

# Стандартные и нестандартные схемы стимуляции

Международный клинический  
центр репродуктологии «Persona», Алматы  
Тюгай Ю. Л.



# Этапы стимуляции программы ЭКО

|                                            |                                                                                               |                                                       |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Сдерживание<br>преждевременной<br>овуляции | Выключение гонадотропной<br>секреции гипофиза                                                 | Антагонисты ГнРГ<br>Агонисты ГнРГ<br>Прогестины       |
|                                            | Блок овуляции                                                                                 | НПВС<br>(Ибупрофен,<br>Индометацин,<br>Ацеклофенак)   |
| Собственно<br>стимуляция                   | Стимуляция роста<br>фолликулов<br>экзогенными<br>гонадотропинами или<br>непрямыми индукторами | Мочевые ГТ<br>Рекомбинантные ГТ<br>Непрямые индукторы |
| Введение триггера                          | Конечное созревание<br>фолликулов                                                             | ХГЧ<br>Агонист ГнРГ<br>рФСГ+ХГЧ                       |

# Десенситизация гипофиза

предотвращение преждевременного выброса ЛГ,  
лютеинизации, овуляции

## Блок овуляции

### Агонисты ГНРГ

Выброс  
собственных ЛГ,  
ФСГ 5-7дн, затем  
десенситизация

### Антагонисты ГНРГ

Прямое  
блокирующее  
действие на  
рецепторы  
гонадотрофов

### Гестагены

Супрессия  
выброса ГНРГ,  
ЛГ по (-)  
обратной связи

### НПВС

Блокирующее  
действие на ЦОГ2,  
снижение с/за  
простагландинов

# Доза гонадотропинов

Human Reproduction Open, pp. 1–11, 2019

doi:10.1093/hropen/hox003

human  
reproduction  
open

ORIGINAL ARTICLE

## A randomized controlled trial of AMH-based individualized FSH dosing in a GnRH antagonist protocol for IVF

J. Friis Petersen<sup>1,2,\*</sup>, E. Løkkegaard<sup>1</sup>, L.F. Andersen<sup>1</sup>, K. Torp<sup>1</sup>, A. Egeberg<sup>2</sup>, L. Hedegaard<sup>2</sup>, D. Nysom<sup>2</sup>, and A. Nyboe Andersen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, North Zealand Hospital, Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød, Denmark <sup>2</sup>The Fertility Clinic 4071, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark

- ЧНБ, LBR, CLBR сопоставимы

JBRA Assisted Reproduction 2017;21(4):336-342

doi: 10.5935/1518-0557.20170058

Original Article

FSH dose to stimulate different patient' ages: when less is more

Edson Borges Jr.<sup>1,2</sup>, Bianca F Zanetti<sup>1,2</sup>, Amanda S Setti<sup>1,2</sup>, Daniela PAF Braga<sup>1,2,3</sup>, Rita de Cássia S Figueira<sup>1</sup>, Assumpto Iaconelli Jr.<sup>1,2</sup>



35- 38л качество эмбрионов (-) коррелирует с дозой ФСГ  
≥39л нет эффекта от повышения дозы ФСГ

# ASSOCIATION BETWEEN DURATION OF CONTROLLED OVARIAN STIMULATION AND REPRODUCTIVE OUTCOMES: AN ANALYSIS OF > 50,000 FRESH, AUTOLOGOUS IVF TREATMENT CYCLES FROM SARTCORS DATABASE

Abey Eapen, MBBS DRCOG PhD • Karen M. Summers, MPH CHES • Caitlin Matteson, BA • ...

Patrick Ten Eyck, MS PhD • Amy E. Sparks, PhD • Eyup Hakan Duran, MD • [Show all authors](#)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.082> • [Check for updates](#)

- При КОС > 12дн снижение ЧИ, ЧНБ, LBR при FET неисследованных эмбрионов.
- При КОС < 10дн и > 14дн снижение LBR при свежем переносе

| Live Birth Rate     |                  |                 |               |              |             |
|---------------------|------------------|-----------------|---------------|--------------|-------------|
|                     | Stimulation Days |                 |               |              |             |
| *p<0.05             | < 10             | 10 - 11         | 12 - 13       | 14 - 15      | > 15        |
| Euploid FET         | 63% (599/945)    | 62% (1318/2139) | 57% (392/682) | 61% (74/121) | 57% (31/54) |
| Untested FET        | 41% (97/234)     | 43% (162/380)   | 34% (39/115)  | 28% (7/25)   | 22% (5/23)  |
| Fresh ET            | 27% (52/192)     | 32% (117/363)   | 31% (51/166)  | 20%* (10/51) | 20% (3/15)  |
| Historical Controls | 27% (150/563)    | 26% (155/588)   | 27% (72/268)  | 25% (15/60)  | 25% (4/16)  |

