

Индивидуализация начальной дозы фоллитропина дельта снижает общий риск СГЯ и / или необходимость дополнительных профилактических мероприятий: совокупные данные за три цикла стимуляции

БИОГРАФИЯ

Доцент Мануэль Фернандес Санчес (Университет Севильи и Пабло Олаvide, Севилья, Испания) является директором IVI-RMA Севильи и всемирно известным автором, специализирующимся в области акушерства и гинекологии. Он обучался в Королевском медицинском исследовательском институте в Эдинбурге, Великобритания, и получил докторскую степень в Университете Валенсии, Испания.

Мануэль Фернандес-Санчес^{1,2,3,*}, Хана Виснова⁴, Альберт Юзпе⁵, Бьярке Мирнер Кляйн⁶, Бернадетт Маннаертс⁷, Джоан-Карлес Арс⁸, исследовательская группа ESTHER-1 и ESTHER-2[†]

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ

Индивидуально подобранная доза фоллитропина дельта снижает риск синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и профилактических вмешательств, выходящих за рамки начального цикла стимуляции. Меньшая потребность в активации агонистов ГнРГ позволяет большему количеству женщин перенести свежий эмбрион, сокращает время до наступления беременности и предохраняет от риска СГЯ.

РЕЗЮМЕ

Вопрос исследования: является ли индивидуальное дозирование фоллитропина дельта в последовательных циклах стимуляции яичников эффективной стратегией профилактики риска синдрома гиперстимуляции яичников? Если да, то для каких пациентов индивидуализированная стратегия обеспечивает максимальное снижение риска СГЯ и / или необходимость дополнительных профилактических вмешательств?

Дизайн: вторичный анализ трех циклов стимуляции яичников у пациенток с ЭКО / интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов, включенных в одно рандомизированное слепое исследование, в котором сравнивались два препарата рекомбинантного ФСГ (ESTHER-1, NCT01956110), и второе исследование с участием женщин, которым проводили до двух дополнительных циклов (ESTHER-2, NCT01956123). Из 1326 женщин (в возрасте 18–40 лет), рандомизированных и получавших фоллитропин дельта или альфа в цикле 1, 513 продолжили цикл 2, и 188 - цикл 3. Дозы фоллитропина дельта и альфа поддерживались / корректировались в соответствии с реакцией яичников в предыдущем цикле.

Результаты: Индивидуальное дозирование фоллитропина дельта значительно снизило умеренный / тяжелый СГЯ и / или профилактические вмешательства ($P = 0,018$) по сравнению с обычным дозированием фоллитропина альфа у пациентов, перенесших до трех циклов стимуляции яичников. Наибольшее улучшение наблюдалось у пациентов с самым высоким квантилем антимюллерова гормона (АМГ) ($P = 0,012$). При отдельной оценке индивидуальное дозирование фоллитропина дельта значительно снизило частоту умеренного / тяжелого СГЯ ($P = 0,036$) и профилактических вмешательств ($P = 0,044$) по сравнению с фоллитропином альфа.

Заключение: Индивидуальный режим дозирования фоллитропина дельта снизил риск умеренного / тяжелого СГЯ, а также частоту профилактических вмешательств по сравнению с обычным режимом приема фоллитропина альфа. Анализ по квартилю АМГ показал, что эти статистически значимые различия обусловлены в основном пациентами с высоким уровнем АМГ до лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Антимюллеров гормон Фоллитропин-дельта Стимуляция агонистом ГнРГ СГЯ Стимуляция яичников Профилактические вмешательства

1 IVI-RMA Севилья, Avda. República Argentina 58, Севилья, ES-41011, Испания

2 Departamento de Cirugía, Universidad de Sevilla, Avda. Sánchez Pizjuan S / N, Севилья, ES-41009, Испания

3 Departamento de Biología Molecular e Ingeniería Bioquímica, Universidad Pablo de Olavide, Севилья ES-41013, Испания

4 IVF CUBE SE, Прага 160 00, Чехия

5 Репродуктивный центр Olive, Ванкувер V5Z 3X7, Канада

6 Глобальная биометрия, «Ферринг Фармасьютикалс», Копенгаген 2300, Дания

7 Наука и медицина, «Ферринг Фармасьютикалс», Копенгаген 2300, Дания

8 «Ферринг Фармасьютикалс», Подразделение США, Парсиппани, Нью-Джерси 07054, США

† Всего 37 центров из 11 стран (см. Приложение) участвовали в ESTHER-1, и 32 центра из 37 участвовали в ESTHER-2.

© 2019 Авторы. Опубликовано «Эльсевьер Лтд.» от имени «Репродактив Хэскеа Лтд.». Это статья находится в открытом доступе под лицензией CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

* Автор, ответственный за переписку. Адрес электронной почты: [manuel.fernandez @ ivirma.com](mailto:manuel.fernandez@ivirma.com) / [mfernandez57 @ us.es](mailto:mfernandez57@us.es) (M Fernández-Sánchez). <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.032> 1472-6483 / © 2019 Авторы. Опубликовано «Эльсевьер Лтд.» от имени «Репродактив Хэскеа Лтд.». Это статья находится в открытом доступе под лицензией CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

MFS, HV и AY не раскрывают финансовые, личные или профессиональные конфликты интересов. ВМК, ВМ и JCA являются сотрудниками «Ферринг Фармасьютикалс». Представлено частично на 32-м ежегодном собрании Европейского общества репродуктивной эмбриологии, Хельсинки, Финляндия, 3–6 июля 2016 г., и на 33-м ежегодном заседании Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, Женева, Швейцария, 2–5 июля 2017 г.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) - это ятрогенное и потенциально опасное для жизни осложнение стимуляции яичников, которое возникает во время ранней лютеиновой фазы и / или на ранних сроках беременности (Humaidan et al., 2010; Nelson, 2017; Комитет по практике Американского общества репродуктивной медицины, 2016; Smith et al., 2015). Снижение риска развития СГЯ у каждой женщины при максимальном увеличении ее потенциала для успешного исхода составляет одну из основных клинических проблем в лечении ЭКО. Чрезмерная реакция яичников во время стимуляции сигнализирует о потенциальном риске СГЯ и требует изменения плана цикла ЭКО. При отсутствии профилактики может развиваться СГЯ, и может потребоваться активное медицинское вмешательство, включая госпитализацию, введение жидкости, парацентез и профилактическую антикоагуляцию.

Фактическая частота СГЯ после стимуляции яичников неизвестна из-за отсутствия систематической регистрации и методологических проблем: часто наблюдаются симптомы дискомфорта в животе, но они не регистрируются как случаи СГЯ легкой степени. Случаи СГЯ средней степени тяжести требуют ультразвукового исследования (Golan et al., 1989; Королевский колледж акушеров и гинекологов, 2016), а тяжелые случаи СГЯ, скорее всего, регистрируются отделениями неотложной помощи / больницами, а не лечашей клиникой (Королевский колледж акушеров и гинекологов, 2016). Таким образом, госпитальные данные подтверждают мнение о том, что масштабы проблемы СГЯ, особенно имеющего

большее клиническое значение для здоровья, действительно недооцениваются. В поддержку этого факта происходит сдвиг в сторону выявления, отчетности и более тщательной оценки СГЯ умеренной и тяжелой степени и его предотвращения (Nelson, 2017).

