

# ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРГОВЕРИСА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**В.В. ВЕСЕЛОВСКИЙ**  
 медицинский директор  
 Клиники репродуктивной  
 медицины «Надия», г. Киев

**К**онтролируемая стимуляция яичников (КСЯ) с целью увеличения численности популяции ооцитов является неотъемлемым этапом в проведении циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с тех пор, когда впервые было сообщено о достижении беременности после применения кломифена (Trounson et al., 1981).

Целями КСЯ являются:

- достижение множественного роста фолликулов;
- получение оптимального количества зрелых ооцитов;
- предупреждение неадекватного ответа яичников на проведение КСЯ (чрезмерный, слабый), а также осложнений, таких как синдром гиперстимуляции яичников.

Предупреждение неадекватной реакции яичников на стимуляцию достигается с помощью ее предвидения и подбора (применения) соответствующего протокола КСЯ.

Совершенствование протоколов КСЯ до сих пор остается предметом пристального внимания со стороны клиницистов репродуктологов, а широкий спектр препаратов, используемых для проведения КСЯ, таких как человеческие мочевые гонадотропины, которые содержат фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормон, так и рекомбинантные человеческие гонадотропины, содержащие только ФСГ или только ЛГ, а также и комбинацию фоллитропина и лютропина (Перговерис), аналоги гонадолиберинов – агонисты и антагонисты, диктует необходимость и, главное, позволяет осуществлять индивидуальный подбор наиболее оптимальных протоколов лечения.

До настоящего времени преимущества и недостатки использования рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) являются предметом дискуссий. Суть этих дебатов сводится к вопросу о необходимости добавления экзогенного ЛГ на уровне финального созревания ооцитов для завершения оогенеза и адекватной подготовки эндометрия к имплантации (Filicori M. et al., 2001; Lisi F. et al., 2002; De Placido G. et al., 2004; Andersen A.N., 2006).

ЛГ и ФСГ играют различные, но взаимодополняющие роли в обеспечении оптимального роста фолликула и овуляции. Согласно теории «двух клеток – двух гонадотропинов» (Ryan K.J.,

Petro Z., 1966), ФСГ вызывает образование антрального фолликула и рост фолликулов, а ЛГ имеет важное значение для преантральной стадии, так как стимулирует продукцию андрогенов клетками теки фолликулов. Андрогены затем преобразуются в эстрогены в гранулезных клетках фолликулов при стимуляции ФСГ. Примерно на 7–9-й день цикла (фолликул диаметром около 10–12 мм) гранулезные клетки, стимулированные ФСГ, индуцируют выработку ЛГ-рецепторов в рамках подготовки к заключительному этапу созревания фолликула (Hillier, 1994). Следовательно, ЛГ играет все более важную роль после 6-го дня в регуляции заключительной стадии созревания яйцеклетки. Таким образом, синергизм между ФСГ и ЛГ необходим для стероидогенеза и последующего развития фолликула, овуляции и лютеинизации при воздействии на него ЛГ в середине цикла. Пик ЛГ (13-14-й день цикла) индуцирует раннюю лютеинизацию гранулезных и тека-клеток и инициирует синтез прогестерона и выработку простагландинов внутри фолликула (Berger и Taumor, 1971).

С одной стороны, у женщин с недостаточностью яичников 1-й группы, по классификации ВОЗ, у которых гонадотропная активность низкая или отсутствует, продукция эстрогена и рост эндометрия наблюдается только при назначении экзогенного ЛГ (European Recombinant Human LH Study Group, 1998). С другой – ЛГ в чрезмерно высоких концентрациях приводит к преждевременной лютеинизации, а также к атрезии фолликулов и образованию неполноценных ооцитов, что снижает частоту наступления беременности.

Результаты исследований относительно использования ЛГ в протоколах КСЯ противоречивы. Ни один мета-анализ не подтвердил достоверно преимуществ применения ЛГ (Mochtar et al., 2007; Oliveira J.B. et al., 2007; Van Wely M. et al., 2011).

Среди существующих показаний к использованию ЛГ-содержащих препаратов одно является бесспорным – гипогонадотропное состояние (European Recombinant Human LH Study Group, 1998; Bosch, 2009).

