концов, не трудно убедиться, что и эта, по-видимому, такая верная цифра только тогда будет иметь важное практическое значение, когда ей на помощь явится индивидуализирование — новая, еще непочатая отрасль знания».

Основой персонифицированного подхода к стимуляции яичников является выполнение следующих базовых правил:

- оценка овариального резерва и прогноза ответа яичников на стимуляцию;
- выбор корректного протокола, препарата и его стартовой дозы;
- профилактика осложнений в группах риска (использование протокола с антагонистами ГнРГ, замена триггера на агонист ГнРГ, сегментация цикла);
- профилактика многоплодия, невынашивания, других осложнений беременности и родов (перенос одного качественного эмбриона, возможное применение предимплантационной генетической диагностики).

Варианты протоколов стимуляции яичников. Выделяют следующие варианты стимуляции яичников в протоколах ЭКО (Nargund G. et al., 2007):

- **естественный цикл** (нестимулированный, спонтанный); при этом мы получаем, как правило, не более 1 ооцита;
- **модифицированный естественный цикл** (использование триггера финального созревания ооцитов, а также антагонистов ГнРГ для пред-

отвращения спонтанного преждевременного пика ЛГ); как и при естественном цикле, получаем, как правило, не более 1 ооцита;

- **умеренная («мягкая») стимуляция** [применение низких доз ГТ, «позднее» начало их введения; стимуляция антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы (ИА)]; при данном варианте стимуляции получают обычно от 2 до 7 ооцитов;
- **обычная стимуляция** (применяются стандартные протоколы стимуляции); получаем, как правило, 8 ооцитов и более.

Эффективность естественного, модифицированного естественного цикла и умеренной стимуляции является более низкой по сравнению со стандартным ЭКО. Данные протоколы в настоящее время используются при наличии особой клинической ситуации (низкий овариальный резерв, нежелание пациентки применять стандартный протокол и др.).

В зависимости от количества полученных в ходе стимуляции ооцитов, целесообразно выделять следующие варианты ответа яичников:

- *гиперергический*, или избыточный (16 ооцитов и более);
- *нормальный* (10–15 ооцитов);
- *субоптимальный* (4–9 ооцитов);
- «бедный», или недостаточный (1–3 ооцита).

Оценить риски развития избыточного ответа яичников и СГЯ необходимо уже на этапе подготовки к протоколу ЭКО.

Группу риска составляют пациенты:

- с СГЯ в анамнезе;
- с высоким овариальным резервом;

- с синдромом поликистозных яичников;
- с дефицитом массы тела.

Наибольшей информативностью для оценки овариального резерва и прогнозирования избыточного (гиперергического) ответа яичников на гонадотропную стимуляцию обладают два показателя:

- 1) количество антральных фолликулов (КАФ) в яичниках при трансвагинальном ультразвуковом сканировании (исследование проводится на 2–3-й день менструального цикла); производится подсчет количества визуализируемых (полостных или антральных) фолликулов диаметром до 10 мм в обоих яичниках; у женщин репродуктивного возраста КАФ находится в пределах от 8 до 16;
- 2) содержание АМГ в сыворотке крови (возможно проведение исследования в любой день цикла, поскольку данный показатель значительно не меняется в течение менструального цикла); у здоровых женщин репродуктивного возраста содержание АМГ составляет 1,0–2,5 нг/мл.

Признаками, свидетельствующими о риске гиперергического ответа яичников и СГЯ, могут считаться (рис. 10):

- КАФ >16–18;
- АМГ >3,6 нг/мл.

Недостаточный ответ яичников на гонадотропную стимуляцию прогнозируется при следующих показателях:

- КАФ <5–7;
- АМГ <1,0–1,3 нг/мл.

Стимуляция яичников при наличии предикторов «бедного» ответа излагается в отдельном разделе.