Очевидно, что лучший способ управлять риском СГЯ - предотвратить его появление. Клиницистам доступны несколько профилактических стратегий в отношении СГЯ до, во время или в конце стимуляции яичников. Широко используемые профилактические вмешательства после наблюдения чрезмерной стимуляции включают корректировку дозы гонадотропина в середине или в конце стимуляции, краткосрочное замедление и введение перорального агониста дофамина (Alvarez et al., 2007; Busso et al., 2010). Запуск окончательного созревания агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в конце стимуляции яичников по протоколу антагонистов ГнРГ с замораживанием всех эмбрионов (без переноса свежих) для последующего переноса замороженного цикла в настоящее время представляет собой одно из возможных профилактических вмешательств (Mathur and Tan, 2014; Комитет практики Американского общества репродуктивной медицины, 2016). В идеале, риск СГЯ должен контролироваться до начала стимуляции яичников путем выявления пациентов с риском СГЯ и назначения более низких начальных доз гонадотропинов. В этой стратегии для достижения оптимального безопасного и эффективного результата лечения адекватный выбор прогностических факторов для стратификации пациентов имеет решающее значение. Сегодня это может быть реализовано с использованием проверенных биомаркеров, которые могут как точно определить резерв яичников женщины, так и предсказать ее потенциал реакции на стимуляцию определенными дозами гонадотропинов. В частности, предварительная оценка сывороточного антимюллерова гормона (АМГ) на основе надежных автоматизированных анализов АМГ (Nelson et al., 2015; van Helden and Weiskirchen, 2015) наряду с проспективно утвержденными алгоритмами дозирования гонадотропина должна позволить врачам более уверенно стратифицировать пациентов для безопасной стимуляции яичников без ущерба для эффективности.

Фоллитропин дельта, новый рекомбинантный ФСГ, экспрессируемый в линии клеток-хозяев ретинального происхождения человеческого плода (PER. С6), вводится в соответствии с индивидуальным алгоритмом дозирования, включающим уровни АМГ в сыворотке до начала лечения, которые прогнозируют реакцию яичников, и массу тела, которая влияет на объем распределения фоллитропина дельта. Этот специфичный для гонадотропинов алгоритм был разработан после фармакокинетического и фармакодинамического моделирования и моделирования, полученного в результате стратифицированного исследования зависимости доза-ответ АМН (Arce et al., 2016), который был проспективно подтвержден в большом исследовании фазы 3 (Nyboe Andersen and Nelson et al. др., 2017). Целью индивидуализированного алгоритма дозирования было изменение ответа яичников и, таким образом, снижение риска СГЯ при сохранении эффективности. Действительно, индивидуальное дозирование фоллитропина дельта в соответствии с характеристиками пациенток перед лечением привело к аналогичной эффективности в отношении развивающейся беременности и было связано с улучшенным контролем риска СГЯ по сравнению с обычным дозированием фоллитропина альфа после однократной стимуляции яичников (Nyboe Andersen and Nelson et al. др., 2017). При наличии дополнительных данных о последовательной стимуляции яичников целью настоящего исследования было оценить влияние индивидуализированного дозирования фоллитропина дельта в качестве стратегии профилактики риска СГЯ в последующих

циклах стимуляции яичников и более подробно охарактеризовать пациентов, для которых предложенная индивидуализированная стратегия снижает риск в наибольшей степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование охватывает до трех циклов стимуляции яичников (циклы 1, 2 и 3) у женщин, которым проводится стимуляция фоллитропином дельта или фоллитропином альфа. Участвующие женщины изначально были включены в рандомизированное контролируемое слепое международное многоцентровое исследование (Доказательное исследование стимуляции человеческого рФСГ в Европе и других странах [ESTHER-1]; цикл 1). Подробное описание методов, блок-схема CONSORT и основные результаты этого цикла были описаны ранее (Bosch et al., 2018; Nyboe Andersen and Nelson et al., 2017). Женщины, у которых не наступила беременность в цикле 1, имели возможность быть приглашенными к участию в исследовании, охватывающем до двух повторных циклов лечения (исследование ESTHER-2; циклы 2 и 3). Распределение лечения на фоллитропин дельта или фоллитропин альфа было одинаковым на протяжении всех циклов, и на протяжении всего исследования сохранялось ослепление эксперта. Всего в ESTHER-1 участвовали 37 центров из 11 стран, а в ESTHER-2 участвовали 32 центра из 37 (см. Приложение).

Оба протокола испытаний были одобрены местными регулирующими органами и независимыми комитетами по этике, охватывающими все участвующие центры. Испытания проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, Международной конференции по гармонизации и Руководящих принципов надлежащей клинической практики и местными нормативными требованиями. Исследования соответствуют сводным стандартам отчетности об испытаниях (CONSORT) 2010 г. (Schulz et al., 2010).

ТАБЛИЦА 1 ПОТОК ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ESTHER-1 И ESTHER-2, ВКЛЮЧАЯ ЗАМОРОЖЕННЫЕ ЦИКЛЫ			
Серия явлений ^a	Фоллитропин дельта в индивидуальном режиме дозирования, n	Фоллитропин альфа в стандартном режиме дозирования, n	Всего, n
Общий стартовый цикл 1	665	661	1326
Только цикл 1	298	281	579
Только цикл 1 и замороженный цикл	115	119	234
Цикл 1, замороженные циклы, запуск цикла 2	46	50	96
Цикл 1, запуск цикла 2 напрямую	206	211	417
Общий стартовый цикл	252	261	513
Только цикл 2	114	124	238
Только цикл 2 и замороженный цикл	43	44	87
Цикл 2, замороженные циклы, запуск цикла 3	13	10	23
Цикл 2, запуск цикла 3 напрямую	82	83	165
Общий стартовый цикл	95	93	188
Только цикл 3	66	72	138

Цикл 3 и замороженный цикл	29	21	50
^a Один пациент может пройти более одного цикла замораживания.			

Участники исследования

В цикле участвовали женщины, которым ранее не применялись вспомогательные репродуктивные технологии, в возрасте 18–40 лет, с регулярными овуляторными циклами и с диагнозом трубное бесплодие, бесплодие без видимых причин, эндометриоз стадии I / II или у которых диагностировано бесплодие по мужскому фактору. Полная характеристика популяции предоставлена в другом документе (Nyboe Andersen and Nelson et al., 2017). Женщины, у которых не удалось достичь развивающейся беременности в цикле 1, подходили для участия в цикле 2, и те, у кого не удалось достичь продолжающейся беременности в цикле 2, подходили для участия в цикле 3. Во всех трех циклах оставшиеся blastocysts подвергались криоконсервации в соответствии с местными правилами. Криоконсервированные blastocysts заменяли в естественных или стимулированных циклах (ТАБЛИЦА 1). Пациенты с любым клинически значимым изменением любого из критериев отбора или любой клинически значимой историей болезни с момента предыдущего цикла(ов) не соответствовали критериям участия в циклах 2 или 3. Исключались также пациенты с тяжелым СГЯ в предыдущем цикле.

