

## **СРАВНЕНИЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО И ТРАДИЦИОННОГО РЕЖИМОВ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ, РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕ МЕНЬШЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ 3 ФАЗЫ, СЛЕПОЕ ДЛЯ ЛИЦ, ПРОВОДЯЩИХ ОЦЕНКУ ДАННЫХ**

Андерс Нибое Андерсен, врач, Ph.D.,<sup>a</sup> Скотт М. Нельсон, член Королевского колледжа акушеров и гинекологов, Ph.D.,<sup>b</sup> Барт К. Дж. М. Фаузер, врач, Ph.D.,<sup>c</sup> Хуан Антонио Гарсия-Веласко, врач, Ph.D.,<sup>d</sup> Бьярке М. Кляйн, Ph.D.<sup>e</sup> и Джоан-Карлес Арке, врач, Ph.D.,<sup>f</sup> от имени исследовательской группы ESTHER-1

<sup>a</sup> Клиника репродуктивной медицины, Ригсхоспиталет, Копенгагенская университетская больница, Копенгаген, Дания; <sup>b</sup> Медицинская школа, Университет Глазго, Глазго, Великобритания; <sup>c</sup> Отделение женщины и ребенка, Университетский медицинский центр Утрехта, Утрехт, Нидерланды; <sup>d</sup> «Ай-Ви-Ай Мадрид», Мадрид, Испания; <sup>e</sup> Отдел биометрики, «Ферринг Фармасьютикалс», Копенгаген, Дания; и <sup>f</sup> Отдел репродуктивного здоровья, «Ферринг Фармасьютикалс», Копенгаген, Дания

**Цель:** сравнить эффективность и безопасность фоллитропина дельта, нового рекомбинантного ФСГ человека с индивидуализированным режимом дозирования на основании уровня антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови и массы тела, и традиционного режима дозирования фоллитропина альфа для стимуляции яичников у женщин, которым выполняется ЭКО.

**Дизайн:** рандомизированное, многоцентровое исследование не меньшей эффективности, слепое для лиц, проводящих оценку данных (ESTHER-1).

**Условия:** клиники репродуктивной медицины.

**Пациенты:** в общей сложности 1 329 женщин (в возрасте 18-40 лет).

**Вмешательство:** фоллитропин дельта (АМГ <15 пмоль/л: 12 мкг/сут; АМГ ≥15 пмоль/л: 0,10-0,19 мкг/кг/сут; не более 12 мкг/сут) или фоллитропин альфа (150 МЕ/сут в течение 5 дней, возможны последующие коррекции доз; не более 450 МЕ/сут).

**Основные показатели исхода:** частота развивающейся беременности и частота развивающейся имплантации эмбриона; предел не меньшей эффективности – 8,0%.

**Результаты:** частота развивающейся беременности (30,7% по сравнению с 31,6%; различие 0,9% [95% доверительный интервал (ДИ) 5,9% - 4,1%]), частота развивающейся имплантации эмбриона (35,2% по сравнению с 35,8%; 0,6% [95% ДИ 6,1% - 4,8%]) и частота живорождения (29,8% по сравнению с 30,7%; 0,9% [95% ДИ 5,8% - 4,0%]) были сходными для индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта и традиционного режима дозирования фоллитропина альфа. Индивидуализированный режим дозирования фоллитропина дельта обеспечил достижение целевого ответа (8-14 ооцитов) у большего количества женщин (43,3% по сравнению с 38,4%), меньшую частоту недостаточного ответа (менее четырех ооцитов у пациенток с АМГ <15 пмоль/л) (11,8% по сравнению с 17,9%), меньшую частоту избыточного ответа (≥15 или ≥20 ооцитов у пациенток с АМГ ≥15 пмоль/л) (27,9% по сравнению с 35,1% и 10,1% по сравнению с 15,6% соответственно), меньшее количество мер, предпринятых для предотвращения синдрома гиперстимуляции яичников (2,3% по сравнению с 4,5%), несмотря на аналогичное количество полученных ооцитов (10,0 ± 5,6 по сравнению с 10,4 ± 6,5) и аналогичное количество бластоцист (3,3 ± 2,8 по сравнению с 3,5 ± 3,2), а также меньшее использование гонадотропина (90,0 ± 25,3 по сравнению с 103,7 ± 33,6 мг).

**Выводы:** оптимизация ответа яичников при ЭКО путем индивидуализации режима дозирования в соответствии с характеристиками пациенток до начала лечения обеспечивает сходную эффективность и более высокую безопасность по сравнению с традиционной стимуляцией яичников.

Получено 15 сентября 2016 года; исправлено 7 октября 2016 года; принято 24 октября 2016 года; опубликовано онлайн 29 ноября 2016 года.

А.Н.А. получил гонорар и грантовую поддержку от компаний «И-Эм-Ди Сероно», «Ферринг Фармасьютикалс», «Файнокс», «Эм-Эс-Ди» и «Рош Диагностикс». С.М.Н. получил гонорар и грантовую поддержку от компаний «Бекман Каултер», «Бесинс», «И-Эм-Ди Сероно», «Ферринг Фармасьютикалс», «Файнокс», «Эм-Эс-Ди» и «Рош Диагностикс». Б.К.Дж.М.Ф. получил гонорар и грантовую поддержку от компаний «Актавис/Уотсон/Ютерон», «Си-Оу-Джи-Ай», Благотворительного кардиологического фонда Нидерландов, Исследовательского совета Нидерландов, а также компаний «И-Эм-Ди Сероно», «Файнокс», «ОваСайенс», «Пантареи Байосайенс», «ПрегЛем/Гедеон Рихтер», «Рош Диагностикс», «Тева» и Всемирной организации здравоохранения. Б.М.К. и Дж.-К.А. являются сотрудниками компании «Ферринг Фармасьютикалс». Дж.-К.А. участвует в представленных и находящихся на рассмотрении патентных заявках на фоллитропин дельта. Х.А.Г.-В. не имеет заинтересованности, подлежащей раскрытию.

При поддержке компании «Ферринг Фармасьютикалс». Дизайн исследования был разработан спонсором в сотрудничестве с академическими исследователями. Мониторинг сбора данных и исследовательских центров осуществляла независимая организация по клиническим исследованиям. Спонсор осуществлял сбор данных и их анализ в соответствии с предварительно представленным планом статистического анализа, валидированным независимым статистиком.

Часть работы была представлена на 32-ой ежегодной встрече Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, 3-6 июля 2016 года, Хельсинки, Финляндия.

Следует считать, что А.Н.А. и С.М.Н. занимают одинаковое место в списке авторов.

Запросы на репринт: Джоан-Карлес Арке, врач, Ph.D., «Ферринг Фармасьютикалс А/С», Отдел репродуктивного здоровья, Подразделение международных клинических и доклинических исследований и разработок, Кей Фискерс Плэдс 11, Копенгаген ДК-2300, Дания (электронная почта: [jca@ferring.com](mailto:jca@ferring.com)).

«Репродуктивная функция и бесплодие»® Том 107, № 2, февраль 2017 года 0015-0282

Копирайт ©2016 г. Авторы. Опубликовано компанией «Эльзевир Инк.» от имени и по поручению Американского общества репродуктивной медицины. Данная статья находится в открытом доступе в соответствии с лицензией CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.033>

**Регистрационный номер клинического исследования:** NCT01956110. («Репродуктивная функция и стерильность»® 2017; 107:387-96. Копирайт ©2016 г. Авторы. Опубликовано компанией «Эльзевир Инк.» от имени и по поручению Американского общества репродуктивной медицины. Данная статья находится в открытом доступе в соответствии с лицензией CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Ключевые слова:** антимюллеров гормон, фоллитропин дельта, СГЯ, ответ яичников, беременность

**Обсуждение:** вы можете обсудить эту статью с ее авторами и другими членами ASRM на странице <https://www.fertstertdialog.com/users/16110-fertility-and-sterility/posts/12852-23086>

Ответ яичников на стимуляцию экзогенными гонадотропинами при ЭКО является критическим фактором, определяющим частоту живорождений и неблагоприятных исходов лечения (1, 2). Медицинские учреждения и национальные руководства признают необходимость индивидуализации стартовой дозы гонадотропина путем использования прогностических факторов, связанных с характеристиками пациенток, и диагностических маркеров овариального резерва для достижения оптимального выхода ооцитов при минимизации риска избыточного ответа и синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) (3, 4). На практике клиницисты вынуждены индивидуализировать лечение в соответствии с собственным опытом на основании субъективных предпочтений в отношении прогностических показателей, поскольку отсутствует стандартная позиция относительно

того, какие факторы следует принимать во внимание и какой вес имеет каждый фактор при определении дозы. Значительная индивидуальная гетерогенность ответа яичников на одну и ту же дозу гонадотропина, ограниченная эффективность исходных характеристик пациенток, в т.ч. возраста, уровня ФСГ и количества антральных фолликулов (КАФ), при прогнозировании ответа яичников и их несогласованная клиническая интерпретация, а также отсутствие валидированных алгоритмов дозирования ограничивают возможность обобщения эффективной и безопасной стимуляции яичников (3-6). В настоящее время антимюллеров гормон (АМГ), димерный гликопротеин, продуцируемый гранулезными клетками преантральных и антральных фолликулов на начальной стадии развития, может быть измерен в сыворотке крови с помощью надежных автоматизированных анализов в любой день менструального цикла, и этот показатель демонстрирует лучшее прогнозирование ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников по сравнению с установленными альтернативами (7, 8).