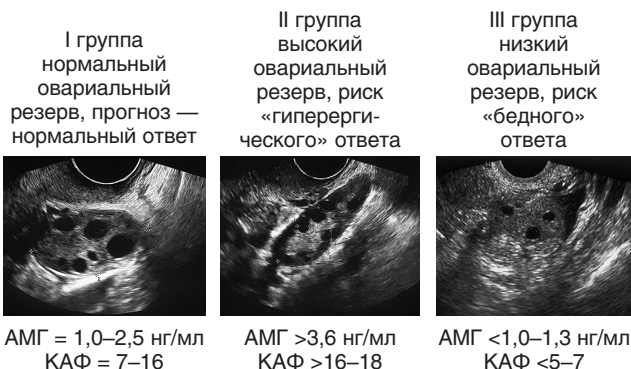


Рис. 10. Результаты ультразвукового исследования в группах пациенток с разным прогнозом ответа яичников на стимуляцию: АМГ — антимюллеров гормон; КАФ — количество антральных фолликулов

Стимуляция яичников является важным этапом протокола ЭКО. Она обеспечивает рост нескольких фолликулов до состояния зрелых, преовуляторных. На заключительном этапе стимуляции производится пункция фолликулов и аспирация ооцитов. Затем следует этап оплодотворения, культивирования эмбрионов в лабораторных условиях, их перенос в полость матки и/или криоконсервация.

Согласно результатам разных исследований в «свежих» циклах ЭКО (то есть протоколах, которые завершаются переносом эмбрионов) частота родов является оптимальной при получении 10–15 ооцитов и более, низкой — при наличии менее 10 и более 20 ооцитов (Sunkara S.K., Rittenberg V. et al., 2011).

В практике довольно часто наблюдаются ситуации, когда цикл не завершается переносом,

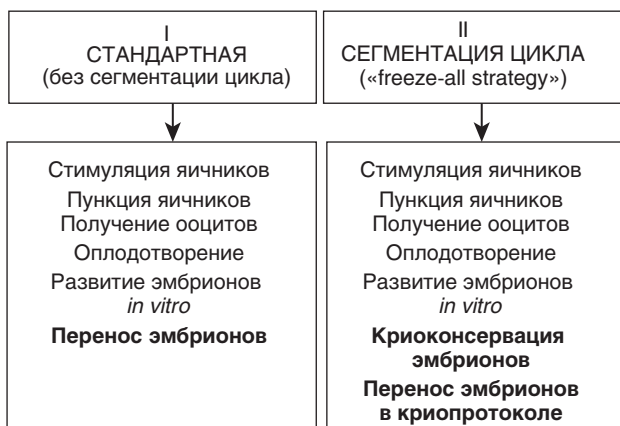


Рис. 11. Основные современные стратегии цикла ЭКО

а все эмбрионы витрифицируются (сегментация протокола). Перенос осуществляется уже в протоколах с переносом размороженных эмбрионов (рис. 11).

Основными показаниями для сегментации протокола являются:

- наличие факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) (высокий овариальный резерв, синдром поликистозных яичников, СГЯ в анамнезе, низкий индекс массы тела);
- гиперергический ответ яичников (>16 ооцитов).

Сегментация цикла может также осуществляться в следующих случаях:

- проведение предимплантационного генетического скрининга (биопсия бластоцисты);
- высокая концентрация прогестерона в сыворотке крови в день введения триггера;

- нестандартные варианты стимуляции (начало стимуляции в конце I и во II фазу цикла).

Стратегия сегментации может быть также выбрана при неоднократных неудачах имплантации. В этом случае можно избежать возможного негативного гормонального влияния на эндометрий во время стимуляции.

