

А.Г. СЫРКАШЕВА, к.м.н., Э.О. ИБРАГИМОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА/ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА

В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Лечение бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в подавляющем большинстве случаев проходит с использованием различных протоколов стимуляции яичников для получения оптимального числа ооцитов и эмбрионов. Использование аналогов гонадотропин-релизинг-гормона в программах ВРТ препятствует синтезу эндогенных гонадотропинов, что необходимо для проведения контролируемой овариальной стимуляции, предотвращения преждевременной лютеинизации и получения зрелых ооцитов. Хотя роль лютеинизирующего гормона (ЛГ) в процессе созревания фолликулов и ооцитов не вызывает сомнений, назначение ЛГ-содержащих препаратов для стимуляции яичников следует проводить после индивидуального анализа клинико-anamnestических данных пациентки и данных лабораторного обследования.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, контролируемая овариальная стимуляция, гонадотропин-релизинг-гормон.

A.G. SYRKASHEVA, PhD in medicine, E.O. IBRAGIMOVA

Academician Kulakov Scientific Obstetrics, Gynecology and Perinatology Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow
APPLICATION OF COMBINED DRUG OF RECOMBINANT FOLLICULE-STIMULATING HORMONE/LUTEINIZING HORMONE IN PROGRAMS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

A.G. SYRKASHEVA, E.O. IBRAGIMOVA

Infertility treatment using assisted reproductive technologies in the majority of cases involving the use of various ovarian stimulation protocols to obtain the optimal number of oocytes and embryos.

The use of analogues of gonadotropin-releasing hormone in ART programs prevents the synthesis of endogenous gonadotropins, which is necessary for controlled ovarian stimulation to prevent premature luteinization and obtaining mature oocytes. Although the role of luteinizing hormone (LH) in the process of maturation of follicles and oocytes is not in doubt, the prescription of LH-containing preparations for ovarian stimulation should be performed after individual analysis of clinical and anamnesis data of the patient data and laboratory tests.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, controlled ovarian stimulation, gonadotropin-releasing hormone.

Основываясь на данных литературы, использование содержащих лютеинизирующий гормон (ЛГ) препаратов оправданно для пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом, пациенток старшего репродуктивного возраста и со снижением овариального резерва, а также в «длинном» протоколе с агонистами гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ).

Преимуществом комбинированного препарата рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ)/рекомбинантного ЛГ (рЛГ) является возможность рассчитать точную дозу вводимых гонадотропинов и возможность создавать различные соотношения ФСГ/ЛГ при введении препарата с помощью однократной инъекции.

Несмотря на многочисленные клинические исследования в области персонализации протоколов овариальной стимуляции, данная проблема остается актуальной на сегодняшний день. Основным направлением клинических исследований в данной области является повыше-

ние эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) путем выбора оптимального протокола и препарата для стимуляции яичников у пациенток старшего возраста, имеющих снижение овариального резерва или развитие «бедного» овариального ответа в анамнезе.

Лечение бесплодия с использованием ВРТ в подавляющем большинстве случаев проходит с использованием различных протоколов стимуляции яичников для получения оптимального числа ооцитов и эмбрионов.

Проведение контролируемой овариальной стимуляции (КОС) является ключевым этапом, определяющим эффективность цикла ВРТ, поскольку оказывает непосредственное влияние на процессы фолликуло- и оогенеза в яичниках, а также пролиферацию эндометрия в индуцированном менструальном цикле. Все вышеперечисленные факторы определяют успех взаимодействия между эмбрионом и эндометрием, что необходимо для

имплантации и развития клинической беременности. Самым распространенным в современной клинической практике является протокол с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона (ант-ГнРГ). Применение ант-ГнРГ подавляет выброс эндогенного лютеинизирующего гормона, что позволяет управлять индуцированным менструальным циклом, предотвращая преждевременную лютеинизацию и делая возможным назначение триггера овуляции для получения зрелых ооцитов. В качестве препаратов для стимуляции яичников применяются различные виды гонадотропинов: человеческие менопаузальные гонадотропины (ЧМГ), полученные путем экстракции и очистки мочи женщин в менопаузе, а также препараты, синтезированные *in vitro* с помощью рекомбинантной ДНК-технологии. Несмотря на многочисленные исследования в данной области, на сегодняшний день персонализация программы ВРТ с использованием различных препаратов гонадотропинов остается актуальной проблемой [1].