Фоллитропин дельта представляет собой рекомбинантный ФСГ (рФСГ), экспрессируемый исключительно в линии клеток ретинального происхождения плода человека, который из-за различий в профиле гликозилирования имеет более низкий клиренс и вызывает более сильный ответ яичников у пациенток, чем существующие препараты рФСГ при введении доз с одинаковой биологической активностью (МЕ) (9). Отсутствие сравнений с существующими препаратами рФСГ, а также значительная клиническая потребность в улучшении прогнозирования ответа делают необходимым поиск новой стратегии дозирования, основанной на биомаркерах, для оптимизации стимуляции яичников в соответствии с профилем каждой пациентки (10). Фармакокинетическое и фармакодинамическое моделирование позволило разработать алгоритм индивидуализированного дозирования фоллитропина дельта с учетом массы тела, влияющей на экспозицию препарата, и уровней АМГ перед лечением, которые прогнозируют ответ яичников (11). Алгоритм дозирования специфичен для фоллитропина дельта в связи с уникальным фармакокинетическим/фармакодинамическим профилем соединения (9) и разработан с целью сохранения частоты продолжающихся беременностей и снижения риска крайнего ответа яичников, как гипо-, так и гиперреактивности, и СГЯ по сравнению с существующими терапевтическими стратегиями дозирования. Стратегия, основанная на биомаркерах, также подразумевала, что выбранная стартовая доза может поддерживаться ежедневно на протяжении всей стимуляции без какой-либо очевидной необходимости коррекции. В доказательном исследовании стимуляции с применением рФСГ человека в Европе и других странах мира (ESTHER-1) проводилось сравнение терапевтической стратегии с индивидуализированным режимом дозирования фоллитропина дельта и стратегией с традиционным режимом дозирования фоллитропина альфа при ЭКО с целью сохранения эффективности (не меньшей эффективности) и повышения безопасности. Исследование было первым проспективным исследованием, в котором оценивался алгоритм, включающий надежные характеристики пациенток до лечения.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **Дизайн исследования**

Настоящее исследование представляло собой рандомизированное, контролируемое, международное, многоцентровое исследование не меньшей эффективности, маскированное для лиц, проводящих оценку данных, по изучению индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта по сравнению с традиционным режимом дозирования фоллитропина альфа. Исследование проводилось в 37 исследовательских центрах в 11 странах (Бельгия, Бразилия, Канада, Чехия, Дания, Франция, Италия, Польша, Россия, Испания и Великобритания). Протокол исследования

(номер 000004) был одобрен местными регуляторными органами и независимыми этическими комитетами во всех участвующих центрах. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, руководствами по Надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации и местными нормативными требованиями. Все участники предоставили письменное информированное согласие.

### **Участники исследования**

В исследовании могли участвовать женщины в возрасте 18-40 лет, которым выполнялся первый цикл ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), с диагнозом бесплодия неясного генеза, трубного бесплодия, эндометриоза I/II стадии или с партнерами, у которых было диагностировано мужское бесплодие. Дополнительными основными критериями включения были индекс массы тела 17,5-32,0 кг/м<sup>2</sup>, регулярные менструальные циклы продолжительностью 24-35 дней, наличие обоих яичников и концентрация ФСГ в сыворотке крови в ранней фолликулярной фазе 1-15 МЕ/л. Основными критериями исключения были эндометриоз III-IV стадии, привычное невынашивание беременности в анамнезе и использование гормональных препаратов (за исключением гормонов щитовидной железы) во время последнего менструального цикла перед рандомизацией. Все критерии включения/исключения представлены в дополнительной таблице 1 (доступна онлайн).

### **Рандомизация и маскирование исследования**

Женщины были случайным образом распределены в соотношении 1:1 с помощью центральной компьютерной последовательности рандомизации, подготовленной независимым статистиком. Рандомизация проводилась со стратификацией по возрасту (<35, 35-37 и 38-40 лет) блоками по четыре в пределах исследовательских центров. Все исследователи, эмбриологи и сотрудники центральной лаборатории не знали о назначенном лечении.

### **Процедуры исследования**

Женщины, рандомизированные в группу фоллитропина дельта (FE 999049, «Ферринг Фармасьютикалс»), получали фиксированную суточную дозу п/к, определяемую на основании уровня АМГ в сыворотке крови при скрининге, который был измерен в центральной лаборатории с использованием автоматизированного иммуноферментного анализатора Elecsys АМН (12) («Рош Диагностикс Интернэшнл»), и массы тела на момент рандомизации (АМГ <15 пмоль/л: 12 мг; АМГ ≥15 пмоль/л: 0,10-0,19 мг/кг; максимальная суточная доза составляла 12 мг). В электронной индивидуальной регистрационной карте был запрограммирован алгоритм дозирования фоллитропина дельта (подробно описанный в дополнительной таблице 2), который рассчитывал правильную дозу (у всех пациенток уровни АМГ определялись централизованно при скрининге, и результаты загружались в электронную индивидуальную регистрационную карту, хотя эти данные использовались для пациенток, рандомизированных в группу фоллитропина дельта). Установленный целевой показатель для режима дозирования фоллитропина дельта составлял 11 ооцитов в диапазоне от 8 до 14 ооцитов.

Женщинам, рандомизированным в группу фоллитропина альфа (Гонал-Ф, компания «И-Эм-Ди Сероно»), ежедневно п/к вводили стандартную дозу в дозе 150 МЕ (11 мг) в течение первых 5 дней в соответствии с инструкцией по применению препарата и международными рекомендациями (13, 14); после этого доза могла быть увеличена или уменьшена в зависимости от фолликулярного ответа, с максимальной допустимой суточной дозой 450 МЕ. Исследователи оценивали необходимость коррекции дозы на

основании развития фолликулов, не зная схему лечения, а запросы на увеличение или уменьшение дозы при необходимости выполнялись медсестрой исследования, выведенной из маскированного режима.

Терапию гонадотропинами с использованием любого исследуемого препарата начинали на 2-3 день менструального цикла. Для обеих схем лечения на 6 день стимуляции начинали вводить антагонист ГнРГ (цетрореликс ацетат, Цетротид, компания «И-Эм-Ди Сероно») в дозе 0,25 мг/сут и продолжали его введение в течение всего периода стимуляции. Активация финального созревания фолликула выполнялась, как только три или более фолликулов достигали диаметра  $\geq 17$  мм. Женщинам с  $< 25$  фолликулов диаметром  $\geq 12$  мм вводили рекомбинантный ХГЧ (хориогонадотропин альфа, Овитрель, компания «И-Эм-Ди Сероно») в дозе 250 мг. Женщинам с 25-35 фолликулами диаметром  $\geq 12$  мм можно было ввести агонист гонадолиберина (трипторелина ацетат, Гонапептил, компания «Ферринг Фармасьютикалс») в дозе 0,2 мг или отменить цикл. Женщинам с  $> 35$  фолликулами диаметром  $\geq 12$  мм цикл отменяли. В случае плохого развития фолликулов, когда исследователь считал, что три или более фолликулов диаметром  $\geq 17$  мм не могут быть достигнуты к 20 дню, цикл отменяли.

Получение ооцитов происходило через  $36 \pm 2$  часа после активации финального созревания фолликулов. Оплодотворение ооцитов могло быть выполнено путем ЭКО или ИКСИ с использованием эякулированной спермы от партнера или донора. Для женщин, получавших агонист ГнРГ, все бластоцисты подвергались криоконсервации. Для женщин, получавших ХГЧ, переносили одну бластоцисту в день 5 для всех женщин в возрасте  $\leq 37$  лет и для женщин в возрасте  $\geq 38$  лет при наличии бластоцисты степени качества 3ВВ или выше; в противном случае переносили две бластоцисты. Оставшиеся бластоцисты криоконсервировали для использования после завершения исследования. Вагинальные таблетки Р (Лютинус/Эндометрин, компания «Ферринг Фармасьютикалс») в дозе 100 мрпг три раза в сутки были предоставлены для поддержки лютеиновой фазы со дня после получения ооцитов в течение 13-15 дней, а затем отменены при подтверждении беременности на основании сывороточного ХГЧ. Ультразвуковое исследование выполняли через 5-6 недель и 10-11 недель после переноса бластоцисты для подтверждения клинической и продолжающейся беременности соответственно. Последующее наблюдение во всех случаях беременности продолжали в течение 4 недель после рождения живого ребенка. Нежелательные явления регистрировали с момента подписания информированного согласия до визита завершения исследования.

### **Исходы исследования**

Совместными первичными конечными точками были частота продолжающейся беременности, которая устанавливалась на основании наличия по крайней мере одного внутриутробного жизнеспособного плода через 10-11 недель после переноса, и частота продолжающейся имплантации эмбриона, определяемая как количество внутриутробных жизнеспособных плодов через 10-11 недель после переноса, деленное на количество перенесенных бластоцист.