Поводом для назначения гонадотропинов, содержащих в своем составе ЛГ, являются:

- возраст женщины 35 лет и старше (Marrs et al., 2004; Humaidanetal, 2004; Matorras et al., 2009; Bosch et al., 2011);

↻ слабый ответ на стимуляцию в предыдущих циклах: как в протоколах с агонистами гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ) (Lisi et al., 2003; Barrenetxea et al., 2008), так и с антагонистами ГнРГ (De Placido et al., 2006);

↻ слабый ответ на стимуляцию в текущем цикле (De Placido et al., 2004, 2005; Ferraretti et al., 2004; Pezzuto et al., 2010);

↻ низкий базальный уровень ЛГ (менее 1,2 МЕ/л) (Humaidan et al., 2002; Shoham, 2002; O'Dea et al., 2008);

↻ низкий яичниковый резерв: антимюллеров гормон менее 1,1 нг/мл, ФСГ более 10 МЕ/л, количество антральных фолликулов менее 6 (Rongieres, 2012);

↻ применение ультрадлинного протокола с агонистами ГнРГ (Humaidan et al., 2002; Lahoud et al., 2006; Nakagawa et al., 2008);

↻ подготовка доноров ооцитов в протоколах с антагонистами ГнРГ (Acevedo et al., 2004).

В 2007 году на европейском фармацевтическом рынке появился препарат Перговерис (Pergoveris) – первая комбинация рекомбинантного человеческого ФСГ (фоллитропина  $\alpha$  150 МЕ) и рекомбинантного человеческого ЛГ (лютропина  $\alpha$  75 МЕ), позволяющая вводить обе субстанции с помощью одной подкожной инъекции (Buehler et al., 2010). Однако работ, посвященных изучению клинического применения именно этого препарата, еще недостаточно.

**Целью** нашего исследования являлось изучение собственного опыта использования препарата Перговерис в проведении КСЯ в программах ВРТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ циклов ВРТ, которые завершились переносом «свежих» эмбрионов, полученных из собственных ооцитов, за период с 01.10.2010 по 31.12.2012 в Клинике репродуктивной медицины «Надия». Возраст женщин составил от 23 до 48 лет. Проанализировано 1 063 цикла с известным результатом лечения.

Были выделены 3 группы пациентов, которым при проведении КСЯ использовали:

- ↻ первая – только рФСГ;
- ↻ вторая – рФСГ + рЛГ (Перговерис, в том числе в комбинации с рФСГ);
- ↻ третья – ЧМГ (в том числе в комбинации с рФСГ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ проведенных пункций фолликулов (табл. 1) показал достоверные различия между тремя группами как по количеству пунктированных фолликулов, так и по количеству полученных ооцитов. Но соотношение ооцитов к фолликулам во всех группах не отличалось.

ТАБЛИЦА 1.  
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПУНКЦИЙ Фолликулов

	рФСГ	рФСГ + рЛГ	ЧМГ
пункции	372	239	452
фолликулы	16,1 ± 7,1 * <sup>2,3</sup>	13,1 ± 6,9 * <sup>1,3</sup>	11,4 ± 6,6 * <sup>1,2</sup>
ооциты	12,8 ± 5,8 * <sup>2,3</sup>	10,7 ± 5,7 * <sup>1,3</sup>	8,9 ± 5,6 * <sup>1,2</sup>
ооцит/ фолликул	79,5%	81,7%	78,1%

\* Данные в этой ячейке статистически отличаются от данных в соответствующей ячейке того столбца, номер которого обозначен после звездочки

Частота наступления беременности во всех группах (табл. 2) достоверно не отличалась, но возраст пациенток в группах, где применялись ЛГ-содержащие препараты, был достоверно выше, в сравнении с группой, получавшей только рФСГ. Это объясняется тем, что возраст является одним из показаний к применению препа-

ТАБЛИЦА 2.  
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭМБРИОТРАНСФЕРОВ

	рФСГ	рФСГ + рЛГ	ЧМГ
Эмбриотрансфер (ЭТ)	372	239	452
Возраст	33,5 ± 3,9 * <sup>3,2</sup>	35,4 ± 4,9 * <sup>1</sup>	36,1 ± 4,7 * <sup>1</sup>
Эмбрионов/ЭТ	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6
Беременность/ЭТ	55,1%	51,5%	47,3%

\* Данные в этой ячейке статистически отличаются от данных в соответствующей ячейке того столбца, номер которого обозначен после звездочки

ратов, содержащих ЛГ. В связи с этим интересно было изучить эффект применения различных препаратов в однородных возрастных группах.

В таблице 3 показано, что у женщин в возрасте до 35 лет, несмотря на достоверно меньшее количество полученных ооцитов в группе 3, по сравнению с группами 1 и 2, частота наступления беременности существенно не отличалась в зависимости от типа применяемых для КСЯ препаратов.