ГОНАДОТРОПИНЫ И ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ГОНАДОТРОПИНОВ

Гонадотропины – белково-пептидные гормоны, регулирующие функции как мужских, так и женских половых желез. В женском организме гонадотропины имеют различные, но взаимодополняющие функции в регуляции фолликулогенеза. В натуральном менструальном цикле ФСГ индуцирует рекрутинг и созревание фолликула, а также активирует ароматазу в клетках гранулезы. ЛГ увеличивает секрецию эстрадиола клетками гранулезы, а пиковый выброс ЛГ индуцирует финальное созревание ооцита (продолжение мейотического деления) и овуляцию.

Современные препараты на основе гонадотропинов можно условно разделить на препараты, обладающие только ФСГ-активностью (препараты рФСГ, фоллитропин- α и фоллитропин- β), обладающие только ЛГ-активностью (препарат рЛГ, лутропин- α , который используется только в сочетании с ФСГ-содержащими препаратами), а также препараты, которые обладают активностью обоих гормонов. К последней группе относят мочевые препараты, большинство из которых содержат эквивалентное количество ФСГ и ЛГ, другие же обладают активностью ФСГ и имеют минимальную активность ЛГ. Кроме того, существует комбинированный препарат, содержащий рФСГ и рЛГ (фоллитропин- α + лутропин- α) в соотношении 2:1.

РОЛЬ ЛГ-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЦИКЛАХ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Хотя роль ЛГ в процессах фолликулогенеза, овуляции и формирования желтого тела в натуральном цикле не вызывает сомнений, необходимость назначения ЛГ при проведении овариальной стимуляции остается предметом дискуссий. Существуют различные мнения относительно необходимости использования ЛГ-содержащих препаратов в циклах ВРТ [2].

В начале 2000-х гг. существовала гипотеза, что у большинства пациенток с нормальными уровнями гонадотропинов для получения оптимального числа зрелых ооцитов и эмбрионов достаточно применения препаратов рФСГ, без добавления ЛГ в процессе стимуляции [3]. Данная гипотеза основана на имеющихся данных относительно регуляции фолликулогенеза: известно, что для индукции овариального ответа уровень ФСГ в крови должен превысить пороговые значения, и в процессе роста фолликула чувствительность клеток гранулезы к ФСГ увеличивается.

В качестве препаратов для стимуляции яичников применяются различные виды гонадотропинов: человеческие менопаузальные гонадотропины, полученные путем экстракции и очистки мочи женщин в менопаузе, а также препараты, синтезированные *in vitro* с помощью рекомбинантной ДНК-технологии

Однако необходимо учитывать, что не для всех категорий пациенток овариальная стимуляция с использованием только препаратов ФСГ позволяет добиться оптимальных результатов ВРТ. В 1959 г. Falck предложил теорию «двух гонадотропинов», согласно которой для созревания ооцитов и адекватного стероидогенеза в клетках гранулезы необходимо синергичное взаимодействие ФСГ и ЛГ. Данная теория получила подтверждение в более поздних работах, в которых показано, что для активации синтеза эстрогенов клетками гранулезы в фолликулярной фазе менструального цикла необходимо, чтобы уровень ЛГ в крови женщины превысил определенное пороговое значение [4].

Назначение ЛГ-содержащих препаратов в схемах КОС необходимо также для женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом, поскольку такие пациентки имеют низкий уровень эндогенного ЛГ [5, 6]. В 2002 г. J. Tesarik и C. Mendoza опубликовали результаты исследования различных препаратов для стимуляции яичников у молодых фертильных женщин – доноров ооцитов. Было показано, что добавление ЛГ-содержащих препаратов увеличивало число зрелых ооцитов, а также эмбрионов высокого качества, что в результате привело к более высокой частоте наступления беременности у женщин-реципиентов [7]. Некоторые исследователи продемонстрировали, что при десенситизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с использованием агонистов ГнРГ использование только ФСГ-содержащих препаратов приводит к снижению уровня эстрадиола, получению меньшего числа ооцитов и эмбрионов, по сравнению с добавлением ЛГ-содержащих препаратов. Кроме того, отмечена более высокая частота ранних репродуктивных потерь в группе с изолированным применением ФСГ-содержащих препаратов [8].