Процедуры исследования

Процедуры исследования в циклах 1, 2 и 3 были аналогичными. Терапию гонадотропином начинали на 2–3 дни менструального цикла. В цикле 1 женщинам, рандомизированным в группу фоллитропина дельта (FE 999049, Rekovelle, Ферринг Фармасьютикалс), при скрининге (перед рандомизацией) вводили ежедневную подкожную дозу, определяемую их уровнем АМГ в сыворотке (иммуноанализ АМГ Elecsys, «Рош Диагностикс ГмбХ», Мангейм, Германия) и массой тела при рандомизации, и эта доза была фиксированной на протяжении всей стимуляции [АМГ <15 пмоль / л: 12 мкг; АМГ ≥15 пмоль / л: 0,10–0,19 мкг / кг; максимальная суточная доза составляла 12 мкг; подробное описание опубликовано ранее (Nyboe Andersen and Nelson et al., 2017)]. Женщинам, рандомизированным для приема фоллитропина альфа (Гонал-Ф, EMD «Сероно»), вводили ежедневную подкожную дозу 150 МЕ в течение первых 5 дней в соответствии с маркировкой и международными рекомендациями (Gianaroli et al., 2012; Gonal-F, 2017); после этого доза могла быть скорректирована на ± 75 МЕ с 6-го дня стимуляции в зависимости от индивидуального ответа, до 450 МЕ в качестве максимальной допустимой суточной дозы (Гонал-Ф, 2017).

В циклах 2 и 3 суточная доза фоллитропина дельта и суточная начальная доза фоллитропина альфа зависели от реакции яичников в предыдущем цикле. В случае соответствующего ответа яичников (извлечено 8–14 ооцитов) та же суточная доза / начальная доза повторялась в следующем цикле. Если количество ооцитов, извлеченных в предыдущем цикле, находилось вне целевого диапазона, доза корректировалась. Женщинам с <4 ооцитами или 4–7 ооцитами в предыдущем цикле вводили дозу фоллитропина дельта на 50% и 25% выше, соответственно, и дозу фоллитропина альфа на 75 и 37,5 МЕ соответственно. Точно так же у женщин с 15–19 ооцитами и ≥20 ооцитами дозу фоллитропина дельта снижали на 20% и 33%, соответственно, и дозу фоллитропина альфа на 37,5 и 75 МЕ, соответственно. У женщин, циклы которых были отменены до извлечения ооцитов из-за плохой или чрезмерной реакции яичников, дозы были скорректированы так же, как у женщин с <4 ооцитами и ≥20 ооцитами, соответственно. Максимальная начальная суточная доза дельта

фоллитропина составляла 18 мкг в цикле 2 и 24 мкг в цикле 3, без каких-либо корректировок в рамках цикла. Для фоллитропина альфа максимальные начальные дозы составляли 225 и 300 МЕ, соответственно, с максимальной суточной дозой 450 МЕ после корректировки дозы.

В циклах 1, 2 и 3 антагонист ГнРГ (цетрореликс ацетат, цетротид, EMD «Сероно») в дозе 0,25 мг / день вводили на 6-й день стимуляции и продолжали введение в течение всей стимуляции. Запуск окончательного созревания фолликулов выполнялся, когда ≥ 3 фолликулов имели диаметр ≥ 17 мм. Женщинам с < 25 фолликулами диаметром ≥ 12 мм вводили 250 мкг рекомбинантного хорионического гонадотропина человека (ХГЧ; хориогонадотропин альфа, Овитрел, EMD «Сероно»). Женщинам с 25–35 фолликулами ≥ 12 мм можно было назначить 0,2 мг агониста ГнРГ (трипторелина ацетат гонапептил, «Ферринг Фармасьютикалс») или отменить курс. В случаях чрезмерного развития фолликулов (> 35 фолликулов диаметром ≥ 12 мм) или плохого развития фолликулов (исследователь считает, что ≥ 3 фолликулов ≥ 17 мм не может быть достигнуто к 20 дню), цикл отменяли. В циклах 1, 2 и 3 ооциты извлекали через 36 ± 2 ч после начала окончательного созревания фолликулов и оплодотворяли с помощью ЭКО или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов. Для женщин, получавших ХГЧ, перенос бластоцисты выполняли на 5-й день, в то время как у женщин, получавших агонист ГнРГ, все бластоцисты подвергались криоконсервации.

Принципы переноса бластоцисты учитывали необходимость снижения риска многоплодной беременности, но также признавали, что исследуемой группой в последующих циклах были женщины, которым не удалось добиться продолжающейся беременности в предыдущем цикле, и, следовательно, принципы переноса постепенно становились более гибкими. В цикле 1 женщинам в возрасте ≤ 37 лет и женщины в возрасте ≥ 38 лет с доступной бластоцистой хорошего качества (степень бластоцисты 3ВВ или выше) переносили одну бластоцисту, в то время как женщинам в возрасте ≥ 38 лет без бластоцист хорошего качества выполняли двойной перенос бластоцисты (при наличии двух бластоцист). Во втором цикле женщинам с доступной бластоцистой хорошего качества переносили одну бластоцисту, в то время как женщинам без бластоцисты хорошего качества переносили двойную бластоцисту (если были доступны две бластоцисты). В третьем цикле женщинам могли перенести одну или две бластоцисты независимо от возраста и качества бластоцисты. Во всех трех циклах оставшиеся бластоцисты можно было заморозить в соответствии с местными инструкциями и / или правилами использования после завершения испытания. Вагинальные таблетки прогестерона (Лютинус / Эндометрин, «Ферринг Фармасьютикалс») по 100 мг три раза в день предоставлялись женщинам для поддержки лютеиновой фазы со дня после извлечения ооцитов до дня визита для тестирования на бета-ХГЧ (тест на бета-ХГЧ выполнялся через 13-15 дней после переноса). Клиническая и развивающаяся беременность подтверждалась трансвагинальным ультразвуком через 5–6 и 10–11 недель после переноса, соответственно. С помощью системы Голана исследователи классифицировали симптомы СГЯ на пять степеней (Golani et al., 1989); на основе этой классификации все случаи СГЯ делились на легкие, средние и тяжелые. Легкая форма СГЯ включала симптомы 1 и 2 степени, включая вздутие живота и дискомфорт, тошноту, рвоту и / или диарею с увеличением яичников до 5–12 см. Умеренный СГЯ имеет симптомы 3 степени с легкими признаками СГЯ и ультразвуковые признаки асцита, тогда как тяжелый СГЯ имеет симптомы 4 и 5 степени, определяемые признаками умеренного СГЯ, наряду с клиническими признаками асцита и / или гидроторакса. Другие симптомы тяжелого СГЯ включают изменение объема крови,

повышенную вязкость крови, нарушения гемоконцентрации и свертывания крови, а также снижение перфузии и функции почек, что приводит к госпитализации. Кроме того, пациенты, нуждающиеся в парацентезе, должны относиться к 4-й степени, а пациенты, госпитализированные из-за симптомов СГЯ, к 5-й степени. Ранний СГЯ определялся как СГЯ с началом ≤ 9 дней после завершения окончательного созревания фолликулов, а поздний СГЯ определялся как СГЯ с началом > 9 дней после начала окончательного развития фолликулов. В соответствии с протоколом, профилактические вмешательства для раннего СГЯ включали (i) отмену цикла, если > 35 фолликулов были ≥ 12 мм, (ii) запуск окончательного созревания фолликулов с помощью агониста ГнРГ (и последующую криоконсервацию всех бластоцист) или отмену цикла, если 25–35 фолликулов были ≥ 12 мм и (iii) введение агониста дофамина, если в конце стимуляции на УЗИ наблюдались ≥ 20 фолликулов ≥ 12 мм.