# Критерии выбора схемы стимуляции

- Возраст женщины
- Овариальный резерв
- ИМТ
- Программа со свежим переносом
- Программа с отменой переноса
- Банкинг ооцитов
- Наличие онкопатологии у пациентки
- Исходы предыдущих программ
- СГЯ в предыдущей программе
- Мутации в генах рецепторов ГТ, ZP

# Болонские критерии «бедного ответа»

## ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria<sup>†</sup>

A.P. Ferraretti<sup>1,\*</sup>, A. La Marca<sup>2</sup>, B.C.J.M. Fauser<sup>3</sup>, B. Tarlatzis<sup>4</sup>, G. Nargund<sup>5</sup>, and L. Gianaroli<sup>1</sup> on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition<sup>‡</sup>

- возраст  $\geq 40$  лет
- слабый ответ на предыдущую стимуляцию ( $< 3$  ооцитов)
- КАФ 5-7
- уровень АМГ 0,5-1,1 нг/мл

# Low Prognosis (группа Poseidon)

1

- $< 35\text{л}$
- $\text{КАФ} \geq 5$
- $\text{АМГ} \geq 1,2\text{нг/мл}$

После стандартной овариальной стимуляции

- 1а:  $4 < \text{ооц}$
- 1в: 4-9ооц

ЛГ

2

- $\geq 35\text{л}$
- $\text{КАФ} \geq 5$
- $\text{АМГ} \geq 1,2\text{нг/мл}$

После стандартной овариальной стимуляции

- 2а:  $4 < \text{ооц}$
- 2в: 4-9ооц

ЛГ, Двойная стимуляция

3

- $< 35\text{л}$
- $\text{КАФ} < 5$
- $\text{АМГ} < 1,2\text{нг/мл}$

ЛГ, Двойная стимуляция

4

- $\geq 35\text{л}$
- $\text{КАФ} < 5$
- $\text{АМГ} < 1,2\text{нг/мл}$

ДО



# Классические протоколы с антГНРГ

**ФИКСИРОВАННЫЙ  
антГНРГ  
0,25мг**

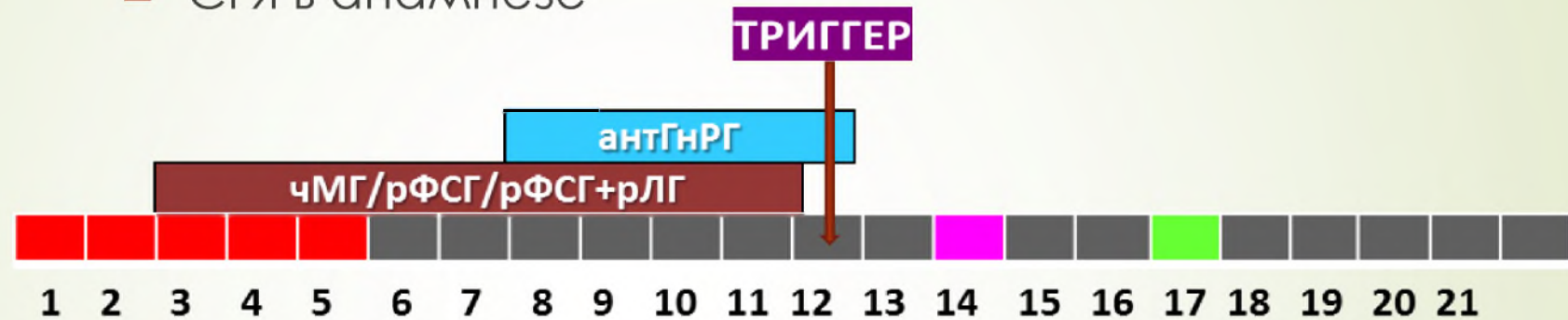
с 6 дня КОС

**ГИБКИЙ  
антГНРГ  
0,25мг**

с диаметра  
фолликула 14 мм

# Протокол с антГНРГ

- Протокол выбора при высоком ОР (СПКЯ, МФЯ, ДО)
- Протокол выбора при первой программе ЭКО
- СГЯ в анамнезе



+

- Возможность применения триггера аГНРГ или двойного триггера
- Возможность применения при низком ОР
- Меньше риск СГЯ