ТАБЛИЦА 3.  
ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА ДО 35 ЛЕТ

	рФСГ	рФСГ + рЛГ	ЧМГ
ЭТ	226	102	170
Ооцитов	13,8 ± 5,8 * <sup>3</sup>	12,5 ± 5,5 * <sup>3</sup>	10,4 ± 6,2 * <sup>1,2</sup>
Эмбрионов/ЭТ	2,0 ± 0,5	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,6
Беременность/ЭТ	61,9%	62,7%	60,0%

\* Данные в этой ячейке статистически отличаются от данных в соответствующей ячейке того столбца, номер которого обозначен после звездочки

В группе пациенток в возрасте от 35 до 39 лет (табл. 4) сохраняется та же тенденция.

Но вот в группе 40 лет и старше (табл. 5), помимо привычного достоверного уменьшения количества полученных ооцитов в группах 2

ТАБЛИЦА 4.  
ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА 35–39 ЛЕТ

	рФСГ	рФСГ + рЛГ	ЧМГ
ЭТ	12 *3	84	169
Ооцитов	11,4 ± 5,4 *3	10,6 ± 5,5 *3	8,8 ± 5,0 *1,2
Эмбрионов/ЭТ	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,5	2,0 ± 0,6
Беременность/ЭТ	48,8%	48,8%	52,7%

\* Данные в этой ячейке статистически отличаются от данных в соответствующей ячейке того столбца, номер которого обозначен после звездочки

ТАБЛИЦА 5.  
ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА СТАРШЕ 40 ЛЕТ

	рФСГ	рФСГ + рЛГ	ЧМГ
ЭТ	23	53	113
Ооцитов	10,0 ± 5,9 *2,3	7,3 ± 5,1 *1	6,6 ± 4,5 *1
Эмбрионов/ЭТ	2,0 ± 0,6	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,8
Беременность/ЭТ	21,7%	34,0%	20,4%

\* Данные в этой ячейке статистически отличаются от данных в соответствующей ячейке того столбца, номер которого обозначен после звездочки

и 3, прослеживается (статистически незначимая) тенденция к увеличению частоты наступления беременности в группе, применявшей Перговерис в проведении КСЯ – 34,0% (21,7 и 20,4% в группе 1 и 3 соответственно).

В таблице 6 представлены результаты проведения КСЯ у женщин с нормальным ответом яичников (6 и более ооцитов) на стимуляцию гонадотропинами. Опять же, достоверное различие наблюдалось только в возрасте в

ТАБЛИЦА 6.  
ГРУППА С НОРМАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ ЯИЧНИКОВ  
(ПОЛУЧЕНО 6 И БОЛЕЕ ООЦИТОВ)

	рФСГ	рФСГ + рЛГ	ЧМГ
ЭТ	327	189	304
Возраст	33,1 ± 3,7 *2,3	34,5 ± 4,7 *1	35,3 ± 4,4 *1
Эмбрионов/ЭТ	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6
Беременность/ЭТ	56,9%	55,6%	55,3%

\* Данные в этой ячейке статистически отличаются от данных в соответствующей ячейке того столбца, номер которого обозначен после звездочки

ТАБЛИЦА 7.  
ГРУППА С НИЗКИМ РЕЗЕРВОМ ЯИЧНИКОВ  
(ПОЛУЧЕНО МЕНЕЕ 6 ООЦИТОВ)

	рФСГ	рФСГ + рЛГ	ЧМГ
ЭТ	45	50	148
Возраст	35,9 ± 4,4 *2,3	38,9 ± 4,0 *1	37,9 ± 4,9 *1
Эмбрионов/ЭТ	2,1 ± 0,7	2,1 ± 0,7	1,9 ± 0,8
Беременность/ЭТ	42,2%	36,0%	31,1%

\* Данные в этой ячейке статистически отличаются от данных в соответствующей ячейке того столбца, номер которого обозначен после звездочки

группе 1 по отношению к группе 2 и 3. Частота наступления беременности существенно не отличалась.

Интерес представляют результаты, представленные в таблице 7. Среди пациенток со слабым ответом на стимуляцию (получено от одного до пяти ооцитов) частота наступления беременности оказалась недостоверно, но выше в группе, не получавшей ЛГ в процессе стимуляции. Правда, в этой группе пациентки были достоверно моложе по сравнению с двумя другими группами.