Этическое одобрение

37 исследовательских центров в 11 странах, которые участвовали в программе ESTHER, были одобрены ведущими комитетами по этике в каждой стране. Соответствующие даты утверждения и референсные номера: Бельгия (17 сентября 2013: 2013/192 и 2013/193), Бразилия (21 мая 2014: 656,380 и 656,375), Канада (9 января 2014: 201307286 и 201307285), Чешская Республика (24 июля 2013: ЕК-920/13 и ЕК-921/13; 2 апреля 2014: ЕК-920/13 и ЕК-921/13), Дания (19 августа 2013: Н-4-2013-075 и Н- 4-2013-076), Франция (14 февраля 2014 г: СРС 13/65), Италия (10 апреля 2014 г. и 10 июня 2014: 69/2014 и 70/2014), Польша (11 июля 2013: КВ / 893/13 и КВ / 894/13), Россия (14 марта 2014: референсный номер не применяется), Испания (5 августа 2013 г. и 4 декабря 2013: 3938 и 3939) и Великобритания (29 августа 2013 г. и 21 января 2014: 13 / ЕЕ / 0208 и 13 / ЕЕ / 0209).

Статистический анализ

Сопутствующей первичной конечной точкой для ESTHER-1 (данные цикла 1) были показатели продолжающейся беременности и развивающейся имплантации, в то время как для ESTHER-2 (данные циклов 2 и 3) первичной конечной точкой были индуцированные лечением антитела к ФСГ после двух повторных циклов стимуляции яичников. Данные о СГЯ и / или профилактических вмешательствах были собраны в циклах 1, 2 и 3 и зарегистрированы как вторичные конечные точки в исследованиях ESTHER-1 и ESTHER-2. Данные были проанализированы и представлены на уровне субъектов исследования. Прямые сравнения между группами лечения проводились с использованием критерия отношения подобия. Поскольку известно, что риск СГЯ связан с уровнями АМГ в сыворотке, для сравнения риска умеренного / тяжелого СГЯ и / или профилактических вмешательств между группами лечения с учетом АМГ была использована модель логистической регрессии. Риск как функция АМГ при скрининге моделировали с использованием модели логистической регрессии. Предполагалось, что риск СГЯ и / или профилактических вмешательств возрастает с увеличением концентрации АМГ (Lee et al., 2008). После создания подходящей модели, группа лечения и взаимодействие между группой лечения и АМГ были добавлены к линейному предиктору. Затем две модели сравнивали с использованием критерия отношения подобия, чтобы оценить, обеспечивает ли модель, включающая группу лечения и взаимодействия, значительно лучшее соответствие наблюдаемым данным. В случае значимого результата предполагаемый риск как функция АМГ был нанесен на график для каждой группы лечения, чтобы проиллюстрировать величину разницы и ее связь с АМГ при скрининге.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности 1329 женщин были рандомизированы в цикл 1, 1326 из которых получали либо фоллитропин дельта в индивидуальном режиме дозирования (n = 665), либо фоллитропин альфа в стандартном режиме дозирования (n = 661). В последующих циклах женщины продолжали лечение тем же гонадотропином и фиксированной суточной дозой фоллитропина дельта или начальной дозой фоллитропина альфа, в зависимости от ситуации, с целью поддержания или корректировки в зависимости от ответа яичников в предыдущем цикле. Повторные циклы включали 513 женщин во втором цикле (n = 252 для фоллитропина дельта, n = 261 для фоллитропина альфа) и 188 женщин в цикле 3 (n = 95 для фоллитропина дельта, n = 93 для фоллитропина альфа).

В соответствии с протоколом из 252 женщин, начавших второй курс в группе фоллитропина дельта, 13,5% начали с более низкой дозы, и 45,6% начали с более высокой дозы, чем в первом цикле. У 95 женщин, перешедших на 3-й цикл, коррекция дозы была сделана на 10,5% и 46,3%, соответственно. Частота снижения и повышения дозы в начале стимуляции у женщин в группе фоллитропина альфа составила 15,3% и 51,0% во втором цикле и 7,5% и 50,5% в третьем цикле, соответственно.

Профилактические вмешательства, связь раннего и позднего СГЯ с реакцией яичников

В ТАБЛИЦЕ 2 представлены демографические характеристики пациенток и реакция яичников в зависимости от наличия или отсутствия СГЯ, раннего или позднего, а также профилактические вмешательства при наличии или отсутствии последующего СГЯ в циклах 1, 2 и 3. Средние уровни АМГ были значительно выше во всех четырех группах с умеренным / тяжелым СГЯ и / или профилактическими вмешательствами (диапазон 26,8–42,9 пмоль / л) по сравнению с субъектами без умеренного / тяжелого СГЯ или профилактических вмешательств (17,6 пмоль / л). Во всех трех циклах у женщин с профилактическими вмешательствами по поводу раннего СГЯ или с диагностированным ранним умеренным / тяжелым СГЯ или поздним умеренным / тяжелым СГЯ было извлечено значительно больше ооцитов (все $P < 0,001$) по сравнению с женщинами, которым не требовались профилактические вмешательства и которые не имели умеренного / тяжелого СГЯ. Общее количество фолликулов (≥ 12 мм) и уровни эстрадиола, ингибина В и ингибина А в сыворотке в конце стимуляции также значительно различались (все $P < 0,01$) у женщин с профилактическими вмешательствами или умеренным / тяжелым СГЯ по сравнению с женщинами, которым не проводились профилактические меры, и без умеренного / тяжелого СГЯ (ТАБЛИЦА 2). Независимо от времени начала СГЯ и, следовательно, его классификации на ранний или поздний, женщины с умеренным / тяжелым СГЯ имели значительно более высокий овариальный и эндокринный ответ на лечение гонадотропинами по сравнению с женщинами без СГЯ, что позволяет предположить, что оба типа явлений связаны со степенью стимуляции яичников и могут быть оценены как частое следствие чрезмерной стимуляции. Кроме того, у женщин с профилактическими вмешательствами по поводу раннего СГЯ отмечены овариальные и эндокринные реакции, по крайней мере, такие же высокие, как у женщин с умеренным / тяжелым СГЯ, что указывает на то, что эти явления следует рассматривать как суррогат умеренного / тяжелого СГЯ.

ТАБЛИЦА 2 ДЕМОГРАФИЯ, ОТВЕТ ЯИЧНИКОВ И ЭНДОКРИННЫЙ ПРОФИЛЬ В КОНЦЕ СТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПО ХАРАКТЕРИСТИКАМ СГЯ					
Параметр	Отсутствие умеренного / тяжелого СГЯ или профилактическ	Ранний умеренный / тяжелый СГЯ и отсутствие профилактическ	Профилактическ ие вмешательства и отсутствие раннего	Профилактическ ие вмешательства и ранний умеренный /	Поздний умеренный / тяжелый

	их вмешательств (n = 1937)	их вмешательств (n = 18)	умеренного / тяжелого СГЯ (n = 50)	тяжелый СГЯ (n = 5)	СГЯ (n = 17)
Возраст, лет	33,5 (3,9)	32,6 (4,5)	31,6 (3,7) a	34,0 (2,9)	32,5 (4,0)
Масса тела, кг	64,5 (10,6)	64,3 (9,2)	61,4 (9,0) c	66,1 (16,6)	64,4 (12,6)
Антимюллер ов гормон, пмоль / л	17,6 (13,1)	36,3 (29,6) a	40,2 (20,7) a	42,9 (20,2) b	26,8 (13,5) b
Фолликулы ≥12 мм	10,0 (4,8)	16,9 (2,5) a	26,4 (4,8) a	24,4 (3,0) a	14,8 (3,5) a
Эстрадиол, пмоль / л	5810,8 (3267,7)	13650 (9346,3) a	11646 (6998,1) a	16660 (9361,0) b	8006,1 (3645,1) b
Ингибин В, пг / мл	811,0 (533,1)	2076,6 (1013,8) a	2193,1 (749,4) a	2633,2 (815,4) a	1484,5 (613,3) a
Ингибин А, нг / мл	346,1 (182,8)	755,0 (467,3) a	715,7 (322,6) a	838,5 (184,3) a	474,1 (189,6) b
Извлеченные ооциты	8,9 (5,3)	16,3 (6,3) a	20,4 (8,5) a	22,8 (7,5) a	15,2 (6,8) a
Данные представлены как средние значения (СО); обе группы лечения вместе. Группы сравниваются попарно с использованием текста Вилкоксона. ^a p <0,001 по сравнению с группой «без умеренного / тяжелого СГЯ или профилактических вмешательств». ^b P <0,01 по сравнению с группой «без умеренного / тяжелого СГЯ или профилактических вмешательств». ^c P <0,05 по сравнению с группой «без умеренного / тяжелого СГЯ или профилактических вмешательств».					