P. Wong в 2011 г. опубликовал рекомендации по назначению ЛГ-содержащих препаратов, созданные группой экспертов в репродуктивной медицине Азиатско-Тихо-

океанского региона. Согласно данным клиническим рекомендациям, назначение ЛГ-содержащих препаратов необходимо пациенткам:

- с ановуляцией на фоне гипогонадотропного гипогонадизма;
- «бедным» овариальным ответом в анамнезе (получение 4 и менее ооцитов при ежедневной дозе ФСГ 300 МЕ);
- субоптимальным овариальным ответом (отсутствие фолликулов диаметром более 10 мм, уровень эстрадиола менее 200 пг/мл и толщина эндометрия менее 6 мм на 6-й день стимуляции гонадотропинами) [9].

Помимо вышеперечисленных абсолютных показаний, авторы подчеркивают возможные преимущества от назначения ЛГ-содержащих препаратов пациенткам старшего репродуктивного возраста или имеющим снижение овариального резерва, поскольку такие пациентки находятся в группе риска «бедного» или субоптимального овариального ответа.

РЕКОМБИНАНТНЫЕ И МОЧЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ЛГ-АКТИВНОСТЬЮ

С момента появления первых препаратов рФСГ в начале 1990-х гг. не прекращаются дискуссии о преимуществах назначения мочевых или рекомбинантных препаратов в циклах ВРТ. По данным метаанализа L. Westergaard et al., при использовании ЧМГ частота наступления беременности и живорождения сопоставима с таковой при применении рФСГ [10]. Однако согласно Кохрановскому обзору использование ЧМГ в циклах ВРТ приводит к повышению частоты наступления беременности по сравнению с рекомбинантными препаратами [11].

Препараты ЧМГ высокой степени очистки содержат, как правило, эквивалентное количество ФСГ и ЛГ (75 МЕ) в одной ампуле. Соответственно, основным недостатком мочевых препаратов является невозможность скорректировать дозировку экзогенных гонадотропинов. Кроме того, препараты ЧМГ могут сохранять низкую активность хорионического гонадотропина, что нехарактерно для рекомбинантных препаратов [12].

В большинстве исследований, оценивающих преимущества от назначения ЛГ-содержащих препаратов, стимуляция функции яичников проводилась по протоколу с антагонистами ГнРГ. Использование антагонистов ГнРГ в циклах овариальной стимуляции эффективно подавляет синтез эндогенных гонадотропинов и связанные с ним негативные явления

Учитывая все возможные преимущества от добавления ЛГ-содержащих препаратов к препаратам рФСГ, был разработан комбинированный препарат, содержащий 150 МЕ фоллитропина-α и 75 МЕ лутропина-α. Исходно препарат был разработан для проведения КОС для женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом и ановуляторными циклами. Было проведено клиническое исследо-

вание с целью определить предпочтительное соотношение доз рФСГ и рЛГ. Соотношение фоллитропина-α к лутропину-α, равное 2:1, продемонстрировало оптимальный эффект у данной категории пациенток, а именно получение достаточного числа ооцитов и эмбрионов при применении одной ампулы препарата ежедневно [13].

В клинических исследованиях продемонстрирована биоэквивалентность комбинированного препарата фоллитропина-α/лутропина-α стандартным препаратам рФСГ [14]. Показано, что при использовании комбинированного препарата максимальные сывороточные концентрации ФСГ и ЛГ достигаются через 12 ч после инъекции и сохраняются в течение 24 ч. Кроме того, препарат продемонстрировал эквивалентную активность по сравнению с препаратами фоллитропина-α. При этом его преимуществом является простота использования для пациента и минимизация количества инъекций в цикле ВРТ [14].

Несмотря на то что комбинированный препарат фоллитропина-α/лутропина-α разработан в единственной комбинации (150/75 МЕ), при необходимости использования более высокой стартовой дозы возможно совместное использование с препаратами рФСГ. Показано, что возможно создавать различные комбинации препаратов рФСГ и рЛГ (соотношения от 3:1 до 8:1), используя сухое вещество препарата фоллитропина-α/лутропина-α в комбинации с сухим веществом препарата рФСГ, при введении препарата с помощью однократной инъекции [15].