Предварительно заданные вторичные конечные точки включали исходы беременности и, в частности, частоту живорождений (определяемую как рождение по меньшей мере одного живого ребенка), целевой ответ яичников (8-14 ооцитов) и крайний ответ яичников ( $< 4$ ,  $\geq 15$  или  $\geq 20$  ооцитов), эмбриологические показатели, безопасность и нежелательные явления. Конечные точки безопасности включали долю женщин с развитием раннего и позднего СГЯ (включая СГЯ средней/тяжелой степени, классифицированные с использованием системы Голана [15]) и/или профилактическими вмешательствами в отношении раннего СГЯ (т. е. отмена цикла из-за избыточного ответа яичников,

активация с использованием агониста ГнРГ или применение агониста дофамина у женщин с  $\geq 20$  фолликулами диаметром  $\geq 12$  мм).

### Статистический анализ

Первичная цель этого исследования заключалась в том, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта по сравнению с традиционным режимом дозирования фоллитропина альфа в отношении совместных первичных конечных точек в виде частоты продолжающейся беременности и частоты продолжающейся имплантации. Предел не меньшей эффективности для разности рисков между двумя вариантами лечения был предварительно задан на уровне  $-8,0\%$  для обеих совместных первичных конечных точек по согласованию с регуляторными органами, и поэтому внесение поправок на множественность не требовалось. На основе результатов настоящего исследования предварительно установленный предел не меньшей эффективности на уровне  $-8,0\%$  допускает максимальную разницу в точечных оценках между двумя видами лечения в  $2,7\%$  и, следовательно, является жестким с учетом вариабельности между клиниками. Для каждой совместной первичной конечной точки был установлен двусторонний  $95\%$  доверительный интервал (ДИ) с использованием метода Мантеля-Хенселя для объединения результатов по возрастным группам. Если нижняя граница  $95\%$  ДИ была выше  $-8,0\%$  (например, если она составляла  $-7,9\%$ ) для обеих совместных первичных конечных точек как для модифицированной популяции пациентов согласно назначенному лечению (mITT), так и для популяции пациентов согласно протоколу лечения, то устанавливалась не меньшая эффективность. Популяция mITT не включала трех женщин, которые прошли рандомизацию, но не получали исследуемый препарат, тогда как популяция пациентов согласно протоколу лечения не включала женщин с серьезными отклонениями от протокола, влияющими на совместные первичные конечные точки.

В соответствии с запланированными анализами чувствительности была проведена оценка однородности разности рисков между исследовательскими центрами (16), и при сравнении вариантов лечения были внесены поправки на факторы, потенциально влияющих на совместные первичные конечные точки: метод инсеминации, основная причина бесплодия, первичное бесплодие и статус курения.

Если предположить, что обе первичные конечные точки, частота продолжающейся беременности и частота продолжающейся имплантации, будут составлять  $25-30\%$  и что  $<8\%$  женщин будут иметь значительное отклонение от протокола, общий объем выборки 1150 женщин будет иметь мощность не менее  $80\%$  для демонстрации не меньшей эффективности. Планировалось оценивать эти предположения в слепом режиме, при котором совместные первичные конечные точки доступны примерно для  $70-80\%$  от запланированного количества участников. На основании этой слепой оценки объем выборки был увеличен до 1300 пациенток.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исходные характеристики

Исследование проводилось с 8 октября 2013 года по 11 мая 2015 года, а последующее наблюдение за живорожденными детьми завершилось 11 января 2016 года. В общей сложности было рандомизировано 1329 женщин, соответствовавших критериям включения, из которых 1326 пациентов получали исследуемый препарат: 665 – фоллитропин дельта в индивидуализированном режиме, и 661 – фоллитропин альфа в традиционном режиме. Три женщины не получали исследуемый лекарственный препарат. Алгоритм исследования и движение участников представлены на дополнительном

рисунке 1. Демографические и исходные характеристики были сопоставимы между двумя группами лечения (таблица 1). В общей сложности 1122 женщинам был выполнен перенос blastocyst, при этом 539 (95,9%) пациенткам из группы индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта и 536 (95,7%) пациенткам из группы традиционного режима дозирования фоллитропина альфа перенесли одну blastocyst.

ТАБЛИЦА 1

Демографические и исходные характеристики.

Характеристика	Индивидуальный режим дозирования фоллитропина дельта (n = 665)	Традиционный режим дозирования фоллитропина альфа (n = 661)
Возраст (лет)		
Все женщины	33,4 ± 3,9	33,2 ± 3,9
< 35	394 (59,2)	392 (59,3)
35 – 37	161 (24,2)	167 (25,3)
38 – 40	110 (16,5)	102 (15,4)
Раса (%)		
Американские индейцы или уроженцы Аляски	0	0,2
Монголоидная	3,8	4,4
Негроидная или афроамериканцы	1,1	1,8
Уроженцы Гавайских или других тихоокеанских островов	0,5	0
Европеоидная	94,7	93,6
Масса тела (кг)	64,7 ± 10,7	63,4 ± 10,4
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	23,7 ± 3,4	23,3 ± 3,3
Бесплодие в анамнезе		
Продолжительность бесплодия (месяцев)	35,3 ± 24,4	34,9 ± 21,7
Первичное бесплодие (%)	70,7	71,3
Основная причина бесплодия (%)		
Неизвестна	42,3	41,3
Перевязка труб	13,8	14,5
Мужской фактор	40,3	39,3
Эндометриоз I/II стадии	3,3	4,4
Другое	0,3	0,5
Толщина эндометрия (мм)	4,1 ± 1,8	4,1 ± 1,7
Объем яичников (мл)	6,2 ± 3,2	6,0 ± 3,3
КАФ, 2 – 10 мм (n)	14,7 ± 6,9	14,4 ± 6,8
Гормональный профиль		
АМГ (пмоль/л)	16,3 (9,0 – 24,8)	16,0 (9,1 – 25,5)
ФСГ (МЕ/л)	7,5 (6,2 – 9,2)	7,7 (6,5 – 9,4)
ЛГ (МЕ/л)	4,5 (3,5 – 5,8)	4,4 (3,6 – 5,8)
E <sub>2</sub> (пмоль/л)	158 (128 – 199)	162 (130 – 201)
P (нмоль/л)	1,7 (0,8 – 2,4)	1,7 (0,8 – 2,3)
Ингибин А (пг/мл)	5,0 (5,0 – 5,0)	5,0 (5,0 – 5,0)
Ингибин В (пг/мл)	94 (68 – 125)	97 (72 – 121)
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,5 (1,0 – 2,0)	1,5 (1,1 – 2,0)

Пролактин (мкг/мл)	10,3 (7,4 – 13,9)	9,8 (7,5 – 13,6)
<i>Примечание:</i> данные представлены в виде среднего значения $\pm$ СО, медианы (межквартильного диапазона) или количества (процента), если не указано иное. <i>Nyboe Andersen. Individualized ovarian stimulation. Fertil Steril 2016.</i>		

### Совместные первичные конечные точки и конечная точка в виде частоты живорождения

Данные об исходах для женщин, прошедших рандомизацию и получавших лечение (популяция mITT), представлены в таблице 2. Частота продолжающейся беременности составляла 30,7% в группе индивидуализированного режима дозирования фоллитропина ельта и 31,6% в группе традиционного режима дозирования фоллитропина альфа, с 95% ДИ разности от -5,9% до 4,1%. Частота продолжающейся имплантации составляла 35,2% в группе индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта и 35,8% в группе традиционного режима дозирования фоллитропина альфа с 95% ДИ разности от -6,1% до 4,8%. Нижняя граница 95% ДИ для обеих совместных первичных конечных точек была выше предварительно заданного предела не меньшей эффективности -8,0%, и была продемонстрирована не меньшая эффективность индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта по сравнению с традиционным режимом дозирования фоллитропина альфа в отношении частоты продолжающейся беременности и частоты продолжающейся имплантации.

Различий в других конечных точках беременности, в т.ч. количестве живорождений и количестве живых новорожденных через 4 недели, между группами индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта и традиционного режима дозирования фоллитропина альфа не наблюдалось (таблица 2). Аналогичные выводы о не меньшей эффективности были получены в результате анализа популяции пациентов согласно протоколу исследования и анализов чувствительности, при этом какие-либо признаки неоднородности данных между центрами отсутствовали.

### ТАБЛИЦА 2

#### Первичные исходы и исходы беременности.

Исход согласно начатым циклам	Индивидуализированный режим дозирования фоллитропина дельта (n = 665)	Традиционный режим дозирования фоллитропина альфа (n = 661)	Разность (95% ДИ) <sup>a</sup>
Первичные конечные точки			
Продолжающаяся беременность <sup>b</sup>	204 (30,7)	209 (31,6)	-0,9% (-5,9% – 4,1%)
Продолжающаяся имплантация <sup>c</sup>	206/585 (35,2)	209/584 (35,8)	-0,6% (-6,1% – 4,8%)
Вторичные конечные точки беременности			
Женщины, родившие живых детей <sup>d</sup>	198 (29,8)	203 (30,7)	-0,9% (-5,8% – 4,0%)
Женщины с живыми новорожденными	198 (29,8)	201 (30,4)	-0,6% (-5,5% – 4,3%)

через 4 недели после рождения <sup>е</sup>			
Масса тела при рождении (г) <sup>ф</sup>	3,186 ± 601	3,168 ± 624	22,8 (-97,2 – 142,8)
Гестационный возраст (дней) <sup>ф</sup>	272,3 ± 15,6	272,3 ± 16,9	0,1 (-3,1 – 3,3)
Положительный тест ХГЧ <sup>г</sup>	257 (38,6)	266 (40,2)	-1,5% (-6,8% – 3,7%)
Клиническая беременность <sup>h</sup>	232 (34,9)	241 (36,5)	-1,5% (-6,6% – 3,6%)
Жизнеспособная беременность <sup>i</sup>	211 (31,7)	221 (33,4)	-1,6% (-6,7% – 3,4%)
Имплантация <sup>j</sup>	233/585 (39,8)	241/584 (41,3)	-1,4% (-7,0% – 4,2%)
Частота многоплодной беременности	4 (2,0)	8 (3,8)	-2,0% (-5,0% – 1,1%)

*Примечание:* данные представлены в виде среднего значения ± СО или количества (процента), если не указано иное.