-

- Несинхронный рост
- Паразитарный пик ЛГ
- Преждевременная овуляция, лютеинизация
- Меньшее количество зрелых ооцитов
- Негибкость во временном промежутке

# Стимуляция с использованием рФСГ пролонгированного действия

**Корифоллитропин-  
альфа**



1

2

3

4

5

6

7

8

9

10



**рФСГ**



**Триггер**



## Diminished Ovarian Reserve Predisposes to Premature Luteinizing Hormone Surges in Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Cycles in *In vitro* Fertilization

Puneet Kaur Kochhar <sup>1</sup>, Pranay Ghosh <sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33311904 PMCID: PMC7727888 DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_133\_19

- ЛГ  $\geq 17$  мМЕ/мл (паразитарный), ТВП ч/з 34–35ч после триггера ХГЧ
- В 2.16% циклов (15 из 692) преждевременная овуляция:
  - КАФ меньше ( $4.3 \pm 2.8$  vs  $9.1 \pm 3.4$ )
  - ФСГ 2-5 дмц выше ( $10.8 \pm 4.7$  vs  $7.9 \pm 4.6$ )
  - АМГ ниже ( $0.5 \pm 0.2$  vs  $2.3 \pm 1.4$ )
  - стартовая доза ГТ выше ( $375 \pm 75$  vs  $262.5 \pm 112.5$ )
  - продолжительность стимуляции больше (11.1 vs. 8.8)
- Reichman et al. увеличивали дозу антГНРГ в 2 раза
- Назначение антГНРГ до диаметра 14мм
- Протокол с аГНРГ в следующем цикле

## BMJ Open Luteinising hormone-based protocol versus traditional flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in women with normal ovarian response: study protocol for a non-inferiority trial

Ya-su Lv, Yuan Li, Shan Liu 

АнТГНРГ не вводили, если ЛГ  $\leq 4$  МЕ/л.

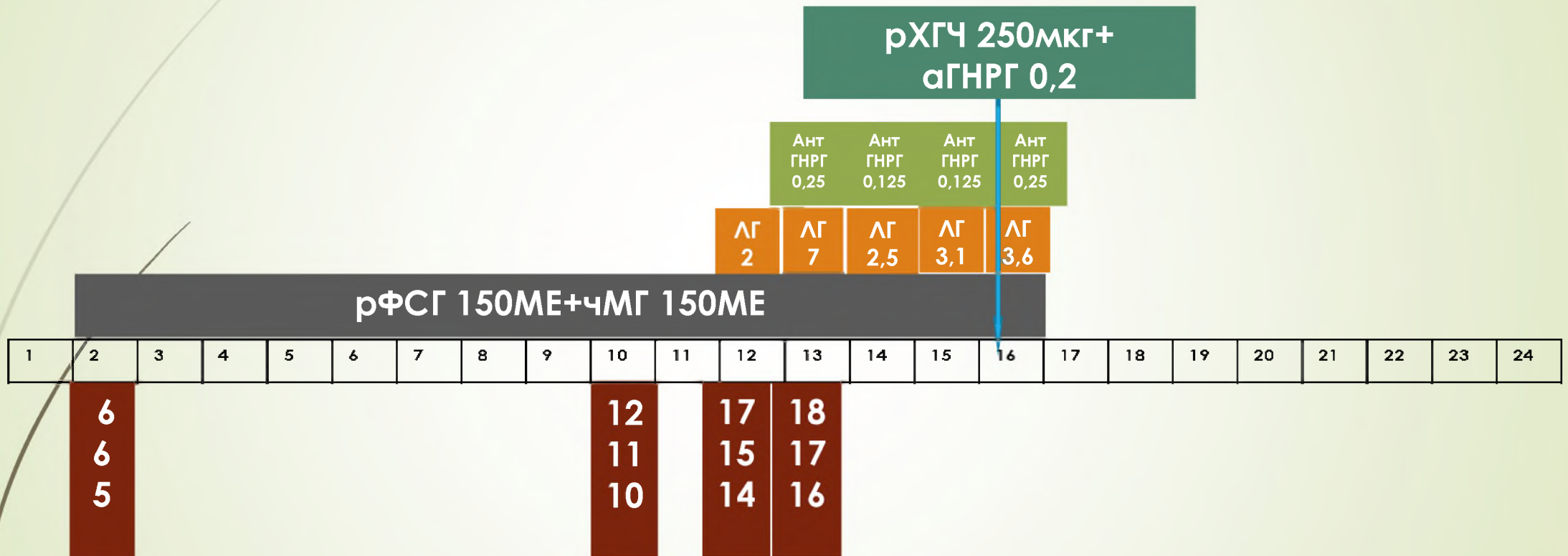
ЛГ 4 - 6 МЕ/л, вводили 0,125 мг цетрореликса.