Профилактические вмешательства и СГЯ: совокупные данные за три цикла

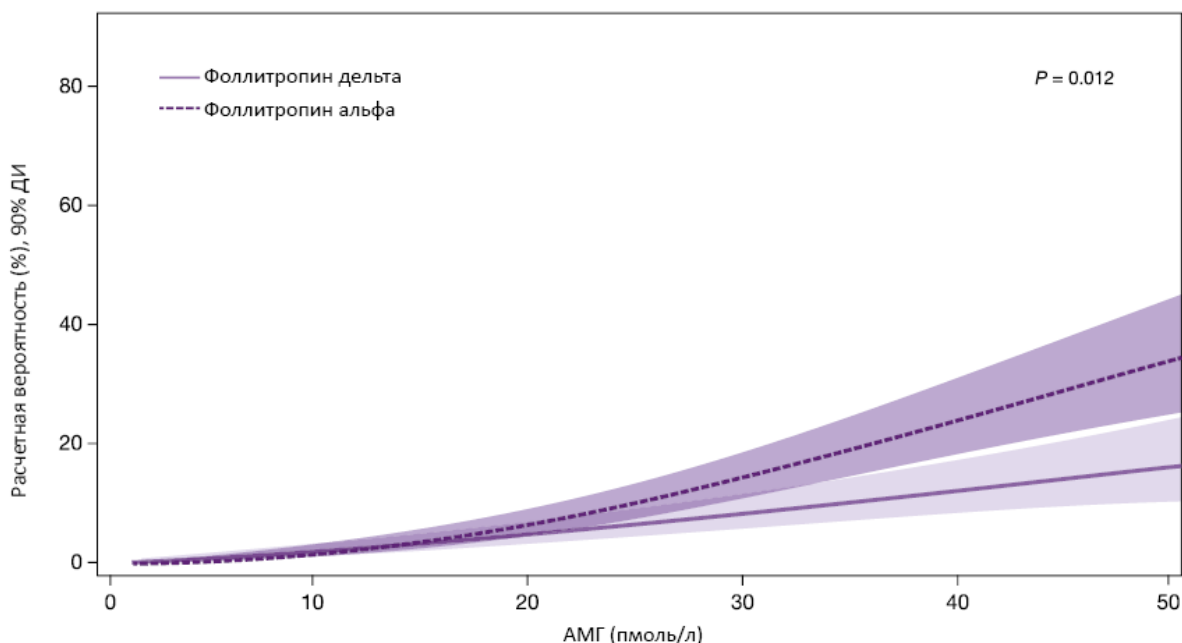
Общее количество случаев СГЯ в циклах 1, 2 и 3 и их тяжесть представлены в дополнительной ТАБЛИЦЕ 1. В каждом цикле стимуляции яичников частота случаев умеренного / тяжелого СГЯ, а также умеренного / тяжелого СГЯ и / или профилактических вмешательств были численно ниже в группе фоллитропина дельта, чем в группе фоллитропина альфа. В целом, умеренный / тяжелый СГЯ и / или профилактические вмешательства происходили с частотой 4,4% в цикле 1, 1,6% в цикле 2 и 0% в цикле 3 в группе дельта фоллитропина и с частотой 6,7%, 4,2% и 2,2%, соответственно, в группе фоллитропина альфа. Случаев умеренного или тяжелого СГЯ во 2 или 3 циклах у женщин, получавших фоллитропин дельта не отмечено, тогда как наблюдалось семь случаев во 2 цикле и один случай в 3 цикле у женщин, получавших фоллитропин альфа. По сравнению с предыдущим циклом снижение начальной дозы фоллитропина альфа проводилось только у одной из этих восьми женщин, и у шести женщин корректировка дозы не проводилась, что указывает на то, что их овариальный ответ в предыдущем цикле составлял от 8 до 14 ооцитов. У одной женщины доза фоллитропина альфа была увеличена, что означает, что в предыдущем цикле было извлечено менее 8 ооцитов (Дополнительная таблица 1).

В совокупности за три цикла индивидуальный режим дозирования фоллитропина дельта был связан с 50% снижением частоты умеренного / тяжелого СГЯ по сравнению с традиционным подходом к дозированию фоллитропина альфа; отношение шансов (ОШ) 0,50 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,26–0,97) (P = 0,036) (ТАБЛИЦА 3). Аналогичное снижение количества женщин, нуждающихся в профилактических вмешательствах, наблюдалось с ОШ 0,56 (95% ДИ: 0,31–0,99) (P = 0,044) при введении фоллитропина дельта по сравнению с фоллитропином альфа. В целом, доля женщин с умеренным / тяжелым СГЯ и / или профилактическими вмешательствами в течение трех циклов составили 5,0% для индивидуальной схемы приема фоллитропина дельта по сравнению с 8,2% для стандартной

схемы приема фоллитропина альфа, что соответствует ОШ 0,59 [95% ДИ: 0,38–0,92] (P = 0,018) (ТАБЛИЦА 3 , Дополнительный РИСУНОК 1). В совокупном коэффициенте живорождения между группами после трех циклов стимуляции яичников различий не отмечено. Совокупный коэффициент живорождения за три цикла составил 43,9% и 44,5% для фоллитропина дельта и фоллитропина альфа, соответственно (данные для каждого цикл включены в дополнительную ТАБЛИЦУ 2).

ТАБЛИЦА 3 КУМУЛЯТИВНАЯ ЧАСТОТА УМЕРЕННОЙ / ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ СГЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ТРЕМ ЦИКЛАМ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ				
Параметр	Дельта фоллитропина в индивидуальном режиме дозирования (n = 665), n (%)	Фоллитропин альфа в стандартном режиме дозирования (n = 661), n (%)	Разница в лечении	
			ОШ (95% ДИ)	Значение P
СГЯ средней / тяжелой степени	14 (2,1)	27 (4,1)	0,50 (0,26–0,97)	0,036
Профилактические вмешательства	19 (2,9)	33 (5,0)	0,56 (0,31–0,99)	0,044
СГЯ средней / тяжелой степени и / или профилактические вмешательства	33 (5,0)	54 (8,2)	0,59 (0,38–0,92)	0,018
ОШ = отношение шансов; 95% ДИ = двусторонний 95% доверительный интервал Вальда; значение P основано на критерии отношения подобия.				