<sup>a</sup> Предел не меньшей эффективности для разности рисков между двумя методами лечения был предварительно установлен на уровне -8,0% для обеих совместных первичных конечных точек. Для каждой бинарной конечной точки был установлен двусторонний 95% доверительный интервал с использованием метода Мантеля-Хенселя для объединения результатов по возрастным группам. Для показателей массы тела при рождении и гестационного возраста двусторонний 95% доверительный интервал был основан на линейной модели, включающей в качестве фактора возрастную группу.

<sup>b</sup> По меньшей мере один внутриутробный жизнеспособный плод через 10-11 недель после переноса.

<sup>c</sup> Количество внутриутробных жизнеспособных плодов через 10-11 недель после переноса, разделенное на количество перенесенных бластоцист.

<sup>d</sup> Рождение по меньшей мере одного живого новорожденного.

<sup>e</sup> По меньшей мере один живой новорожденный через 4 недели после рождения.

<sup>f</sup> Все живорожденные младенцы.

<sup>g</sup> Положительный результат в соответствии с диапазонами нормальных значений местной лаборатории.

<sup>h</sup> По меньшей мере, одно плодное яйцо через 5-6 недель после переноса.

<sup>i</sup> По меньшей мере, одно внутриутробное плодное яйцо с сердцебиением плода через 5-6 недель после переноса.

<sup>j</sup> Количество плодных яиц через 5-6 недель после переноса, разделенное на количество перенесенных бластоцист.

*Nyboe Andersen. Individualized ovarian stimulation. Fertil Steril 2016.*

### Ответ яичников и безопасность

В таблице 3 представлены результаты ответа яичников, эмбриологические показатели и данные по безопасности в отношении СГЯ и профилактических мер. Значимых различий в отношении количества полученных ооцитов между группами лечения выявлено не было. На рисунке 1А показано, что количество полученных ооцитов заметно увеличивалось по мере увеличения значений АМГ при традиционном режиме стимуляции яичников, тогда как в группе индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта количество полученных ооцитов было распределено более однородно, при этом различия

в количестве blastocyst хорошего качества между двумя группами лечения отсутствовали. В группе индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта у меньшего количества женщин наблюдался избыточный ответ яичников (рис. 1В), несмотря на коррекцию дозы у 36,8% женщин в группе традиционного режима дозирования фоллитропина альфа в отличие от отсутствия каких-либо коррекций в группе индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта.

Стратификация по уровню антимюллерова гормона продемонстрировала снижение частоты как недостаточного, так и избыточного ответа яичников (таблица 3). Среди пациенток с потенциальным низким ответом на стимуляцию яичников (т.е. женщин с АМГ <15 пмоль/л) индивидуализированный режим дозирования фоллитропина дельта был ассоциирован с получением большего количеством ооцитов (8,0 в сравнении с 7,0;  $P=0,004$ ), а также с более низкой ( $P=0,039$ ) частотой недостаточного ответа яичников (менее четырех ооцитов) по сравнению с группой традиционного режима дозирования фоллитропина альфа. Среди пациенток с потенциальным сильным ответом (т.е. женщин с АМГ  $\geq 15$  пмоль/л) индивидуализированный режим дозирования фоллитропина дельта был ассоциирован с меньшим количеством полученных ооцитов (11,6 в сравнении с 13,3;  $P=0,002$ ), а также с меньшей частотой получения  $\geq 15$  или  $\geq 20$  ооцитов ( $P=0,038$  и  $P=0,030$  соответственно) по сравнению с группой традиционного режима дозирования фоллитропина альфа. Общее количество использованного гонадотропина было ниже ( $P < 0,001$ ) в группе индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта, несмотря на сходную продолжительность стимуляции. Больше количество женщин достигли целевого ответа 8-14 ооцитов в группе индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта (43,3% в сравнении с 38,4%;  $P=0,019$ , что соответствует относительному увеличению на 13%).

В группе индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта у меньшего количества женщин ( $P=0,005$ ) требовались меры профилактики СГЯ (таблица 3). На рисунке 1С показано, что риск необходимости вмешательств для профилактики СГЯ или риск возникновения СГЯ увеличивался по мере увеличения уровня АМГ и различался между группами лечения. В группе пациенток с поликистозом яичников частота развития раннего СГЯ средней/тяжелой степени и/или выполнения вмешательств для профилактики раннего СГЯ составляла 7,7% в группе индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта и 26,7% в группе традиционного режима дозирования фоллитропина альфа ( $P < 0,001$ ). У женщин, которые получали меры профилактики СГЯ, ответ яичников был выше, чем у женщин, у которых развился СГЯ и наблюдались клинически значимые проявления симптомов гиперответа (дополнительная таблица 3). В группе индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта две женщины были госпитализированы в связи с развитием СГЯ со средней продолжительностью госпитализации 4,0 дня по сравнению с шестью женщинами со средней продолжительностью 8,7 дней в группе традиционного режима дозирования фоллитропина альфа (таблица 3).

Кроме СГЯ и мер по его профилактике, различий в других нежелательных явлениях между двумя группами лечения не наблюдалось. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, зарегистрированными в группах индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта и традиционного режима дозирования фоллитропина альфа, были головная боль (14,6% и 13,3% соответственно), боль, связанная с процедурой (7,4% и 7,9%), тазовая боль (6,9% и 6,2%), дискомфорт в области таза (5,7% и 3,8%), а также рвота во время беременности (4,5% и 4,5%).

### ТАБЛИЦА 3

**Вторичные конечные точки ответа яичников, эмбриологических показателей и безопасности.**

<b>Переменная исхода</b>	<b>Индивидуализированный режим дозирования фоллитропина дельта (n = 665)</b>	<b>Традиционный режим дозирования фоллитропина альфа (n = 661)</b>	<b>Значение P</b>
<b>Конечные точки ответа яичников</b>			
Продолжительность стимуляции (дней)	8,9 ± 1,9	8,6 ± 1,7	0,062 <sup>a</sup>
Общая доза (мкг)	90,0 ± 25,3	103,7 ± 33,6	< 0,001 <sup>a</sup>
Женщины с коррекцией дозы гонадотропина, запрошенной исследователем <sup>b</sup>	221 (33,2)	243 (36,8)	0,178 <sup>c</sup>
Женщины с проведенной коррекцией дозы	0 (0,0)	243 (36,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Недостаточный ответ, приведший к отмене цикла <sup>d</sup>	25 (3,8)	18 (2,7)	0,302 <sup>e</sup>
Чрезмерный ответ, приведший к активации с использованием агониста ГнРГ <sup>f</sup>	10 (1,5)	23 (3,5)	0,019 <sup>c</sup>
Полученные ооциты <sup>g</sup> (n)	10,0 ± 5,6	10,4 ± 6,5	0,692 <sup>a</sup>
Целевой ответ яичников <sup>g</sup> (8 - 14 полученных ооцитов)	275 (43,3)	247 (38,4)	0,019 <sup>h</sup>
Крайний ответ яичников <sup>g</sup>			
< 4 или ≥ 15 ооцитов	169 (26,6)	201 (31,3)	0,001 <sup>h</sup>
< 4 или ≥ 20 ооцитов	92 (14,5)	118 (18,4)	0,002 <sup>h</sup>
Ответ яичников со стратификацией по уровню АМГ <sup>g</sup>			
Женщины с АМГ < 15 пмоль/л (риск недостаточного ответа) (n)	280	290	
Полученные ооциты (n)	8,0 ± 4,3	7,0 ± 3,9	0,004 <sup>i</sup>
Недостаточный ответ (< 4 ооцитов)	33 (11,8)	52 (17,9)	0,039 <sup>c</sup>
Женщины с АМГ ≥ 15 пмоль/л (риск избыточного ответа) (n)	355	353	
Полученные ооциты (n)	11,6 ± 5,9	13,3 ± 6,9	0,002 <sup>i</sup>
Избыточный ответ (≥ 15 ооцитов)	99 (27,9)	124 (35,1)	0,038 <sup>c</sup>
Избыточный ответ (≥ 20 ооцитов)	36 (10,1)	55 (15,6)	0,030 <sup>c</sup>
Оплодотворенные ооциты <sup>j</sup> (n)	5,5 ± 3,7	5,9 ± 4,4	0,498 <sup>a</sup>
Частота оплодотворения <sup>j</sup> (%)	56,0 ± 24,5	57,0 ± 23,8	0,530 <sup>a</sup>