У пациенток со сниженным овариальным резервом, в том числе в старшем репродуктивном возрасте, сегментация может быть применена в следующих случаях:

- проведение протокола у пациенток с миомой матки, которая является показанием для оперативного лечения (в этом случае на первом этапе проводится протокол ЭКО, получение эмбрионов, их криоконсервация; на втором — оперативное вмешательство и мероприятия, направленные на оптимизацию репаративных процессов в миометрии; на третьем — перенос эмбрионов в криопротоколе);
- проведение протокола у пациенток с эндометриозом (в частности, с эндометриомами яичников, когда проведение оперативного вмешательства может усугубить процесс снижения овариального резерва; в этих случаях на первом этапе возможно проведение протокола ЭКО, получение эмбрионов, их криоконсервация; на втором — оперативное вмешательство; на третьем — перенос эмбрионов в криопротоколе);
- создание банка эмбрионов;
- двойная стимуляция.

Сегментация цикла проводится также при нестандартном начале стимуляции яичников (старт

стимуляции в конце фолликулярной или в лютеиновую фазу цикла).

Основным *условием проведения эффективной сегментации* цикла является наличие налаженной системы витрификации в лаборатории.

Для оценки эффективности сегментированного цикла используют новый показатель — величину кумулятивной частоты беременности или родов (табл. 4).

В исследованиях последних лет было показано, что количество ооцитов имеет прямую зависимость от количества зрелых ооцитов (МП), числа полученных зуплоидных бластоцист, частоты криоконсервации эмбрионов и кумулятивной частоты беременности и родов.

Показатели, которые могут быть использованы в настоящее время для оценки эффективности лечебного цикла, соответствующие консенсусу международных профессиональных сообществ по репродуктивной медицине (Zegers-Hochschild F. et al., 2017), представлены в табл. 4.

Таблица 4. Показатели эффективности протокола ЭКО (Zegers-Hochschild F. et al., 2017)

Показатель	Характеристика
Биохимическая беременность	Наличие β -ХГЧ в крови/моче
Клиническая беременность	Детекция плодного яйца при УЗИ; варианты одноплодной, многоплодной, маточной, эктопической беременности

Окончание табл. 4

Показатель	Характеристика
Частота клинической беременности	Число клинических беременностей на 100 начатых протоколов/пункций/переносов
Клиническая беременность с сердцебиением плода	Детекция эмбриона с сердечной деятельностью
Частота имплантации	Число плодных яиц, разделенное на число перенесенных эмбрионов, %
Частота родов	Число родов на 100 начатых протоколов/пункций/переносов
Кумулятивная частота родов (на начатый цикл или на пункцию)	Число живорождений после одного начатого цикла ЭКО, включает свежий цикл и все криопротоколы

При обсуждении вопроса «количества» нужно сделать комментарий, касающийся возраста пациенток. Хорошо известно, что с увеличением возраста женщины повышается риск несбалансированных хромосомных перестроек у эмбриона. Так, по данным В. Ата и соавт. (2012), частота получения эуплоидных эмбрионов у пациенток до 35 лет в среднем составляет 60%, в 35–37 лет — 50%, в 38–40 лет — 37%, в 41–42 года — только 23%. Кроме этого, к сожалению, часть ооцитов в результате стимуляции яичников может оказаться

незрелыми, у некоторых пациенток будут нарушения оплодотворения или произойдет остановка развития эмбрионов. Подсчитано, для того чтобы получить 1 эуплоидную бластоцисту у пациенток младше 35 лет, необходимо получить около 6 ооцитов; в 39–40 лет — около 10 ооцитов, в 42–43 года — около 16 ооцитов!

Препараты для стимуляции яичников

Стимуляция яичников основана на использовании фармакологических препаратов, вызывающих рост, развитие фолликулов, а также созревание ооцитов.

Наиболее часто в протоколах стимуляции яичников используются ГТ, реже — другие препараты (антиэстрогены, ИА) (рис. 12).