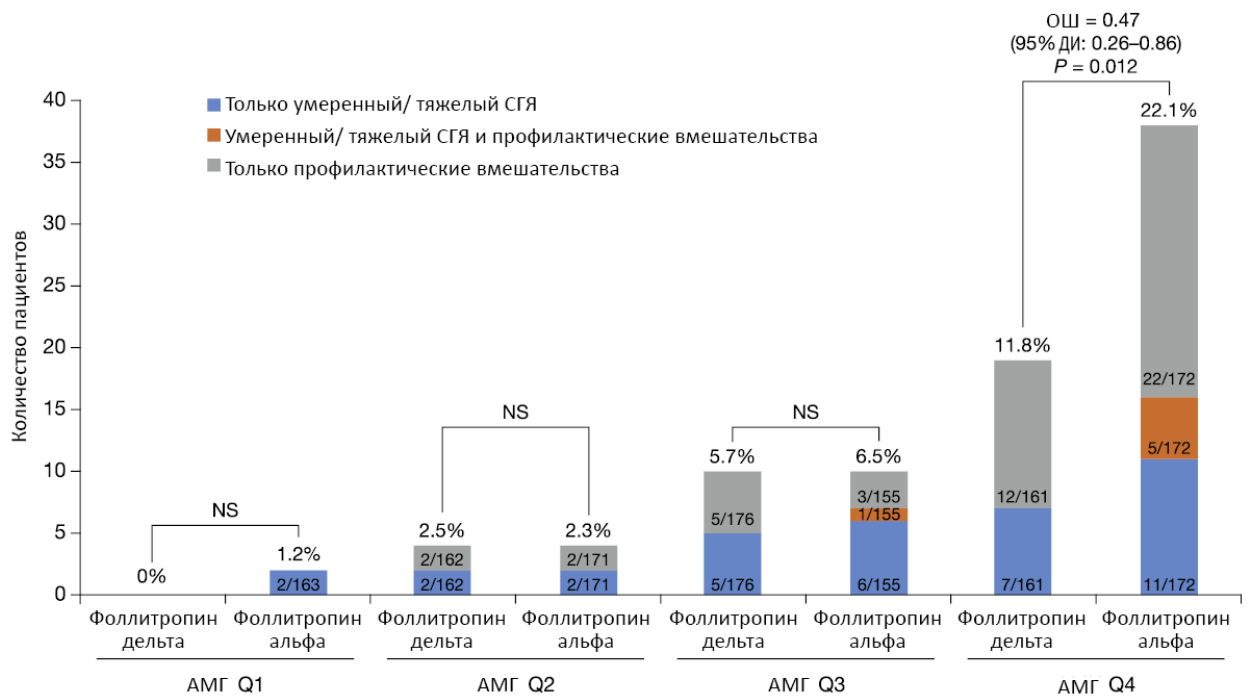
РИСУНОК 1 Расчетный риск умеренного / тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников и / или профилактических вмешательств в течение трех циклов стимуляции яичников. АМГ = антимюллеров гормон. Линии основаны на модели логистической регрессии с обработкой и log (АМГ) и элементом взаимодействия в линейном предикторе. P-значение основано на критерии отношения подобия, сравнивающем модели вложенной логистической регрессии, включая log (АМГ) в качестве ковариаты.



СГЯ и профилактические вмешательства в зависимости от уровня АМГ

Кумулятивная частота умеренного / тяжелого СГЯ и / или профилактических вмешательств значительно увеличивалась с увеличением концентрации АМГ в сыворотке до начала лечения и значительно отличалась между группами с индивидуальными дозами фоллитропина дельта и группой с обычными дозами фоллитропина альфа (РИСУНОК 1). Наибольшая разница между группами лечения наблюдалась в самом высоком квинтиле АМГ ($\geq 25,35$ пмоль / л), где 11,8% женщин, подвергавшихся стимуляции в соответствии с индивидуальным режимом дозирования дельта фоллитропина, испытывали умеренный / тяжелый СГЯ и / или профилактические вмешательства по сравнению с 22,1% в группе, получавшей стандартную дозу фоллитропина альфа, что соответствует значительному снижению и ОШ 0,47 (95% ДИ: 0,26–0,86) ($P = 0,012$) (РИСУНОК 2). Среди женщин в самом высоком квинтиле АМГ совокупная частота умеренного / тяжелого СГЯ составила 4,3% при индивидуальном режиме дозирования фоллитропина дельта по сравнению с 9,3% при обычном режиме дозирования фоллитропина альфа (ОШ 0,44; 95% ДИ: 0,18–1,11; $P = 0,071$), а совокупная частота профилактических вмешательств составила 7,5% против 15,7% (ОШ 0,43; 95% ДИ: 0,21–0,89; $P = 0,018$) соответственно (РИСУНОК 2). Наблюдаемый повышенный риск СГЯ от самого низкого квинтиля АМГ до самого высокого квинтиля АМГ хорошо согласуется с повышением ответа яичников, поскольку среднее (СО) количество ооцитов составляло 5,5 (3,6), 8,9 (4,4), 11,3 (5,2) и 12,3 (7,1) в квинтилях 1, 2, 3 и 4 соответственно.

РИСУНОК 2 Частота умеренного / тяжелого СГЯ и / или профилактических вмешательств по уровням АМГ при скрининге в цикле 1. Квинтили АМГ. Q1: АМГ $< 8,99$ пмоль / л, Q2: АМГ от 8,99 до $< 16,14$ пмоль / л, Q3: АМГ от 16,14 до $< 25,35$ пмоль / л, Q4: АМГ $\geq 25,35$ пмоль / л. АМГ = антимюллеров гормон; Н/З = не значимо; СГЯ = синдром гиперстимуляции яичников.



СГЯ, приведший к госпитализации

Госпитализация вследствие СГЯ в течение трех циклов потребовалась двум женщинам в группе индивидуализированного дозирования фоллитропина дельта и у восьми женщинам в группе обычного дозирования фоллитропина альфа. Две госпитализации в группе фоллитропина дельта произошли в 1-м цикле, без дальнейших госпитализаций из-за СГЯ в последующих циклах. Что касается фоллитропина альфа, госпитализации из-за СГЯ имели место во всех трех циклах: шесть в цикле 1 и по одному в каждом дополнительном цикле. Средняя продолжительность госпитализации из-за СГЯ составляла 4,0 дня в группе фоллитропина дельта и 8,4 дня в группе фоллитропина альфа, при общей продолжительности госпитализации 8 и 57 дней, соответственно.

Применение агониста ГнРГ для запуска окончательного созревания фолликулов

Доля женщин, подвергшихся профилактическому вмешательству по поводу раннего СГЯ, кумулятивно за все три цикла была значительно ниже в группе индивидуализированного дозирования фоллитропина дельта по сравнению с группой обычного дозирования фоллитропина альфа (19 против 33; $P = 0,044$). В этом анализе три женщины в группе фоллитропина альфа, которым проводились профилактические вмешательства в двух из трех циклов стимуляции яичников, считались один раз. Умеренный СГЯ был зарегистрирован у 11% (пять случаев из 46 случаев) женщин, получавших триггерный прием агонистов ГнРГ, что составляло одну из 15 женщин, получавших дельта фоллитропин, и четыре из 31 женщины, получавших альфа фоллитропин. Следует отметить, что эти пять случаев произошли в пяти различных отделениях ЭКО в четырех странах, и что все они были классифицированы как умеренный СГЯ при наличии ультразвуковых признаков асцита. Ни у одной из этих женщин не проводилось переноса свежих эмбрионов. Задokumentировано, что 37 женщинам (11 в группе индивидуализированного дозирования фоллитропина дельта и 26 в группе обычного дозирования фоллитропина альфа) вводили агонист ГнРГ в соответствии с заранее определенными критериями протокола, то есть от 25 до 35 фолликулов ≥ 12 мм в конце стимуляции, и девяти женщинам (четырем в группе индивидуализированного дозирования