Эмбрионы, день 3 <sup>j</sup>			
Всего (n)	5,4 ± 3,7	5,7 ± 4,3	0,590 <sup>a</sup>
Хорошего качества <sup>k</sup> (n)	4,2 ± 3,3	4,5 ± 3,7	0,414 <sup>a</sup>
Бластоцисты, день 5 <sup>j</sup>			
Всего (n)	3,3 ± 2,8	3,5 ± 3,2	0,344 <sup>a</sup>
Хорошего качества <sup>l</sup> (n)	2,0 ± 2,2	2,1 ± 2,4	0,580 <sup>a</sup>
Криоконсервированные (n)	1,9 ± 2,4	2,2 ± 2,6	0,262 <sup>a</sup>
Женщины с криоконсервированными бластоцистами	402 (60,5)	402 (60,8)	0,892 <sup>c</sup>
Исходы, связанные с безопасностью			
Профилактические вмешательства	15 (2,3)	30 (4,5)	0,005 <sup>m</sup>
Ранний СГЯ <sup>n</sup>			
Любой степени	17 (2,6)	20 (3,0)	0,291 <sup>m</sup>
Средней /тяжелой степени	9 (1,4)	9 (1,4)	0,644 <sup>m</sup>
Любой степени и/или профилактическое вмешательство	31 (4,7)	41 (6,2)	0,046 <sup>m</sup>
Средней /тяжелой степени и/или профилактическое вмешательство	24 (3,6)	34 (5,1)	0,019 <sup>m</sup>
Все СГЯ			
Любой степени	23 (3,5)	32 (4,8)	0,238 <sup>m</sup>
Средней /тяжелой степени	14 (2,1)	19 (2,9)	0,514 <sup>m</sup>
Любой степени и/или профилактическое вмешательство	37 (5,6)	53 (8,0)	0,037 <sup>m</sup>
Средней /тяжелой степени и/или профилактическое вмешательство	29 (4,4)	44 (6,7)	0,013 <sup>m</sup>
Госпитализация в связи с СГЯ	2 (0,30)	6 (0,90)	0,108 <sup>m</sup>
Средняя продолжительность госпитализации <sup>p</sup> (дней)	4,0	8,7	0,276 <sup>i</sup>
Общая продолжительность госпитализации <sup>p</sup> (дней)	8	52	Н/П <sup>q</sup>

*Примечание:* данные представлены в виде среднего значения ± СО или количества (процента), если не указано иное. Данные представлены для всех женщин, если не указано иное.

<sup>a</sup> Критерий Ван Элтерена со стратификацией по возрастным группам.

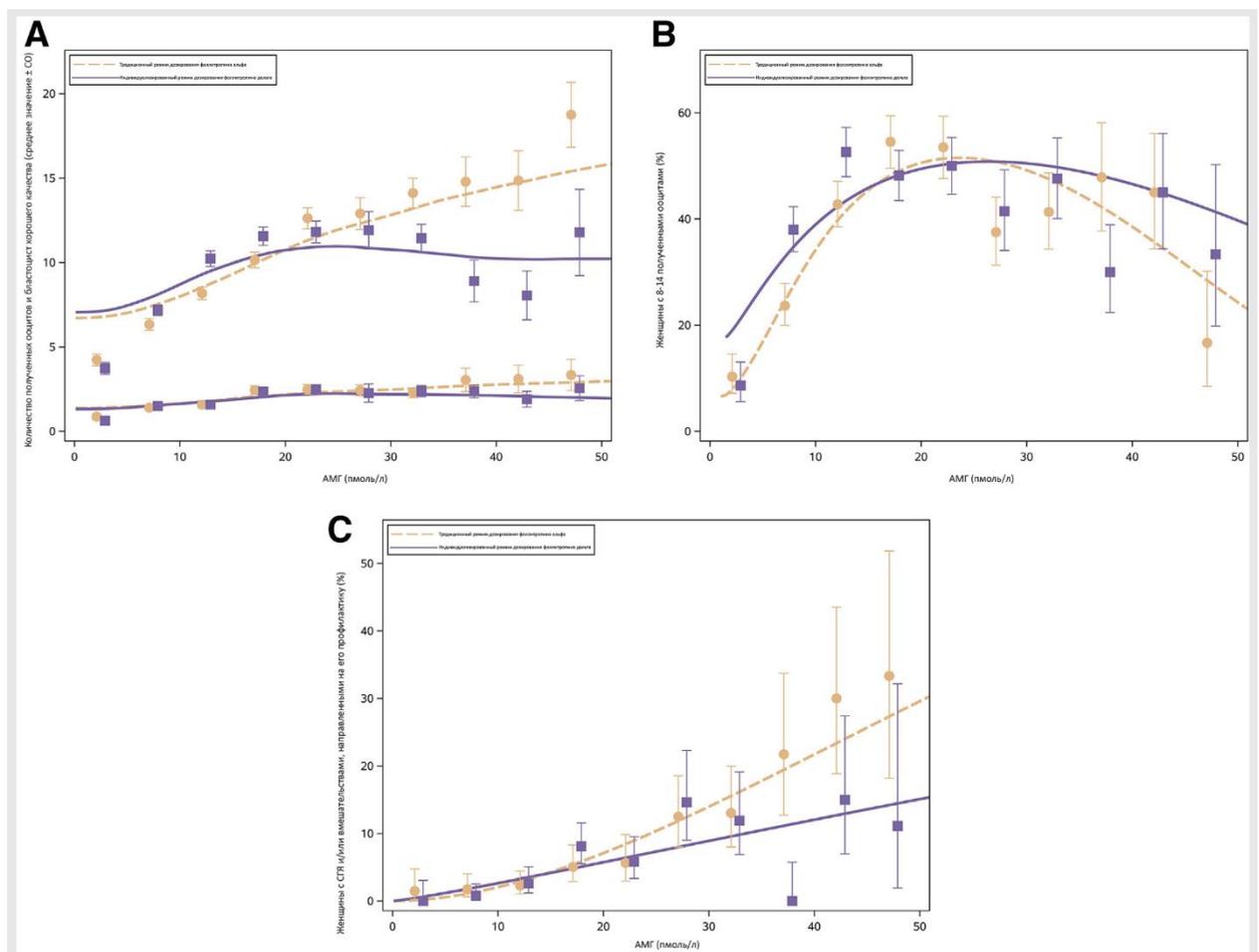
<sup>b</sup> Исследователи были заслеплены в отношении исследуемого препарата и могли запросить коррекцию дозы для обеих групп лечения на основании трансвагинальной ультразвуковой оценки фолликулярного ответа. Однако доза фоллитропина дельта была фиксированной на протяжении всей стимуляции, и никакие коррекции дозы не проводились, тогда как доза фоллитропина альфа могла быть снижена или повышена до максимального уровня 450 МЕ.

<sup>c</sup> Критерий  $\chi^2$ .

<sup>d</sup> Определяется по оценке исследователя, что три или более фолликулов диаметром  $\geq 17$  мм не могут быть достигнуты к 20 дню стимуляции.

- <sup>e</sup> Критерий отношения правдоподобности на основе модели логистической регрессии, включающей в качестве фактора возрастные группы.
  - <sup>f</sup> Женщинам с 25-35 фолликулами диаметром  $\geq 12$  мм вводили агонист ГнРГ в дозе 0,2 мг (трипторелина ацетат, Гонапептил, «Ферринг Фармасьютикалс»).
  - <sup>g</sup> Для женщин, у которых проводилась активация финального созревания фолликулов.
  - <sup>h</sup> На основе критерия отношения правдоподобности, сравнивающего модели логистической регрессии с группировкой, которые включали уровень АМГ и  $\log(\text{АМГ})$  в качестве ковариат второго порядка.
  - <sup>i</sup> Критерий Уилкоксона.
  - <sup>j</sup> Для женщин, у которых были получены ооциты.
  - <sup>k</sup> Эмбрион с шестью или более blastomeres и фрагментацией  $\leq 20\%$ .
  - <sup>l</sup> Бластоциста класса 3ВВ или выше.
  - <sup>m</sup> На основе критерия отношения правдоподобности, сравнивающего модели логистической регрессии с группировкой, которые включали  $\log(\text{АМГ})$  в качестве ковариаты.
  - <sup>n</sup> Возникновение через  $\leq 9$  дней после активации финального созревания фолликулов.
  - <sup>o</sup> Точный критерий Фишера.
  - <sup>p</sup> Для женщин, госпитализированных в связи с СГЯ.
  - <sup>q</sup> Общая продолжительность госпитализации не может быть сопоставлена между группами с использованием статистического критерия, поскольку этот показатель отражает сумму внутри группы лечения.
- Nyboe Andersen. Individualized ovarian stimulation. Fertil Steril 2016.*

**РИСУНОК 1**



Ответ яичников в зависимости от уровня АМГ. (А) Количество полученных ооцитов (две верхние кривые) и количество blastocyst хорошего качества для переноса (две нижние кривые) в зависимости от уровней АМГ в сыворотке крови при скрининге для двух групп лечения; круги (традиционный режим дозирования фоллитропина альфа) и квадраты (индивидуализированный режим дозирования фоллитропина дельта) обозначают наблюдаемое количество  $\pm 1$  СО; линии тренда соответствуют выбранным штрафные В-сплайны степени 1. (В) Доля пациенток, которые достигли целевого количества полученных ооцитов (8-14) в зависимости от уровней АМГ в сыворотке крови при скрининге для двух групп лечения; круги (традиционный режим дозирования фоллитропина альфа) и квадраты (индивидуализированный режим дозирования фоллитропина дельта) обозначают наблюдаемую долю  $\pm 1$  СО; линии основаны на модели логистической регрессии с вариантом лечения, уровнем АМГ и  $\log(\text{АМГ})^2$  и соответствующими взаимодействиями в качестве линейного предиктора; критерий отношения правдоподобности различий между группами лечения демонстрирует наличие различий между группами лечения ( $P=0,037$ ). (С) Доля женщин, которым потребовалось выполнение вмешательств для профилактики СНЯ и/или развился СГЯ, в зависимости от уровней АМГ для двух групп лечения; круги (традиционный режим дозирования фоллитропина альфа) и квадраты (индивидуализированный режим дозирования фоллитропина дельта) обозначают наблюдаемую долю  $\pm 1$  СО; линии основаны на модели логистической регрессии с вариантом лечения,  $\log(\text{АМГ})^2$  и эффекта взаимодействиями в качестве линейного предиктора; критерий отношения правдоподобности различий между группами лечения демонстрирует наличие различий между группами лечения ( $P=0,037$ ).