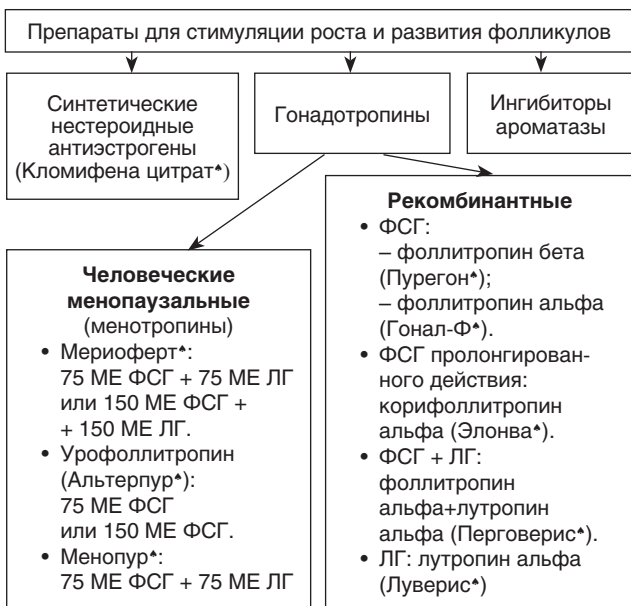


Рис. 12. Препараты, наиболее часто используемые для стимуляции яичников: ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон

ГТ в настоящее время получают двумя способами:

- из естественных биологических жидкостей — человеческие менопаузальные гонадотропины (ЧМГТ);
- с помощью генно-инженерной технологии — рекомбинантные гонадотропины (pГТ).

ЧМГТ производят из мочи женщин, находящихся в постменопаузе. Современные технологии с использованием нанофльтрации и высокоаффинной хроматографии позволяют сохранить структуру и свойства человеческого ФСГ, устранить все вирусы, в том числе малые и некапсулированные, а также прионы. Особенностью ЧМГТ является преобладающее содержание кислых изоформ ФСГ, которые представляются наиболее значимыми во время фолликулогенеза в I фазе естественного менструального цикла. Это обеспечивается сохранением видоспецифичной углеводной части молекулы ФСГ, составляющей около 30% ее молекулярной массы и определяющей ее кислотность.

В последние годы созданы препараты нового поколения менотропинов, в частности Мериоферт[®], в котором ЛГ-активность обеспечена плацентарным ХГЧ, имеющим более длительный период полураспада по сравнению с ЛГ и гипофизарным ХГЧ и, тем самым, обеспечивающим более длительное влияние на рецепторы ЛГ.

Синтез **pГТ** стал возможным после изоляции генов, кодирующих α - и β -субъединицы ФСГ, ЛГ и ХГЧ на клеточной линии яичников китайского хомячка, которую благодаря высоким показателям стабильности применяют уже в течение 30 лет для синтеза белков. Появление рекомбинантных пре-

паратов дало возможность отказаться от использования биологического сырья (мочи менопаузальных женщин) и перейти на наиболее чистые препараты (99,9% чистоты действующего вещества). Технологические особенности получения рГТ обеспечивают такие важные параметры производства, как отсутствие ограничений по объему выпуска препарата, жесткий контроль исходного материала, постоянство состава, содержания ФСГ и специфической активности.

В последние годы в клинической практике стал применяться **рекомбинантный ФСГ пролонгированного действия** — корифоллитропин альфа. Его «формула» состоит из α -субъединицы ФСГ и субъединицы, полученной на основе слияния β -субъединицы ФСГ с карбокситерминальным пептидом β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Это обеспечивает высокую биологическую активность и длительный период полувыведения гормона (69 ч). Однократная инъекция препарата в дозе 100 или 150 мг обеспечивает стимуляцию яичников в течение 7 сут.