Категория женщин в возрасте старше 37 лет характеризуется значительным снижением частоты наступления беременности по сравнению с более молодыми пациентками. Поэтому интерес представляют результаты лечения в этой возрастной группе (табл. 8). Здесь отмечается статистически значимое снижение количества ооцитов в группе 3 в сравнении с группой 1 и незначительная тенденция к увеличению частоты наступления беременности в группе 2. В то же время (Fabregues F. et al., 2006), не отметили какого-либо эффекта от применения рЛГ в группе возрастных женщин в длинном протоколе КСЯ с агонистами ГнРГ.

В литературе представлены результаты использования ЛГ в протоколах КСЯ как у женщин со сниженным яичниковым резервом, так и у возрастных пациенток. Однако представляет интерес изучение применения ЛГ в группе возрастных женщин с низким овариальным резервом, что и показано в таблице 9. Здесь мы видим, что в группе 2 отмечается наибольшая частота наступления беременности в сравнении с другими группами, однако это различие статистически незначимо.

Racchiarotti et al. (2010) в рандомизированном контролируемом исследовании изучали эффект использования в протоколах КСЯ мочевых гонадотропинов (Менопур) и рФСГ + рЛГ (Перговерис). Было отмечено достоверное уменьшение количества полученных ооцитов в группе с применением мочевых гонадотропинов, что совпадает с нашими результатами. Аналогичные данные были получены Fabregues et al., 2013. Авторы сравнивали две группы (по 33 пациентки каждая), в одной из которых применяли высокоочищенные мочевые гонадотропины и в другой – Перговерис. Во второй группе достоверно больше получили фолликулов и ооцитов, в том числе зрелых, а также частоту оплодотворения. Частота наступления беременности была сопоставимой в обеих группах.

Rongieres et al. (2012), сравнивая в своей работе применение Перговерис в протоколах КСЯ у тех пациенток, которые ранее использовали только рФСГ (Гонал Ф) или только ЧМГ (Менопур), определили, что использование Перговериса женщинами с низким яичниковым резервом позволяет достоверно увеличить как

количество зрелых ооцитов, так и частоту живорождения.

Velilla E. et al. (2011) показали высокую частоту (69,9%) получения эуплоидных ооцитов в группе молодых доноров, которым при проведении КСЯ использовали Перговерис в протоколе с антагонистами ГнРГ и триггером овуляции агонистом ГнРГ.

Franco J.G. et al. (2009) отметили достоверно более высокие количество зрелых ооцитов, частоту оплодотворения, среднее количество криоконсервированных ооцитов и кумулятивную частоту имплантации в группе с добавлением рЛГ к рФСГ в сравнении с группой, получавших только рФСГ.

## ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования показывают, что добавление ЛГ (и рЛГ, в частности) в протоколах КСЯ не обеспечивает какие-либо преимущества в группах пациенток с нормальным яичниковым резервом и в возрасте моложе 37 лет.

Отмечено достоверное снижение количества полученных ооцитов при использовании ЛГ-содержащих препаратов, поэтому не следует применять мочевые гонадотропины при проведении циклов ВРТ, в которых предстоит проведение преимплантационной генетической диагностики, так как количество полученных ооцитов может являться важным фактором успеха.

Тем не менее, использование Перговериса показывает обнадеживающие результаты при

ТАБЛИЦА 8.  
ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА СТАРШЕ 37 ЛЕТ

	рФСГ	рФСГ + рЛГ	ЧМГ
ЭТ	51	86	179
Ооцитов	10,3 ± 5,8 * <sup>3</sup>	8,4 ± 5,5	7,5 ± 5,0 * <sup>1</sup>
Эмбрионов/ЭТ	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,7
Беременность/ЭТ	29,4%	32,6%	29,6%

\* Данные в этой ячейке статистически отличаются от данных в соответствующей ячейке того столбца, номер которого обозначен после звездочки

ТАБЛИЦА 9.  
ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА СТАРШЕ 37 ЛЕТ  
С НИЗКИМ РЕЗЕРВОМ ЯИЧНИКОВ

	рФСГ	рФСГ + рЛГ	ЧМГ
ЭТ	15	33	79
Ооцитов	3,8 ± 1,3	3,5 ± 1,3	3,3 ± 1,3
Эмбрионов/ЭТ	2,1 ± 0,6	2,0 ± 0,8	2,0 ± 0,8
Беременность/ЭТ	13,3%	24,2%	20,3%

проведении КСЯ в группе женщин старше 37 лет, особенно в возрастной группе старше 40 лет.