фоллитропина дельта и пяти в группе обычного дозирования фоллитропина альфа) вводили агонист ГнРГ на основании критериев исследователя. При соблюдении критериев протокола для введения агонистов ГнРГ ни у одной из 11 женщин в группе индивидуализированного дозирования фоллитропина дельта не развивался ранний умеренный / тяжелый СГЯ, в то время как у четырех из 26 женщин в группе обычного дозирования фоллитропина альфа развился умеренный / тяжелый СГЯ ($P = 0,022$). Среди женщин, получивших триггерные агонисты ГнРГ, несмотря на то, что они не соответствовали критериям, только у одной в группе фоллитропина дельта развился умеренный СГЯ. Характеристики всех пяти женщин, у которых развился СГЯ средней степени тяжести после введения агониста ГнРГ, представлены в дополнительной ТАБЛИЦЕ 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика СГЯ начинается с введения соответствующей начальной дозы гонадотропина женщинам с риском чрезмерной реакции яичников. Уровни АМГ в сыворотке до лечения позволяют идентифицировать пациентов из группы риска, и поэтому этот параметр был включен в индивидуальный режим дозирования фоллитропина дельта. Последнее исследование предоставляет дополнительные данные о влиянии индивидуализированного подхода к дозированию фоллитропина дельта на риск СГЯ, помимо результатов, полученных в результате одного цикла стимуляции яичников (Nyboe Andersen and Nelson et al., 2017). Анализ данных максимум трех циклов стимуляции яичников показывает, что индивидуальный режим дозирования фоллитропина дельта связан с общим снижением риска умеренного / тяжелого СГЯ, а также необходимостью дополнительных профилактических вмешательств по сравнению с обычным режимом приема фоллитропина альфа.

Легкая форма СГЯ развивается во многих циклах ЭКО, но субъективная, неспецифическая и разнообразная природа легких симптомов является искажающим фактором при оценке риска СГЯ при различных подходах к дозированию. Более важные клинические последствия, связанные с наличием асцитической жидкости в брюшной полости, которые могут быть объективно подтверждены ультразвуком или, что более важно, оценены по клиническим признакам, подчеркивают важность оценки умеренного и тяжелого СГЯ (Nelson, 2017). Данные этого исследования по-прежнему указывают на то, что ранний и поздний СГЯ, несмотря на различия во времени и патофизиологии, тесно связаны со степенью реакции яичников на стимуляцию (Nyboe Andersen and Nelson et al., 2017) и могут быть оценены вместе как частое последствие чрезмерной стимуляции. Кроме того, овариальные и эндокринные реакции у женщин с профилактическими вмешательствами были, по крайней мере, такими же высокими, как и у женщин с умеренным / тяжелым СГЯ, что указывает на то, что эти явления следует рассматривать как суррогат умеренного / тяжелого СГЯ, что подтверждает комбинированную конечную точку. Таким образом, настоящее исследование сосредоточено на изучении умеренного / тяжелого СГЯ, независимо от времени начала СГЯ, а также на профилактических вмешательствах при наличии или отсутствии связанного умеренного / тяжелого СГЯ.

Случаи умеренного / тяжелого СГЯ во 2 и 3 циклах продолжали увеличивать разницу в показателях заболеваемости между группами индивидуализированного дозирования фоллитропина дельта и группами обычного дозирования фоллитропина альфа. Это стало интересным новым открытием, поскольку дозирование в этих двух дополнительных циклах было основано на реакции яичников в предыдущем цикле с аналогичным подходом к

корректировке дозы от цикла к циклу в обеих группах лечения. Кроме того, пациенты с тяжелым СГЯ в предыдущих циклах были исключены из последующих циклов. Постулируется, что поддержание или корректировка дозы в соответствии с реакцией яичников в предыдущем цикле, в котором фиксированная суточная доза определялась на основе сывороточного АМГ, более надежна и уместна, чем если бы она основывалась на реакции яичников при введении стандартной начальной дозы и с корректировкой дозы в середине цикла. Изменчивость ответа яичников на идентичные дозы гонадотропинов между циклами является признанным феноменом (Rombauts et al., 2015) и представляет собой естественную вариабельность ответа яичников. Следовательно, корректировки от цикла к циклу, основанные на реакции яичников на дозу, первоначально выбранную в соответствии с надежным биомаркером ответа яичников, должны иметь преимущества в предотвращении СГЯ по сравнению с корректировками от цикла к циклу, сделанными в ответ на стандартную дозу, которая в некоторой степени является произвольной и не может раскрыть истинный овариальный потенциал.

Разбивка исследуемой популяции по квартилям АМГ до начала лечения показывает, что разница между стратегиями дозирования в отношении умеренного / тяжелого СГЯ, а также умеренного / тяжелого СГЯ и / или профилактических вмешательств в основном обусловлена самым высоким квартилем АМГ (т.е. женщины с сывороточным АМГ $\geq 25,35$ пмоль / л при скрининге). После трех циклов у пациентов с наивысшим квартилем АМГ частота умеренного / тяжелого СГЯ составляла 4,3% в группе индивидуализированного дозирования фоллитропина дельта по сравнению с 9,3% в группе обычного дозирования фоллитропина альфа, а также с учетом профилактических вмешательств частота умеренного / тяжелого СГЯ и / или профилактических вмешательств составляла 11,8% для группы индивидуализированного дозирования фоллитропина дельта по сравнению с 22,1% в группе обычного дозирования фоллитропина альфа. Эти показатели заболеваемости нельзя считать незначительными или низкими, и они отражают клинические последствия для некоторых пациенток, проходящих повторные циклы стимуляции яичников, с риском умеренного / тяжелого СГЯ выше 20% у пациентов с потенциально высоким ответом при обычном дозировании. Интересно отметить, что, несмотря на относительно высокие дозы фоллитропина дельта, вводимые пациентам в нижних квартилях АМГ до лечения, частота умеренного / тяжелого СГЯ или профилактических вмешательств не увеличивается по сравнению с традиционной группой фоллитропина альфа. Хотя женщины в самом низком квартиле АМГ получали максимально возможную дозу дельта фоллитропина 12 мкг в цикле 1 с возможностью увеличения дозы до 24 мкг в цикле 3, не отмечено случаев умеренного / тяжелого СГЯ или профилактических вмешательств в этой группе лечения во время циклов 2 или 3. Таким образом, стратификация пациентов на основе уровня АМГ позволяет рекомендовать дозировку дельта фоллитропина, которая снижает частоту умеренного / тяжелого СГЯ у пациентов с более высоким уровнем АМГ по сравнению с обычным режимом введения фоллитропина альфа. Более того, такая стратегия не повышает этот риск СГЯ в группах с более низким уровнем АМГ, несмотря на использование относительно более высоких доз гонадотропина в последующих курсах.