A. Pacchiarotti et al. в 2010 г. провели исследование по сравнению эффективности мочевых и рекомбинантных ЛГ-содержащих препаратов у пациенток с сохраненным овариальным резервом. Пациентки групп сравнения не различались по клинико-анамнестическим характеристикам (возраст, индекс массы тела, средние уровни гормонов, причина бесплодия), а показанием к применению ЛГ-содержащих препаратов явился уровень эндогенного ЛГ на 3-й день менструального цикла менее 1,2 мМЕ/л. Авторы отмечают, что при применении препарата фоллитропина-α/лутропина-α среднее число ооцитов на одну пациентку было значимо выше, чем при применении ЧМГ, однако качество эмбрионов, частота имплантации, наступления беременности были сравнимы между группами [16].

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА рФСГ/рЛГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПАЦИЕНТКИ

Комбинация фоллитропина-α/лутропина-α имеет расширенные показания к использованию. К категории сложных пациенток можно отнести женщин старшего репродуктивного возраста или имеющих снижение овариального резерва. Пациентки старше 35 лет или со сниженным овариальным резервом (уменьшение числа антральных фолликулов, уровень антимюллерового гормона менее 1,2 нг/мл) представляют собой группу риска по развитию «бедного» овариального ответа и, соответственно, имеют заведомо более низкие шансы на наступление беремен-

ности и живорождение. Поэтому индивидуальный выбор оптимального препарата у данной категории пациенток является актуальной задачей. Поскольку пациенткам старшего репродуктивного возраста или со сниженным овариальным резервом требуются высокие стартовые и суммарные дозы гонадотропинов, ЛГ-содержащий комбинированный рекомбинантный препарат может являться эффективным методом лечения для таких пациенток.

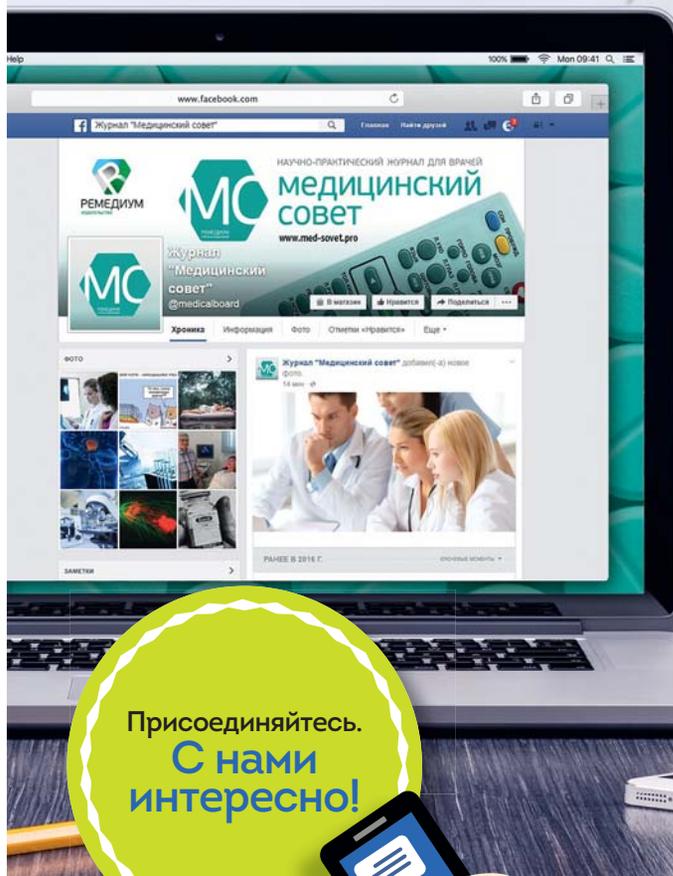
В литературе имеются противоречивые данные относительно применения ЛГ-содержащих препаратов у женщин старшего возраста. В большинстве исследований продемонстрировано повышение эффективности программ ВРТ (увеличение частоты имплантации/наступления беременности) при применении ЛГ-содержащих препаратов у женщин в возрасте 35 лет или старше [17, 18]. В некоторых работах отсутствуют доказательства в пользу повышения числа ооцитов, частоты наступления беременности и живорождения в зависимости от использования ЛГ-содержащих препаратов в циклах ВРТ [19].