*Nyboe Andersen. Individualized ovarian stimulation. Fertil Steril 2016.*

## ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении двух лечебных стратегий индивидуализированного дозирования фоллитропина дельта на основании концентраций АМГ перед лечением и массы тела и традиционного дозирования фоллитропина альфа, индивидуализированный режим дозирования фоллитропина дельта имел не меньшую эффективность, чем традиционный режим дозирования фоллитропина альфа в отношении первичных конечных точек эффективности в виде частоты продолжающейся беременности и продолжающейся имплантации у пациенток, которым выполнялась стимуляция яичников при ЭКО. При использовании индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта без каких-либо коррекций дозы во время стимуляции яичников большее количество женщин достигли предварительно установленного целевого ответа яичников (8–14 полученных ооцитов), при этом было зарегистрировано меньше клинически значимых случаев недостаточного и избыточного ответа яичников, а также более низкая потребность в проведении мер профилактики СГЯ.

Синдром гиперстимуляции яичников остается важнейшей проблемой безопасности, связанной с применением препаратов гонадотропина (17–19). В клинической практике врачи должны учитывать повышенный риск развития СГЯ или симптомов гиперстимуляции. В связи с этим дизайн исследования включал комбинированную конечную точку в виде развития раннего СГЯ и/или проведения вмешательств для профилактики раннего СГЯ (в соответствии с критериями, установленными в протоколе), поскольку регистрация только случаев СГЯ могла привести к недооценке гиперстимуляции, вызванной гонадотропинами.

Крупномасштабные популяционные данные продемонстрировали положительную линейную зависимость между выходом ооцитов и коэффициентом живорождения до 15 ооцитов при использовании традиционной стимуляции яичников (1, 2). При количестве

более 15 ооцитов увеличения коэффициента живорождения не происходит, но при этом экспоненциально повышается риск развития СГЯ (1), в связи с чем необходимы международные рекомендации по применению менее агрессивной стимуляции при сохранении адекватного выхода ооцитов (14). Хотя целевое значение 8–14 ооцитов, может потенциально восприниматься как низкое, установка более высокого целевого показателя для ооцитов будет сопровождаться повышением риска развития СГЯ, поскольку 1 стандартное отклонение выше наблюдаемого среднего выхода ооцитов составляло > 15 ооцитов в обеих группах лечения. Кроме того, выход 15 или более ооцитов сопровождался увеличением дискомфорта в животе на основании оценок по визуальным аналоговым шкалам, заполненным пациентками. Поскольку коэффициенты живорождения в результате циклов переноса свежих blastocyst были аналогичными у пациенток с максимальным выходом ооцитов, и в обеих группах лечения для криоконсервации было доступно одинаковое количество blastocyst хорошего качества, любое численное различие в выходе ооцитов вряд ли будет считаться преимуществом и приведет только к повышению риска. В связи с этим строгие критерии цикла для проведения вмешательств по профилактике СГЯ в сочетании с эффективностью этих профилактических вмешательств могут уменьшить различия между группами лечения в отношении как частоты развития, так и тяжести СГЯ.

Стабильное и прогнозируемое достижение оптимального ответа яичников ранее было невозможным. Настоящее исследование демонстрирует, что характеристики пациенток до лечения позволяют прогнозировать общий профиль ответа яичников для популяции и могут использоваться для точной оценки частоты заданного целевого ответа. Неизбежно доля женщин, способных достичь целевого показателя 8-14 ооцитов, будет в первую очередь определяться фактической популяцией женщин, которым выполняется стимуляция яичников. В настоящем исследовании, в котором использовались широкие критерии включения, было спрогнозировано, что у 42% группы индивидуализированного режима дозирования выход будет составлять в среднем 8-14 ооцитов, и этот прогноз был подтвержден, при этом 43% достигли прогнозируемого целевого выхода (11). В будущих исследованиях можно будет изучить альтернативные группы пациенток и профили прогнозируемых ответов.

При индивидуализированном режиме дозирования суточная доза была фиксированной на протяжении стимуляции, в то время как для фоллитропина альфа запросы на изменение дозы выполнялись после первых 5 дней стимуляции. Хотя некоторые могут посчитать исходную стартовую дозу фоллитропина альфа 150 МЕ/сут недостаточной, особенно для женщин более позднего возраста, эта доза соответствует инструкции по применению препарата, и мы наблюдали развитие нежелательных явлений даже при таком уровне дозы. Дифференциальные эффекты в отношении избыточного ответа или управления рисками развития СГЯ могли быть даже больше, если бы стартовая доза фоллитропина альфа в традиционном режиме превышала 150 МЕ. Тот факт, что примерно для трети женщин в обеих группах лечения репродуктолог направил запрос на изменение дозы, преимущественно повышение, может отражать распространенное мнение о преимуществах более высоких доз ФСГ. Однако мета-анализ 10 исследований (n = 1952 циклов ЭКО) не выявил положительного влияния доз ФСГ выше 200 МЕ/сут (20), а анализ 658 519 циклов ЭКО продемонстрировал снижение частоты живорождений при дозах ФСГ выше 300 МЕ/сут независимо от возраста женщины, количества полученных ооцитов или основного диагноза (21). Настоящее исследование показало, что фиксированный режим дозирования фоллитропина дельта без каких-либо коррекций дозы по запросу (большинство из которых составляли запросы на увеличение дозы) обеспечил достижение целевого ответа у большего количества женщин. Фиксированный режим дозирования фоллитропина дельта может иметь преимущества для пациенток с точки зрения более

простых инструкций по дозированию, а также потенциального снижения потребности в мониторинге.

Предыдущие исследования (n = 200-262), в которых оценивалась индивидуализация доз ФСГ за счет включения характеристик пациентов до лечения, доступных в рутинной практике, но без уровней АМГ, были статистически хуже в отношении первичного исхода в виде выхода ооцитов (22) или не были введены в клиническую практику из-за опасений относительно их воспроизводимости, особенно для ультразвуковых измерений (23). В рандомизированных контролируемых исследованиях АМГ лучше прогнозирует ответ яичников по сравнению с возрастом, ФСГ и КАФ, при этом их включение в многофакторные прогностические модели не улучшает эффективность модели (8). Концентрации экзогенного ФСГ в сыворотке крови имеют обратную связь с массой тела, а клиническое влияние особенно заметно при использовании низких доз гонадотропина (10, 11, 24, 25). Настоящее исследование существенно расширяет оба этих начальных наблюдения путем объединения фоллитропина дельта из клеточной линии человека и использования надежного автоматизированного анализа АМГ и массы тела для индивидуализации дозы ФСГ. Возможны также разработка и валидация стратегий дозирования, основанных на биомаркерах, для других гонадотропинов с использованием такого же подхода к моделированию, как и для разработки индивидуализированного алгоритма дозирования фоллитропина дельта.

Хотя это исследование имеет существенные достоинства, включая его дизайн, размер, широкие критерии включения, обобщаемость и введение биомаркера АМГ для определения дозировки, мы признаем наличие некоторых ограничений. В настоящем исследовании анализ АМГ выполнялся в центральной лаборатории, но сообщалось о низких коэффициентах внутрисерийной и межсерийной вариации автоматизированного анализа АМГ на разных платформах и в разных центрах (26). Кумулятивные коэффициенты живорождения, учитывающие перенос всех свежих и замороженных эмбрионов, недоступны, поскольку некоторые женщины сразу перешли к следующему циклу со свежими эмбрионами. В отношении кумулятивного коэффициента живорождения и числа новорожденных мы не ожидаем различий между группами лечения, поскольку в обеих группах отмечалось одинаковое количество blastocysts, доступных для витрификации (20). Оценка качества жизни не проводилась, и остается неизвестным, будет ли меньшее количество осложнений, наблюдаемых при использовании фоллитропина дельта, сопровождаться уменьшением количества случаев прекращения лечения. Женщины с диагнозом ановуляторного синдрома поликистоза яичников не включались в исследование. Тем не менее, в настоящем исследовании наибольшая разница в показателях безопасности наблюдалась у женщин с высоким уровнем АМГ, многих из которых имели поликистоз яичников (27), но все они были овуляторными. Поскольку женщины с синдромом поликистоза яичников подвергаются наибольшему риску различия СГЯ, можно ожидать, что различия в безопасности лечения будут еще более выраженными, но это требует подтверждения.