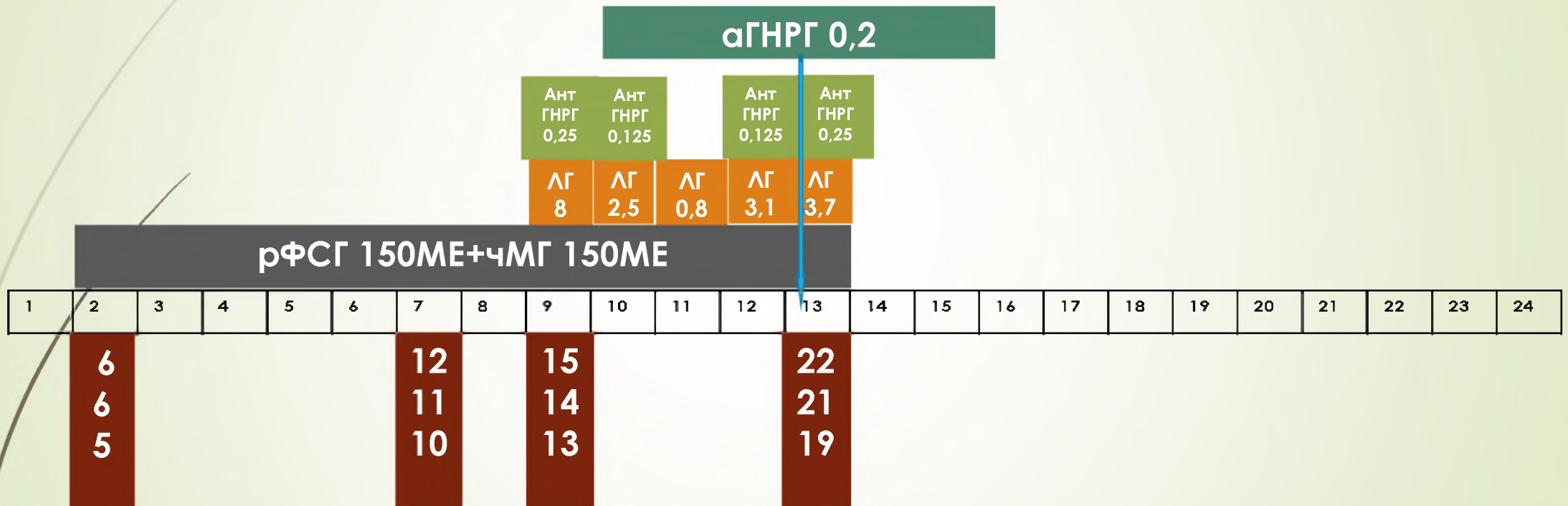
ЛГ 6 -10 МЕ/л, вводили 0,25 мг цетрореликса.

ЛГ  $>10$  МЕ/л  $\leq 15$  МЕ/л, вводили 0,375 мг цетрореликса.

ЛГ  $>15$  МЕ/л вводили 0,5 мг цетрореликса.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8375742/>