Так как женщины старшего репродуктивного возраста составляют значительную долю от всех женщин, обращающихся для проведения программ ВРТ (по различным данным, не менее 20% от общей популяции), в 2015 г. во Вьетнаме было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование по эффективности комбинированного препарата рФСГ/рЛГ у женщин старше 35 лет [20]. По результатам данной работы при применении фоллитропина- α /лутропина- α отмечена более низкая частота развития преждевременной лютеинизации, по сравнению с препаратами рФСГ, хотя различия не были статистически значимы. Однако частота наступления беременности и живорождения была сравнима между группами. Авторы подчеркивают, что в исследование были включены пациентки с плохим прогнозом для наступления беременности в результате программ ВРТ.

В настоящее время запланировано мультицентровое клиническое исследование по оценке эффективности применения комбинированного препарата рФСГ/рЛГ у женщин с «бедным» овариальным ответом. В исследование будут включены женщины из 18 стран Западной Европы, что сделает его самым крупным среди всех клинических исследований, проведенных для женщин с «бедным» овариальным ответом. Первичной конечной точкой будет являться среднее число полученных ооцитов в расчете на одну пациентку, вторичными конечными точками – частота имплантации, наступления биохимической и клинической беременности [21].

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА рФСГ/рЛГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБРАННОГО ПРОТОКОЛА СТИМУЛЯЦИИ

Важно отметить, что в большинстве исследований, оценивающих преимущества от назначения ЛГ-содержащих препаратов, стимуляция функции яичников проводилась по протоколу с антагонистами ГнРГ. Использование антагонистов ГнРГ в циклах овариальной стимуляции эффективно подавляет синтез эндогенных гонадотропи-



Присоединяйтесь.
С нами
интересно!

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

нов и связанные с ним негативные явления (преждевременный пик ЛГ, преждевременная лютеинизация). При этом протокол с антагонистами ГнРГ является наиболее простым для пациентки, поскольку сокращается число инъекций и период ультразвукового мониторинга фолликулогенеза, что является причиной того, что доля циклов с использованием антагонистов ГнРГ прогрессивно увеличивается с каждым годом.

В контексте нашего исследования существует вероятность, что использование различных аналогов ГнРГ (агониста или антагониста) может оказывать влияние на сравнительные эффекты ФСГ-содержащих и ЛГ-содержащих препаратов. В пользу данной гипотезы говорит тот факт, что в большинстве исследований, в которых овариальная стимуляция проводилась по протоколу с агонистами ГнРГ, использование ЛГ-содержащих препаратов обладало большей эффективностью по сравнению с препаратами рФСГ [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование аналогов ГнРГ в программах ВРТ препятствует синтезу эндогенных гонадотропинов, что необходимо для проведения КОС, предотвращения преждевре-

менной лютеинизации и получения зрелых ооцитов. Хотя роль ЛГ в процессе созревания фолликулов и ооцитов не вызывает сомнений, назначение ЛГ-содержащих препаратов для стимуляции яичников следует проводить после индивидуального анализа клинико-анамнестических данных пациентки и данных лабораторного обследования.

Основываясь на данных литературы, использование ЛГ-содержащих препаратов оправданно для пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом, пациенток старшего репродуктивного возраста и со снижением овариального резерва, а также в «длинном» протоколе с агонистами ГнРГ.

Преимуществом комбинированного препарата рФСГ/рЛГ является возможность рассчитать точную дозу вводимых гонадотропинов и возможность создавать различные соотношения ФСГ/ЛГ при введении препарата с помощью однократной инъекции.

Несмотря на многочисленные клинические исследования в области персонализации протоколов овариальной стимуляции, данная проблема остается актуальной на сегодняшний день. В настоящее время проводятся полномасштабные исследования по применению различных препаратов для стимуляции яичников у различных категорий пациенток.