## ВЫВОДЫ

Стратификация риска перед лечением и модификация лечения на основании биомаркеров были предложены как способы улучшения результатов лечения пациенток (28, 29). Настоящее исследование демонстрирует, что индивидуализированный режим дозирования фоллитропина дельта имеет не меньшую эффективность по сравнению с традиционным режимом дозирования фоллитропина альфа в отношении частоты продолжающейся беременности, частоты продолжающейся имплантации, а также живорождений в сочетании с уменьшением ятрогенных осложнений, в т.ч. профилактических вмешательств по поводу СГЯ.

**ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА ESTHER-1****Участвующие исследовательские центры и главные исследователи**

Бельгия: Герман Турнайе, Университетская больница Брюсселя; Петра Де Суттер, Университетская больница Гента; Уим Деклер, Больница общего профиля им. Джана Пафлина, Гент; Бразилия: Альваро Петракко, Центр фертильности и репродуктивной медицины, Порту-Алегри; Эдсон Боргес, Центр фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий, Сан-Паулу; Кайо Паренте Барбоса, Институт фертильности и репродуктивного здоровья, Сан-Паулу; Канада: Джон Хейвлок, Тихоокеанский центр репродуктивной медицины, Бернаби; Пол Клейман, Оттавский центр репродуктивной медицины, Оттава; Альберт Юзпе, Центр репродуктивного здоровья Олива, Ванкувер; Чехия: Хана Вишнова, IVF CUBE, Прага; Павел Вентруба, Центр вспомогательных репродуктивных технологий, Брно; Петр Ухер, Институт репродуктивной медицины и генетики, Карловы Вары; Милан Мражек, GYNEM, Прага; Дания: Андерс Нибо Андерсен, Клиника репродуктивной медицины, Копенгагенская университетская больница, Копенгаген; Улла Брет Кнудсен, Клиника репродуктивной медицины, Университетская больница Орхуса, Скейби; Франция: Дидье Дьюайи, Отделение эндокринологической гинекологии и репродуктивной медицины, Больница Жанны де Фландр; Анна Гиварх Левек, Клиника Мутуалист Де Ла Сагесс; Италия: Антонио Ла Марка, Университет Модены и Реджо-Эмилии, Модена; Энрико Папалео, Родильный центр Сан-Рафаэле, Милан; Польша: Вальдемар Кучински, Криобанк, Белосток; Катаржина Козиол, Клиника репродуктивной медицины Новум, Варшава; Россия: Маргарита Аншина, ООО «Центр репродукции и генетики», Москва; Ирина Зазерская, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург; Александр Гзгзян, Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта Российской академии медицинских наук Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург; Елена Булычева, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московской областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; Испания: Виктория Верду, «Джинифайв», Мадрид; Педро Барри, Университетская больница Хирон Дексус, Барселона; Хуан Антонио Гарсия-Веласко, «Ай-Ви-Ай», Мадрид; Мануэль Фернандес-Санчес, «Ай-Ви-Ай Севилья», Севилья; Фернандо Санчес Мартин, «Джинимед», Севилья; Эрнесто Босх, «Ай-Ви-Ай Валенсия», Валенсия; Хосе Серна, «Ай-Ви-Ай Сарагоса», Сарагоса; Хемма Кастильо, «Ай-Ви-Ай Барселона», Барселона; Рафаэль Бернабеу, Институт Бернабеу, Аликанте; Маркос Феррандо, «Ай-Ви-Ай Бильбао», Бильбао; Великобритания: Стюарт Лавери, Клиника Бостон Плэйс, Лондон; Марко Гаудин, Центр репродуктивной медицины Глазго, Глазго.

**Другие участники**

Скотт М. Нельсон, Медицинская школа, Университет Глазго, Глазго, Великобритания; Барт К. Дж. М. Фаузер, Отделение женщины и ребенка, Университетский медицинский центр Утрехта, Утрехт, Нидерланды; Бьярке М. Кляйн, «Ферринг Фармасьютикалс А/С», Отдел биометрики, Подразделение международных клинических и доклинических исследований и разработок, Дания; Лизбет Хельмгаард, Вибекке Брейнхольт, Бернадетт Маннаертс и Джоан-Карлес Арке, «Ферринг Фармасьютикалс А/С», Отдел репродуктивного здоровья, Подразделение международных клинических и доклинических исследований и разработок, Дания.

**Благодарность:** авторы выражают благодарность исследователям и всем сотрудникам клинических центров ESTHER-1 за их усилия и поддержку, а также Софи Рондин Линдберг, Ph.D., «Ферринг Фармасьютикалс», за помощь в написании рукописи.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТАБЛИЦА 1

### **Критерии включения/исключения.**

#### Критерии включения

1. Подписание документов информированного согласия до проведения оценок скрининга.
2. Хорошее физическое и психическое здоровье.
3. Женщины до менопаузы в возрасте от 18 до 40 лет. Участницам должно быть не менее 18 лет (включая 18-й день рождения) на момент подписания информированного согласия и не более 40 лет (до дня, предшествующего 41 дню рождения) на момент рандомизации.
4. Бесплодные женщины с диагнозом трубного бесплодия, бесплодия неясного генеза, эндометриоза I/II стадии или с партнерами, у которых было диагностировано мужское бесплодие, которые являются кандидатами для проведения ЭКО и/или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) с использованием свежей или замороженной спермы партнера или спермы донора.
5. Бесплодие в течение не менее чем 1 года до рандомизации для пациенток в возрасте  $\leq 37$  лет или не менее чем 6 месяцев для пациенток в возрасте  $\geq 38$  лет (неприменимо в случае трубного бесплодия или бесплодия, связанного с мужским фактором, тяжелой степени).
6. Цикл в рамках исследования будет для пациентки первым циклом контролируемой стимуляции яичников для ЭКО/ИКСИ.
7. Регулярные менструальные циклы длительностью 24-35 дней (оба включительно), предположительно овуляторные.
8. Гистеросальпингография, гистероскопия, инфузионная сонография с физиологическим раствором или трансвагинальное ультразвуковое исследование, подтверждающие предположительно нормальную функцию матки (т.е. отсутствие признаков клинически значимой фибромиомы матки, определяемой как подслизистая или интрамуральная фибромиома более 3 см в диаметре, отсутствие полипов и врожденных структурных аномалий, уменьшающих вероятность наступления беременности) в течение 1 года до рандомизации.
9. Трансвагинальное ультразвуковое исследование, подтверждающее наличие и надлежащую визуализацию обоих яичников без признаков значимых нарушений (т.е., отсутствие эндометриомы более 3 см или увеличения яичников, которое являлось бы противопоказанием к применению гонадотропинов) и нормальных придатков (т.е. отсутствие гидросальпинкса) в течение 1 года до рандомизации. Оба яичника должны быть доступны для получения ооцитов.
10. Уровни ФСГ в сыворотке крови в ранней фолликулярной фазе (2 - 4 день цикла) в диапазоне 1 - 15 МЕ/л (результаты получены в течение 3 месяцев до рандомизации).
11. Отрицательные результаты анализов на поверхностный антиген вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С и антитела к вирусу иммунодефицита человека в сыворотке крови в течение 2 лет до рандомизации.
12. Индекс массы тела 17,5 - 32,0 кг/м<sup>2</sup> (оба включительно) при скрининге.
13. Для пациенток в возрасте  $\leq 37$  лет готовность выполнить однократный перенос бластоцисты. Для пациенток в возрасте  $\geq 38$  лет готовность выполнить перенос одной бластоцисты хорошего качества или перенос двух бластоцист в случае отсутствия бластоцист хорошего качества.
14. Готовность выполнить перенос не более чем двух бластоцист в циклах с криоконсервированными бластоцистами, полученных в циклах в рамках исследования, в течение 1 года после рандомизации.

#### Критерии исключения

1. Известный эндометриоз III–IV стадии.
2. Один или несколько фолликулов при трансвагинальном УЗИ перед рандомизацией в 1 день стимуляции.