МИНИМАЛЬНЫЙ SSI (Selected Safety Information)

Элонва® (корифоллитропин альфа)

Противопоказания:

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- опухоли яичников, молочной железы, матки, гипофиза или гипоталамуса;
- кровотечения и кровянистые выделения из половых путей (не связанные с менструацией) неустановленной причины;
- первичная недостаточность яичников;
- кисты яичников или увеличение яичников;
- синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) в анамнезе;

- предыдущий цикл контролируемой стимуляции яичников привел к росту более чем 30 фолликулов до размера не менее 11 мм, определенного с помощью ультразвукового исследования;
- количество базальных антральных фолликулов более 20;
- фиброидные опухоли матки, при которых наступление и дальнейшее вынашивание беременности затруднено;
- пороки развития репродуктивных органов, при которых беременность невозможна;
- беременность и период грудного вскармливания;
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

Побочные действия

Основные нежелательные реакции при лечении препаратом Элонва®: СГЯ (5,2%), боль и дискомфорт внизу живота (4,1 и 5,5% соответственно), головная боль (3,2%), тошнота (1,7%), утомляемость.

Особые указания

- Перед началом лечения паре необходимо пройти обследование, должен быть установлен диагноз бесплодия и учтены возможные противопоказания (наличие гипотиреоза, адренокортикальной недостаточности, гиперпролактинемии и опухолей гипофиза или гипоталамуса).
- Препарат Элонва® предназначен только для однократного подкожного введения. Выполнение дополнительных инъекций препарата Элонва® в рамках одного и того же цикла терапии не допускается!
- В течение первых 7 дней после введения препарата Элонва® не следует вводить рФСГ.
- У пациентов с почечной недостаточностью возможно нарушение выведения корифоллитропина альфа. Применение препарата у таких пациентов не рекомендуется.
- Опыт применения препарата Элонва® в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) ограничен.
- Препарат Элонва® не изучался у женщин со СПКЯ. Применение препарата у этих пациенток не рекомендуется.
- Пациентки с предполагаемым избыточным ответом яичников могут быть особенно предрасположены к развитию СГЯ.

- СГЯ представляет собой состояние, которое необходимо дифференцировать от неосложненного увеличения яичников. Тяжелый СГЯ может угрожать жизни. В редких случаях возможно развитие венозных или артериальных тромбозов, ассоциированных со СГЯ.
- Признаки СГЯ возникают под влиянием приема хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) или беременности (эндогенный ХГЧ).

Информация, защищенная авторским правом

- Ввиду риска развития СГЯ необходим мониторинг пациентов в течение минимум 2 нед после введения ХГЧ.
- С целью минимизации риска развития СГЯ необходима оценка развития фолликула и/или определение концентрации эстрадиола в сыворотке крови до начала терапии и с регулярными интервалами — в процессе терапии.
- При лечении методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) риск многоплодной беременности преимущественно зависит от количества перенесенных эмбрионов.
- Риск эктопической беременности может повышаться после ВРТ.
- Частота врожденных аномалий развития после ВРТ несколько выше, чем после естественного оплодотворения.
- У женщин с факторами риска тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболия в анамнезе, отягощенный семейный анамнез, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²) или тромбофилия) лечение гонадотропинами может еще больше повышать данный риск.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. «МСД Фармасьютикалс» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093,

Москва, Павловская ул., 7, стр. 1

Тел.: +7 (495) 916-71-00

Факс: +7 (495) 916-70-94

www.merck.com

WOMN-1048714-0050; 03.2016

На правах рекламы

Основные (базовые) протоколы стимуляции яичников

Во время стимуляции яичников гонадотропинами наблюдается рост нескольких фолликулов, что приводит к значительной продукции и росту концентрации эстрадиола. Концентрация эстрадиола достигает порога, необходимого для «включения» механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом значительно быстрее, чем в спонтанном менструальном цикле. Это приводит к преждевременному пику ЛГ, преждевременной овуляции и лютеинизации незрелых фолликулов. Ранее было показано, что при применении ГТ без блокирования эндогенного ЛГ такая ситуация складывается в среднем в 20% циклов.

В настоящее время для предотвращения преждевременного пика ЛГ используют аналоги ГнРГ — агонисты ГнРГ и антагонисты ГнРГ. Основной классификации базовых протоколов стимуляции яичников является тип аналога ГнРГ, который применяют для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Антагонисты ГнРГ:

- ганиреликс (Оргалутран[▲] 0,25 мг, подкожно);
- цетрореликс (Цетротид[▲] 0,25; 3,0 мг, подкожно).