Как только цикл запущен и обнаруживается, что реакция яичников чрезмерна, используются профилактические вмешательства, чтобы снизить вероятность СГЯ (Humaidan et al., 2010). Наиболее частым профилактическим действием в конце фазы стимуляции в цикле антагонистов ГнРГ является использование агониста ГнРГ для запуска окончательного созревания в сочетании с замораживанием всех эмбрионов и отказом от переноса свежего материала, поскольку эта стратегия была предложена как эффективная и

значительно снижает риск СГЯ (Devroey et al., 2011). Тем не менее, имеются сообщения о возникновении СГЯ, несмотря на профилактическое вмешательство в виде запуска агонистами ГнРГ и стратегию замораживания в протоколе антагонистов ГнРГ (Fatemi et al., 2014; Gurbuz et al., 2014; Ling et al., 2014; Santos-Ribeiro et al., 2015). Эти исследования случаев предполагают, что может существовать возможный порог уровня АМГ, при котором запуск с помощью агониста ГнРГ может оказаться неэффективным для устранения СГЯ (Ling et al., 2014; Santos-Ribeiro et al., 2015). В настоящем исследовании 11% случаев умеренного СГЯ наблюдалось у пациентов, получавших триггерные агонисты ГнРГ; это относительно высокий процент, хотя обзор случая показал лишь небольшое количество случаев асцита, видимого на УЗИ. Эти наблюдения показывают, что запуск с использованием агониста ГнРГ может снизить, но не исключить риск СГЯ, и в то же время ставит под угрозу выполнение нового переноса. Меньшая потребность в активации агонистами ГнРГ позволяет перенести свежий эмбрион большему количеству женщин, тем самым потенциально сокращая время до наступления беременности и сохраняя риск СГЯ после активации агонистами ГнРГ.

Женщины, прошедшие последующие циклы, представляют собой подгруппу исходной исследуемой популяции, включенной в цикл 1. Пациенты, которые прекратили лечение после цикла 1, включали тех, которые забеременели или страдали тяжелым СГЯ, что было критерием исключения для последующих циклов лечения. Поскольку реакция предыдущего цикла учитывалась для последующих циклов, риск СГЯ был ниже в цикле 2, чем в цикле 1, и ниже в цикле 3, чем в цикле 2. Важно отметить, что, хотя следует признать ценность крупных контролируемых исследований и сбора совокупной информации о циклах, этот набор данных имеет ограниченный объем для полной демонстрации проблем, связанных с увеличением количества госпитализаций и обращений за неотложной помощью, связанных с СГЯ в результате подготовки к ЭКО. Количество госпитализаций вследствие СГЯ в трех циклах индивидуализированного дозирования (две женщины) по сравнению с обычным дозированием (восемь женщин) еще раз указывает на необходимость индивидуального подбора доз гонадотропина на основе биомаркеров, что является шагом в правильном направлении. Хотя наблюдаются различные фармакокинетические и динамические свойства, при ЭКО следует учитывать концепцию индивидуализации. Применяемый специальный индивидуальный алгоритм дозирования уникален для фоллитропина дельта и не может быть экстраполирован на другие препараты ФСГ. Реальные данные дадут более глубокое понимание роли индивидуального дозирования в профилактике СГЯ и сокращении затрат (van Tilborg et al., 2017). Анализ трех циклов стимуляции яичников демонстрирует, что индивидуальный режим дозирования фоллитропина дельта, определяемый уровнем АМГ в сыворотке и массой тела, выявляет частоту умеренного / тяжелого СГЯ и необходимость профилактических вмешательств после начального цикла стимуляции. Анализ по квартилю АМГ показал, что эти статистически значимые различия обусловлены в основном пациентами с высоким уровнем АМГ до лечения.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Написание медицинской статьи и редакционная помощь финансировались компанией «Ферринг Фармасьютикалс Лтд.» и выполнялись Кристиной Кэмпбелл, PhD, компания «ПАРЕКСЕЛ», и Лизбет Хельмгаард из компании «Ферринг Фармасьютикалс». Исследование финансировалось «Ферринг Фармасьютикалс Лтд.»

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы, связанные с этой статьей, можно найти в онлайн-версии по адресу doi: 10.1016 / j.rbmo.2018.12.032.

ПРИЛОЖЕНИЕ САЙТЫ-УЧАСТНИКИ И ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГРУППЫ ESTHER-1 И ESTHER-2 И ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАТЕЛИ	
Страна	Главные исследователи
Бельгия	Герман Турне, УЗ Брюссель; Петра Де Саттер, УЗ Гент; Вим Деклер, АЗ Ян Палфийн АВ, Гент
Бразилия	Альваро Петракко, Fertilitat – Centro de Medicina Reproductiva, Порту-Алегри; Эдсон Борхес, Fertility–Centro de Fertilizacao Assistida, Сан-Паулу; Кайо Паренте Барбоса, Instituto Ideia Fértil de Saúde Reproductiva, Сан-Паулу
Канада	Джон Хэвлок, Тихоокеанский центр репродуктивной медицины, Бернаби; Пол Клэман, Оттавский центр репродуктивной медицины, Оттава; Альберт Юзпе, Центр репродуктивной медицины, Ванкувер
Чешская Республика	Хана Вишнова, IVF CUBE, Прага; Павел Вентруба, Центр вспомогательной репродукции, Брно; Петр Ухер, Институт репродуктивной медицины и генетики, Карловы Вары; Милан Мразек, GYNEM, Прага
Дания	Андерс Нибое Андерсен, Клиника репродуктивной медицины, Университетская больница Копенгагена, Копенгаген; Улла Брет Кнудсен, клиника репродуктивной медицины, Университетская больница Орхуса, Скейби
Франция	Дидье Дьюайи, отделение гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины, Hopital Jeanne de Flandre; Анн Гиварч Левек, Clinique Mutualiste La Sagesse ^a ,
Италия	Антонио Ла Марка, Университет Модены и Реджо-Эмилия, Модена; Энрико Папалео, Centro Natalita San Raffaele, Милан
Польша	Вальдемар Кучински, Криобанк, Белосток; Катажина Козиол, Клиника репродуктивной медицины nOvum, Варшава
Россия	Маргарита Аншина, ООО «Центр репродукции и генетики», Москва; Ирина Зазерская, ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.И. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; Александр Гзгзян, НИИ гинекологии и акушерства имени Д.О. Отт Северо-Западного управления РАМН, Санкт-Петербург; Елена Булычова, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
Испания	Виктория Верду, Генефив, Мадрид; Педро Барри, Университетская больница Quiron Dexeus, Барселона; Хуан Антонио Гарсиа-Веласко, IVI Мадрид, Мадрид; Мануэль Фернандес-Санчес, IVI Севилья, Севилья; Фернандо Санчес Мартин, Ginemed, Севилья; Эрнесто Бош, IVI Валенсия, Валенсия; Хосе Серна, IVI Сарагоса, Сарагоса; Джемма Кастильон; IVI Барселона, Барселона; Рафаэль Бернабеу, Институт Бернабеу, Аликанте; Маркос Феррандо, IVI Бильбао, Бильбао
Великобритания	Стюарт Лавери, клиника Бостон Плейс, Лондон; Марко Гаудуан, Центр репродуктивной медицины Глазго, Глазго

Другие члены исследовательской группы ESTHER-2	Скотт М. Нельсон, Школа медицины, Университет Глазго, Глазго, Великобритания; Барт К.Дж.М. Фаузер, Отделение Мать и дитя, Университетский медицинский центр Утрехта, Утрехт, Нидерланды; Бьярке М. Кляйн, «Ферринг Фармасьютикалс А/С», Биометрия, Глобальные клинические и доклинические исследования и разработки, Дания; Лисбет Хельмгаард, Вибекке Брейнхольт, Бернадетт Маннертс и Джоан-Карлес Арсе, «Ферринг Фармасьютикалс А/С», Репродуктивное здоровье, Глобальные клинические и доклинические исследования и разработки, Дания
--	---