Кроме того, при проведении стимуляции яичников в группе женщин старше 37 лет с низким яичниковым резервом предпочтение следует отдавать Перговерису. Данный препарат является удобной формой применения комбинации ФСГ и ЛГ в одной инъекции.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Acevedo B, Sanchez M, Gomez JL et al. Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertility and Sterility* 2004, 82, 343–347.
- Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod.* 2006; 21(12): 3217–3227.
- Barrenetxea G, Agirregoikoa JA, Jimenez MR, de Larruzea AL, Ganzabal T, Carbonero K. Ovarian response and pregnancy outcome in poor-responder women: a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2008; 89(3): 546–553.
- Berger MJ, Taymor ML. The role of luteinizing hormone in human follicular maturation and function. *Am J Obstet Gynecol.* 1971 Nov 1; 111(5): 708–10.
- Bosch E. Recombinant human FSH and recombinant human LH in a 2:1 ratio combination: a new tool for ovulation induction. *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 2009 4, 491–498.
- Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. *Fertil. Steril.* 2011 95, 1031–1036.
- Buehler K, Naether O. A 2:1 formulation of follitropin alfa and lutropin alfa in routine clinical practice: a large, multicentre, observational study. *Gynecological Endocrinology*, 2010; 1–5.
- De Placido G, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Varricchio MT, Molis M. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Hum Reprod.* 2000; 15(1): 17–20.
- De Placido G, Alviggi C, Mollo A et al. Effects of recombinant LH (rLH) supplementation during controlled ovarian hyperstimulation (COH) in normogonadotrophic women with an initial inadequate response to recombinant FSH (rFSH) after pituitary down-regulation. *Clinical Endocrinology* 2004; 60, 637–643.
- De Placido G, Alviggi C, Perino A et al. On behalf of the Italian Collaborative Group on Recombinant Human Luteinizing Hormone. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rhFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rhFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2005, 20, 390–396.
- De Placido G, Mollo A, Clarizia R et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone. A standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertility and Sterility* 2006 85, 247–250.
- Fabregues F, Creus M, Penarrubia J, Manau D, Vanrell JA, Balasch J. Effect of recombinant human luteinizing hormone supplementation on ovarian stimulation and the implantation rate in down-regulated women of advanced reproductive age. *Fertil Steril* 2006; 85: 925–931.
- Fábregues F, Creus M, Casals G, Carmona F, Balasch J. Outcome from consecutive ICSI cycles in patients treated with recombinant human LH and those supplemented with urinary hCG-based LH activity during controlled ovarian stimulation in the long GnRH-agonist protocol. *Gynecol Endocrinol.* 2013 May; 29(5): 430-5.
- Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC et al. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertil Steril.* 2004 82, 1521–1526.
- Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S et al. Luteinizing hormone activity in menopausal women: optimization of folliculogenesis and treatment in controlled ovarian stimulation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 87, 1156–1161.
- Franco JG, Baruffi RLR, Oliveira JBA, Mauri AL, Petersen CG, Contart P, Felipe V. Effects of recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: a matched case-control study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009, 7: 58.
- Hillier SG. Current concepts of the roles of FSH and LH in folliculogenesis. *Hum Reprod* (1994) 9 188–191.

## 18. Humaidan P, Bungum L, Bungum M et al.

Ovarian response and pregnancy outcome related to mid-follicular LH levels in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down regulation and recombinant FSH stimulation. *Human Reproduction* 2002 17, 2016–2021.

## 19. Humaidan P, Bungum M, Andersen YC

Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study. *Reproductive Bio Medicine Online* 2004 8, 635–643.

## 20. Lahoud R, Al-Jefout M, Tyler J et al.

A relative reduction in midfollicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates *Hum Rep*, 2006 21, 2645–2649.

## 21. Lisi F, Rinaldi L, Fishel S et al.

Use of recombinant LH in a group of unselected IVF patients. *Reprod Bio Medicine Online* 2002 5, 104–108.

## 22. Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, Lisi R, Pepe G, Picconeri M.G

Use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal F) and recombinant luteinizing hormone (Luvris) for multiple follicular stimulation in patients with a suboptimal response to in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2003 79, 1037–1038.

## 23. Marrs R, Meldrum D, Muasher S et al.

Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (folitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reproductive Bio Medicine Online* 2004 8, 175–182.