Агонисты ГнРГ:

- трипторелин:
 - Диферелин[▲] — форма для ежедневного введения 0,1 мг, подкожно; форма пролонгированного действия 3,75 мг, внутримышечно;
 - Декапептил[▲] — 0,1; 0,5 мг, форма для ежедневного введения, подкожно; Декапептил депо[▲] — 3,75 мг, внутримышечно;

- бусерелин:
 - Бусерелин-депо[▲] — 3,75 мг, внутримышечно;
 - спрей назальный дозированный;
- гозерелин (Золадекс[▲]) — капсулы для подкожного введения пролонгированного действия 3,6; 10,8 мг, внутримышечно;
- лейпрорелин (Люкрин-депо[▲]) — форма пролонгированного действия 3,75; 7,5 мг, внутримышечно.

Среди агонистов ГнРГ наиболее часто используют форму для ежедневного введения (Диферелин[▲], Декапептил[▲]).

Хорошо известно, что действие агонистов ГнРГ складывается из двух фаз. В течение первых 12–14 сут применения препарат приводит к активации гипофиза, что сопровождается усилением секреции ФСГ, ЛГ и эстрадиола. При продолжающемся действии препарата происходит снижение функциональной активности и количества (потеря чувствительности, десенситизация) рецепторов к ГнРГ в клетках гипофиза. Это приводит к снижению уровня ГТ и эстрадиола в крови.

Антагонисты ГнРГ обладают высокой способностью связываться с рецепторами ГнРГ. Они вызывают быструю блокаду гипофиза (в течение 3–4 ч от момента введения, отсутствует фаза активации гипофиза).

Основными (базовыми) протоколами стимуляции яичников в программах ЭКО являются:

- протокол с антагонистами ГнРГ (фиксированный, гибкий);
- протокол с агонистами ГнРГ (длинный, короткий, супердлинный).

Протокол с антагонистами ГнРГ (рис. 13, 14). Введение ГТ производят с 2–3-го дня менструального цикла, ежедневно. Антагонист ГнРГ начинают применять с 5-го или 6-го дня стимуляции

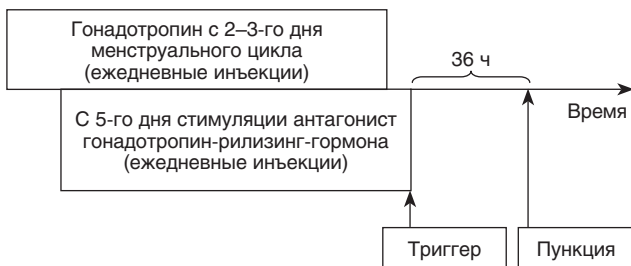


Рис. 13. Протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (фиксированный)



Рис. 14. Протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (гибкий)

ежедневно (при фиксированном варианте протокола) либо при достижении лидирующим фолликулом диаметра ≥ 13 –14 мм (при гибком варианте протокола), в том числе в день назначения триггера. При достижении тремя фолликулами диаметра ≥ 17 мм вводят триггер финального созревания ооцитов (препарат ХГТ или агонист ГнРГ).

В процессе ультразвукового мониторинга стимуляции яичников возможна коррекция дозы ГТ (снижение, увеличение).

Эффективности фиксированного и гибкого вариантов протокола по частоте наступления беременности сопоставимы (Al-Inany H.G. et al., 2011).

Наряду с ежедневными инъекциями ГТ в протоколах с антагонистами ГнРГ возможно использование рФСГ пролонгированного действия.