3. Повторное невынашивание в анамнезе (определяется как три последовательных прерывания беременности после ультразвукового подтверждения беременности (кроме внематочной беременности) и до 24-й недели беременности).
4. Известные нарушения кариотипа пациентки или ее партнера/донора спермы, в зависимости от источника спермы, используемой для оплодотворения в этом исследовании. В случае использования спермы партнера при выраженном нарушении продукции спермы (концентрация  $< 1 \times 10^6$ /мл) должен быть подтвержден нормальный кариотип, включая отсутствие микроделеции Y-хромосомы.
5. Любое известное клинически значимое системное заболевание (например, инсулинзависимый сахарный диабет).
6. Известная наследственная или приобретенная тромбофилия.
7. Активные артериальные или венозные тромбоэмболические осложнения или тяжелый тромбофлебит, или эти события в анамнезе.
8. Известная порфирия.
9. Любые известные эндокринные или метаболические нарушения (со стороны гипофиза, надпочечников, поджелудочной железы, печени или почек), которые могут поставить под угрозу участие в исследовании, за исключением контролируемого заболевания функции щитовидной железы.
10. Известное наличие антител к ФСГ (на основе информации, имеющейся в медицинской карте пациентки; т. е. не на основе анализа антител к ФСГ, проведенного в ходе исследования).
11. Известные опухоли яичника, молочной железы, матки, надпочечника, гипофиза или гипоталамуса, которые являлись бы противопоказанием к применению гонадотропинов.
12. Известное нарушение функции почек или печени средней или тяжелой степени.
13. Грудное вскармливание в настоящее время.
14. Недиагностированное вагинальное кровотечение.
15. Известные клинически значимые отклонения в цитологии шейки матки в течение 3 лет до рандомизации (если клиническая значимость не исчезла).
16. Результаты гинекологического обследования при скрининге, не позволяющие выполнять стимуляцию гонадотропинами или связанные со снижением вероятности наступления беременности (например, врожденные аномалии развития матки или задержка внутриматочной спирали).
17. Беременность (отрицательные анализы мочи на беременность должны быть документированы при скрининге и перед рандомизацией) или противопоказания к беременности.
18. Известные воспалительные заболевания тазовых органов в активной фазе.
19. Использование модификаторов фертильности во время последнего менструального цикла перед рандомизацией, включая применение ДГЭА или программирование цикла с использованием оральных контрацептивов, прогестагенов или препаратов эстрогена.
20. Применение гормональных препаратов (кроме препаратов щитовидной железы) в течение последнего менструального цикла перед рандомизацией.
21. Известная химиотерапия (за исключением химиотерапии по поводу гестационных состояний) или лучевая терапия в анамнезе.
22. Злоупотребление алкоголем или наркотиками в настоящее время или в анамнезе (в течение 1 года до рандомизации) и/или потребление более 14 единиц алкоголя в неделю в настоящее время (в течение последнего месяца).
23. Курение более 10 сигарет в день в настоящее время или в анамнезе (в течение 3 месяцев до рандомизации).
24. Гиперчувствительность к любому действующему веществу или вспомогательным веществам в лекарственных препаратах, используемых в исследовании.
25. Предыдущее участие в исследовании.
26. Использование любых незарегистрированных исследуемых препаратов в течение

последних 3 месяцев до рандомизации.

*Nyboe Andersen. Individualized ovarian stimulation. Fertil Steril 2016.*



## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТАБЛИЦА 2

Индивидуализированный режим дозирования фоллитропина дельта.

Концентрация АМГ в сыворотке крови (пмоль/л)	Суточная доза <sup>а</sup> (фиксированная на протяжении всей стимуляции)
< 15	12 мкг
15 – 16	0,19 мкг/кг
17	0,18 мкг/кг
18	0,17 мкг/кг
19 – 20	0,16 мкг/кг
21 – 22	0,15 мкг/кг
23 – 24	0,14 мкг/кг
25 – 27	0,13 мкг/кг
28 – 32	0,12 мкг/кг
33 – 39	0,11 мкг/кг
≥ 40	0,10 мкг/кг

<sup>а</sup> Максимальная суточная доза составляет 12 мкг.  
*Nyboe Andersen. Individualized ovarian stimulation. Fertil Steril 2016.*



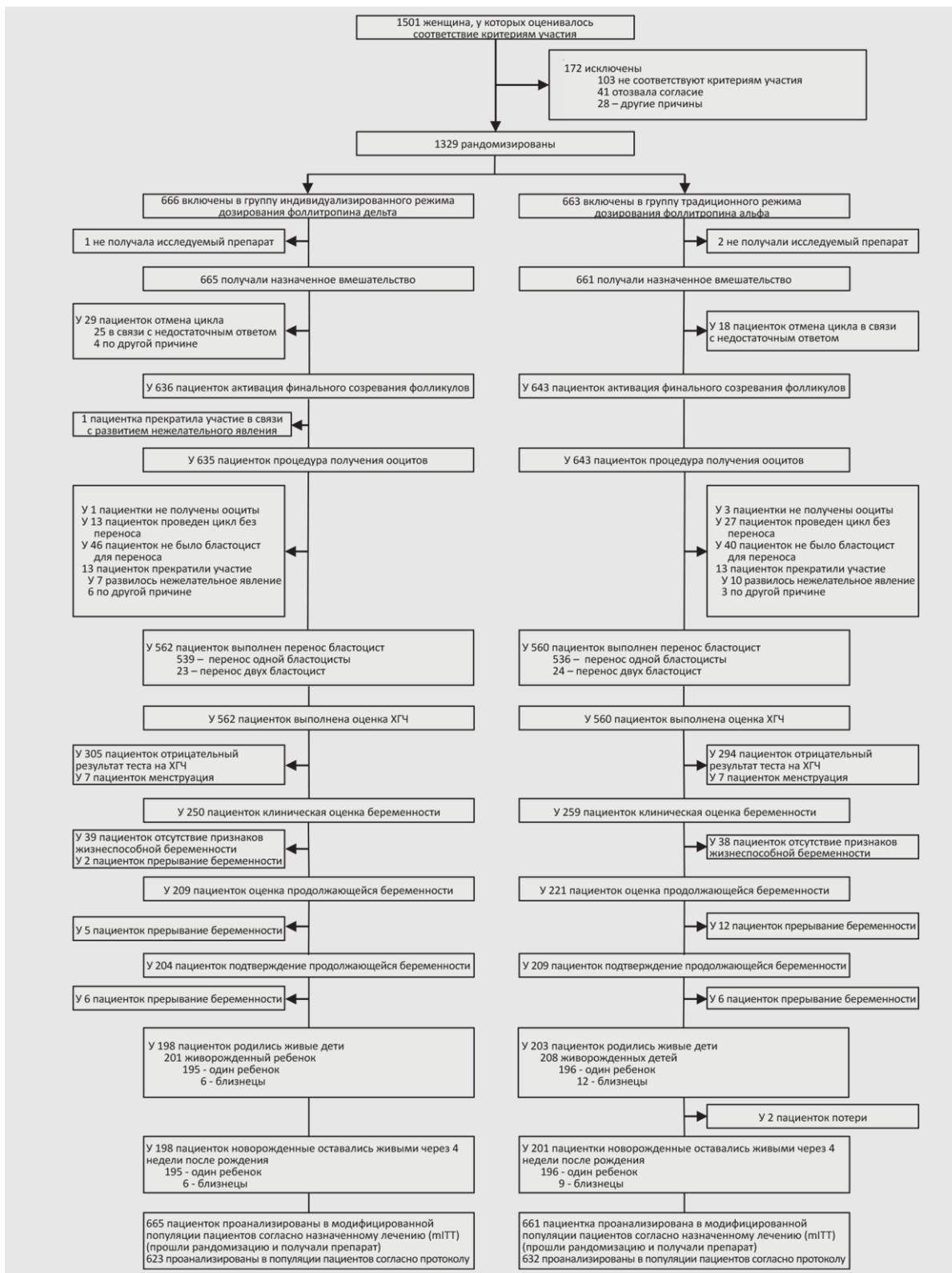
### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТАБЛИЦА 3

Профиль риска пациенток, которым выполнялись профилактические вмешательства по поводу раннего СГЯ.

Параметр	Отсутствие СГЯ и профилактических вмешательств (n = 1236)	Поздний СГЯ (n = 18)	Ранний СГЯ и отсутствие профилактических вмешательств (n = 27)	Профилактические мероприятия и отсутствие раннего СГЯ (n = 35)	Профилактические мероприятия и ранний СГЯ (n = 10)
Полученные ооциты	9,2 (5,6)	14,4 (6,8) <sup>a</sup>	15,7 (6,0) <sup>a</sup>	20,5 (7,1) <sup>a</sup>	26,9 (10,4) <sup>a</sup>
E <sub>2</sub> (пмоль/л)	5 856 (3 381)	7 450 (3 943) <sup>b</sup>	11 530 (6 632) <sup>a</sup>	10 552 (6 656) <sup>a</sup>	16 392 (9 274) <sup>a</sup>
Ингибин В (пг/мл)	849 (545)	1 346 (664) <sup>a</sup>	1 773 (822) <sup>a</sup>	2 120 (659) <sup>a</sup>	2 794 (1 021) <sup>a</sup>
Ингибин А (пг/мл)	347 (184)	442 (201) <sup>b</sup>	663 (404) <sup>a</sup>	653 (271) <sup>a</sup>	998 (411) <sup>a</sup>
<p><i>Примечание:</i> данные представлены в виде средних значений (СО); обе группы лечения объединены. Группы сравниваются попарно с использованием критерия Уилкоксона.  <sup>a</sup> P &lt; 0,001 в сравнении с популяцией «отсутствие СГЯ и профилактических вмешательств».  <sup>b</sup> P &lt; 0,05 в сравнении с популяцией «отсутствие СГЯ и профилактических вмешательств».  <i>Nyboe Andersen. Individualized ovarian stimulation. Fertil Steril 2016.</i></p>					



## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ РИСУНОК 4



Алгоритм исследования и движение участников.

*Nyboe Andersen. Individualized ovarian stimulation. Fertil Steril 2016.*