ЛИТЕРАТУРА

1. Краснополянская К.В., Назаренко Т.А., Бекетова А.Н., Бадалян Г.В., Черкезов Я.А. Приоритеты при выборе препаратов гонадотропинов для контролируемой стимуляции в программах ЭКО. *Проблемы репродукции*, 2016, 22(1): 44-9. / Krasnopolskaya K.V., Nazarenko T.A., Beketova A.N., Badalyan G.V., Cherkezev Y.A. Priorities for choice of gonadotropin drugs for controlled stimulation in IVG programs. *Reproduction Problems*, 2016, 22(1): 44-9.
2. Виноградова Л.В., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н., Левков Л.А., Мартынова М.В. Гормональные особенности циклов ЭКО, стимулированных человеческим менопаузальным гонадотропином и рекомбинантным ФСГ в протоколах с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона. *Акушерство и гинекология*, 2014, 11: 88-95. / Vinogradova L.V., Mishieva N.G., Abubakirov A.N., Levkov L.A., Martynova M.V. Hormonal peculiarities of IVF cycles stimulated by human menopausal gonadotropin and recombinant FSH in protocols with antagonist of gonadotropin-releasing-hormone. *Obstetrics and Gynecology*, 2014, 11: 88-95.
3. Filicori M, Cognigni G, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Seril*, 2003, 80(2): 390-7.
4. Hillier S. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod*, 1994, 9(2): 188-91.
5. Ghaffari E, Arabipour A, Lankarani N, Etmian Z, Tehraninejad E. Assisted reproductive technique outcomes in hypogonadotropic hypogonadism women. *Ann Saudi Med*, 2013, 33(3): 235-40.
6. Белокоп И.П., Уварова Е.В., Киселева И.А., Яворовская К.А., Ходжаева З.С. Реализация репродуктивной функции у женщин с первичным дефицитом эстрогенов гонадного генеза. *Акушерство и гинекология*, 2012, 4(2): 109-15. / Belokon I.P., Uvarova E.V., Kiseleva I.A., Yavorovskaya I.A., Khodjaeva Z.S. Reproductive function implementation in women with primary deficit of gonadogenesis estrogen. *Obstetrics and Gynecology*, 2012, 4(2): 109-15.
7. Tesarik J, Mendoza C. Effects of exogenous LH administration during ovarian stimulation of pituitary down-regulated young oocyte donors on oocyte yield and developmental competence. *Hum Reprod*, 2002, 17(12): 3129-37.
8. De Placido G, Mollo A, Alviggi C, Strina I, Varricchio M, Ranieri A, et al. Rescue of IVF cycles by hMG in pituitary down-regulated normogonadotrophic young women characterized by a poor initial response to recombinant FSH. *Hum Reprod*, 2001, 16(9): 1875-9.
9. Asia Pacific Fertility Advisory Group. Current opinion on use of luteinizing hormone supplementation in assisted reproduction therapy: an Asian perspective. *Reprod Biomed Online*. 2011, 23(1): 81-90.
10. Westergaard L, Laursen S, Andersen C. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*, 2000, 15(5): 1003-8.
11. van Wely M, Kwan I, Burt A, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *A Cochrane review*, 2012, 18(2): 5354.
12. van de Weijer B, Mulders J, Bos E, Verhaert P, van den Hooven H. Compositional analyses of a human menopausal gonadotrophin preparation extracted from urine (menotropin). Identification of some of its major impurities. *Reprod Biomed Online*, 2003, 7(5): 547-57.
13. Bosch E. Recombinant human follicular stimulating hormone and recombinant human luteinizing hormone in a 2:1 ratio combination. Pharmacological characteristics and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(6): 1001-9.
14. Picard M, Rossier C, Papasouliotis O, Lugan I. Bioequivalence of recombinant human FSH and recombinant human LH in a fixed 2:1 combination: two phase I, randomised, crossover studies. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(4): 1199-208.
15. Agostinetto R. Administration of follitropin alfa and lutropin alfa combined in a single injection: a feasibility assessment. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7: 48-50.
16. Pacchiarotti A, Sbracia M, Frega A, Selman H, Rinaldi L, Pacchiarotti A. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Fertil Seril*, 2010, 94(6): 2467-9.
17. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simon C, Remoni J, Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. *Fertil Seril*, 2011, 95(3): 1031-6.
18. Matorras R, Prieto B, Exposito A, Mendoza R, Crisol L, Herranz P et al. Mid-follicular LH supplementation in women aged 35-39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(6): 879-87.
19. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, Papadimas J, Bontis J et al. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? *A systematic review and meta-analysis*, 2007, 13(5): 445-52.
20. Vuong TNL, Phung HT, Ho MT. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 2015, 30(5): 1188-95.
21. Humaidan P, Schertz J, Fischer R. Efficacy and Safety of Pergoveris in Assisted Reproductive Technology – ESPART: rationale and design of a randomised controlled trial in poor ovarian responders undergoing IVF / ICSI treatment. *BMJ*, 2015, 5: 1-6.