Протокол с рФСГ пролонгированного действия (рис. 15). Кориголитропин альфа вводят однократно подкожно: женщинам с массой тела ≤ 60 кг — 100 мкг, с массой тела > 60 кг — 150 мкг. Введение антагониста ГнРГ должно быть начато на 5-й или 6-й день стимуляции в зависимости от ответа яичников, то есть числа или размера растущих фолликулов. Антагонист ГнРГ вводят и в день назначения триггера. Через 7 сут после инъекции корифоллитропина альфа, если не достигнуты размеры фолликулов, соответствующие критериям назначения триггера, лечение продолжают с помощью ежедневных инъекций рФСГ. При этом



Рис. 15. Протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном пролонгированного действия)

суточная доза рФСГ зависит от ответа яичников. Если ответ нормальный, то рекомендуемая суточная доза составляет 150 МЕ. При достижении тремя фолликулами диаметра ≥ 17 мм вводят триггер финального созревания ооцитов (препарат ХГТ или агонист ГнРГ).

Корифоллитропин альфа стал использоваться в клинической практике в России с 2013 года. До регистрации препарата в нашей стране в мире проведены клинические исследования, оценивающие его эффективность и безопасность. Так, в систематическом обзоре A. Rouwer и соавт. (2015) (шесть рандомизированных клинических исследований, 3753 пациентки, корифоллитропин альфа получали 2054 женщины) был сделан вывод о том, что частота наступления беременности и родов не различались в группах, применяющих в циклах ЭКО корифоллитропин альфа и обычную стимуляцию фоллитропином бета.

Метаанализ семи рандомизированных клинических исследований S. Fensore и соавт. (2015), в который были включены такие крупнейшие исследования, как ENGAGE (2009) и ENSURE (2010) с общим количеством 2138 женщин, получавших пролонгированный рФСГ, показал, что корифоллитропин альфа эффективен, как и рФСГ, для ежедневного введения в отношении частоты живорождения. Однако после овариальной стимуляции корифоллитропином альфа было получено большее количество ооцитов.

V. Tarlatzis и соавт. (2015) установлено, что из 1705 пациенток, получавших корифоллитропин альфа, частота легкого, умеренного и тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников составила

3,0; 2,2 и 1,8% соответственно, у пациенток в группе рФСГ — 3,5; 1,3 и 1,3% соответственно. Несмотря на более интенсивный овариальный ответ при применении корифоллитропина альфа по сравнению с рФСГ в течение первых семи дней стимуляции яичников, частота синдрома гиперстимуляции яичников была одинаковой.

Применение рФСГ пролонгированного действия в протоколах с агонистами ГнРГ не получило широкого распространения, вероятно, в связи с отсутствием возможности замены триггера при гиперергической реакции яичников.

Протокол с агонистами ГнРГ (длинный) (рис. 16). На 20–21-й день менструального цикла назначают ежедневные (форма для ежедневного введения) инъекции агониста ГнРГ либо агонист ГнРГ вводят однократно (форму пролонгированного действия). С 2–3-го дня менструального цикла (момент совпадает с наступлением фазы десенситизации гипофиза) назначают ежедневные инъекции ГТ. При достижении десенситизации гипофиза можно снизить дозу агониста ГнРГ в 2 раза (с 0,1 до

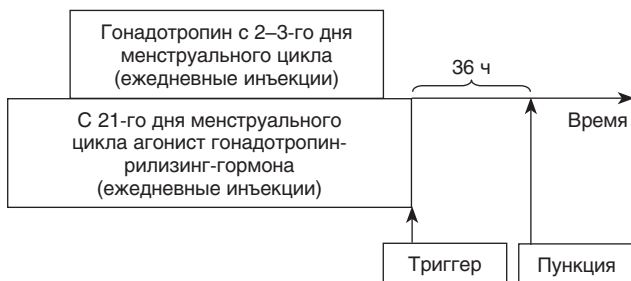


Рис. 16. Протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (длинный)