## 24. Matorras R, Prieto B, Exposito A, Mendoza R, Crisol L, Herranz P, Burgue's S

2009. Mid-follicular LH supplementation in women aged 35–39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. *Reprod. Biomed. Online* 19, 879–987.

## 25. Mochtar MH, Vander Veen, Ziech M, van Wely M

Recombinant luteinizing hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, CD005070.

## 26. Nakagawa K, Ohgi S, Nakashima A, Horikawa T, Sugiyama R, Saito H

The ratio of late-follicular to mid-follicular phase LH concentrations efficiently predicts ART outcomes in women undergoing ART treatment with GnRH-agonist long protocol and stimulation with recombinant FSH. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2008 25, 359–364.

## 27. Nazzaro A, Salerno A

Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol improves implantation and pregnancy rates. *Fertility and Sterility* 2012 98 Suppl., S280.

## 28. O'Dea L, O'Brien F, Currie K, Hemsey G

Follicular development induced by recombinant luteinizing hormone (LH) and follicle-

stimulating hormone (FSH) in anovulatory women with LH and FSH deficiency: evidence of a threshold effect. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(10): 2785–2793.

## 29. Oliveira JB, Mauri AL, Petersen CG et al.

Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulation hormone during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24(2–3): 67–75.

## 30. Pacchiarotti A, Sbracia M, Frega A, Selman H, Rinaldi L, Pacchiarotti A

Urinary hMG (Menopur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Fertil Steril*, 2010 94(6): 2467–9.

## 31. Pezzuto A, Ferrari B, Coppola F, Nardelli GB

LH supplementation in down-regulated women undergoing assisted reproduction with baseline low serum LH levels. *Gynecol. Endocrinol.* 2010 26, 118–124.

## 32. Ryan KJ, Petroz

Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1966 Jan; 26(1): 46–52.

## 33. Rongieres C, Poirier V, Celebi C, Pirrello O, Bettahar K, Leher P

Adding luteinizing hormone to follicle stimulating hormone during ovarian stimulation increases pregnancy rate in IVF for poor ovarian responders. *Fertility and Sterility* 2012 98, Suppl., S78.

## 34. Shoham Z

The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2002 77: 1170–1177.

## 35. The European Recombinant Human LH Study Group (1998)

Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998 May; 83(5), 1507–1514.

## 36. Trounson AO et al.

Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science* 212, 681–682 (1981).

## 37. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG

Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD005354.

## 38. Velilla E, Fernandez S, Sunol J, Alvarez JG, Lopez-Teijon M

Ovarian stimulation with recombinant FSH-LH results in a high recovery of euploid oocytes. *Fertility and Sterility* 2011 96, Suppl., S236.

I

## ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРГОВЕРІСУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ КОНТРОЛЬОВАНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

**В.В. Веселовський**, медичний директор Клініки репродуктивної медицини «Надія», м. Київ

Було виконано дослідження з метою вивчення досвіду використання препарату Перговеріс у проведенні контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Результати дослідження показали, що додавання лютеїнізуючого гормону (зокрема рекомбінантного) у протоколах КСЯ не забезпечує переваг у пацієнок з нормальним яєчниковим резервом і у віці, молодшому за 37 років.

Відзначено достовірне зниження кількості отриманих ооцитів при використанні препаратів, що містять лютеїнізуючий гормон, тому не потрібно застосовувати сечові гонадотропіни при проведенні циклів ДРТ, в яких планується проведення преімплантаційної генетичної діагностики.

Використання препарату Перговеріс показало обнадійливі результати при проведенні КСЯ у жінок, старших за 37 років, особливо старших за 40 років.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, контрольована стимуляція яєчників, Перговеріс.

## PERGOVERIS IN CONTROLLED OVARIAN STIMULATION IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMMS

**V.V. Veselovsky**, Medical director of the Clinic of Reproductive Medicine «Nadia», Kiev

It was performed a study to examine the use of Pergoveris in the controlled ovarian stimulation (COS) in assisted reproductive technology (ART).

The results showed that the addition of luteinizing hormone (especially recombinant) into COS protocols do not provide the benefits in patients with normal ovarian reserve, and under the age of 37 years.

There was a significant decrease in the number of oocytes obtained after using drugs containing luteinizing hormone, so it should not use urinary gonadotropins during ART cycles in which pre-implantation genetic diagnosis is carry out.

Pergoveris showed promising results during the COS in women older than 37 years, especially older than 40 years.

**Key words:** assisted reproductive technologies, controlled ovarian stimulation, Pergoveris.