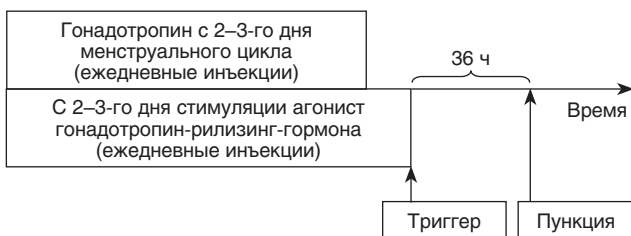


Рис. 17. Протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (короткий)

0,05 мг). При достижении тремя фолликулами диаметра ≥ 17 мм вводят триггер финального созревания ооцитов (только препарат ХГТ).

В данном протоколе отсутствует возможность замены триггера агонистом ГнРГ.

В процессе ультразвукового мониторинга стимуляции яичников возможна коррекция дозы ГТ (снижение, увеличение).

Протокол с агонистами ГнРГ (короткий) (рис. 17). Введение ГТ и агониста ГнРГ начинают одновременно с 2–3-го дня менструального цикла (либо агонист ГнРГ назначают на пару дней раньше). При достижении тремя фолликулами диаметра ≥ 17 мм вводят триггер финального созревания ооцитов (только препарат ХГТ). Назначение агонистов ГнРГ в первую фазу менструального цикла должно обеспечить дополнительную стимуляцию роста фолликулов вследствие активации гипофиза в первые дни назначения препарата (flare-up-эффект).

Ранее считалось, что такой протокол стимуляции яичников будет полезен пациенткам со сниженным овариальным резервом. Однако в последних исследованиях не доказаны преимущества данного

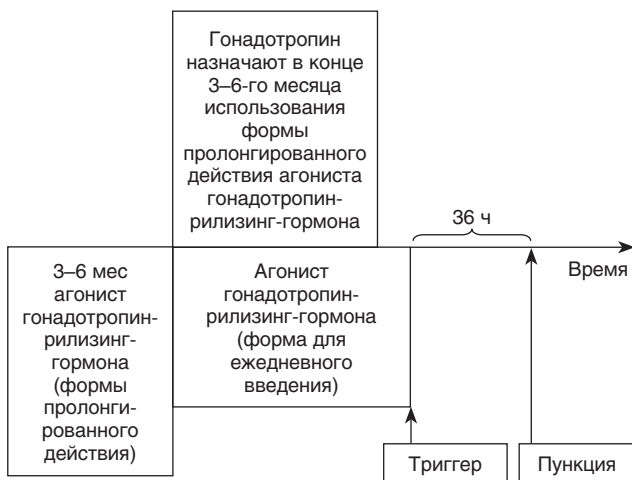


Рис. 18. Протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (супердлинный)

протокола перед протоколом с антагонистами в этой группе пациенток.

В процессе ультразвукового мониторинга стимуляции яичников возможна коррекция дозы ГТ (снижение, увеличение).

Протокол с агонистами ГнРГ (супердлинный) (рис. 18). В течение 3–6 мес осуществляют введение формы агониста ГнРГ пролонгированного действия, после чего переходят на ежедневные инъекции. ГТ начинают вводить в конце пролонгированного лечения агонистами ГнРГ. Вследствие возможной значительной супрессии яичников для обеспечения адекватного их ответа, особенно у пациенток с невысоким овариальным резервом, стартовая доза ГТ может быть достаточно высокой (до 300 МЕ).

Сравнение эффективности протоколов с антагонистами ГнРГ и агонистами ГнРГ. Согласно данным Кохрейновского обзора (Al-Inany H.G. et al., 2011) в протоколах с антагонистами ГнРГ, по сравнению с протоколами с агонистами ГнРГ, достоверно ниже частота СГЯ (у пациенток с нормальным ответом яичников!). Эти данные были отмечены в более ранних систематических обзорах (Kolibiakakis E.M. et al., 2006). При этом эффективность протоколов с антагонистами и агонистами ГнРГ в общей популяции больных с бесплодием сопоставима.