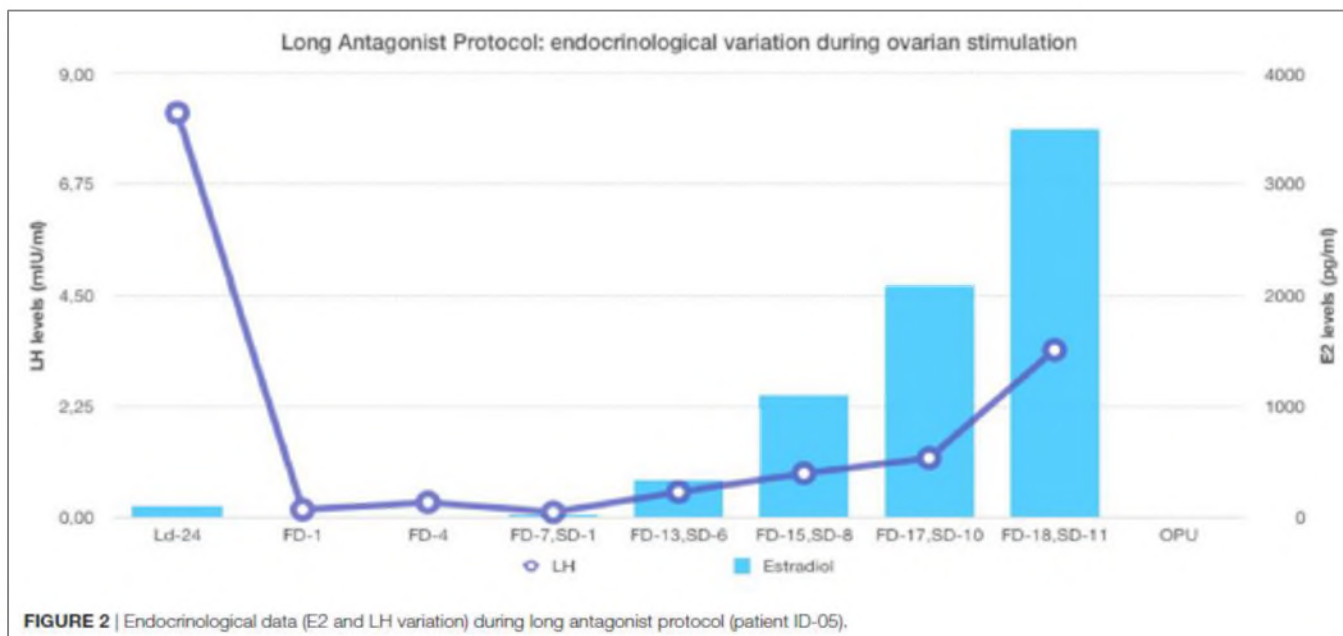
## A Proof-of-Concept Clinical Trial of A Single Luteal Use of Long-Acting Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Degarelix in Controlled Ovarian Stimulation for *In Vitro* Fertilization: Long Antagonist Protocol

Evangelos G. Papanikolaou<sup>1,2\*</sup>, Hakan Yarali<sup>3</sup>, Evi Timotheou<sup>1</sup>, Michael Grynberg<sup>4</sup>, Odysseas Zafeiratis<sup>1</sup>, Herman Tournaye<sup>5</sup> and Robert Najdecki<sup>1</sup>

OPEN ACCESS

Papanikolaou et al.

Long Antagonist Protocol



- Дегареликс 10мг п/к на 24 дмц после (-) ХГЧ
- 22 дня без пика ЛГ
- Низкий риск пика ЛГ
- ? В какой день ЛФ назначать
- ? Доза
- ? С какого дмц ГТ

P-856 3:30 PM Wednesday, October 21, 2020

### RELUGOLIX, A NOVEL ORALLY ACTIVE GnRH ANTAGONIST IS EFFECTIVE IN IVF PROTOCOL.

Hideki Igarashi, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> Jin Kumagai, M.D., Ph.D.,<sup>2</sup> Mayumi Toya, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> Tomoko Hashimoto, M.D., Ph.D.,<sup>3</sup> Yuya Takeshige, Ph.D.,<sup>3</sup> Nobuya Aono, Ph.D.,<sup>1</sup> Yukiko Nakajo, AS,<sup>2</sup> Hiromitsu Hattori, Ph.D.,<sup>1</sup> Tomomi Tosa, MT,<sup>1</sup> Koichi Kyono, M.D., Ph.D.,<sup>3</sup> <sup>1</sup>Kyono ART Clinic Sendai, Sendai, Miyagi, Japan; <sup>2</sup>Kyono ART Clinic Morioka, Morioka, Iwate, Japan; <sup>3</sup>Kyono ART Clinic Takanawa, Tokyo, Japan.



- Relugolix 40mg 1 раз в 36 часов
- Эффективность сопоставима с цетрореликсом и ганиреликсом

## EFFECT OF ORAL GnRH ANTAGONIST RELUGOLIX ON BLOOD HORMONE AND OOCYTE RETRIEVAL - A STUDY OF THE METHOD OF RELUGOLIX ADMINISTRATION

Chinami Yamashita, BS • Momoyo Sonoda, Ph.D.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.996> • 

- 214 в гр Цетрореликс и 37 в гр Релуголикс
- Уровень прогестерона в день триггера был ниже в гр Релуголикса 0,4-0,5ng/ml vs 1,0 ng/ml в гр Цетрореликса
- По 1 случаю преждевременной овуляции зафиксировано в обеих группах
- % MII ооцитов, оплодотворения, бластуляции, TQE сопоставим в обеих группах

# Классические протоколы с аГНРГ

## ДЛИННЫЙ

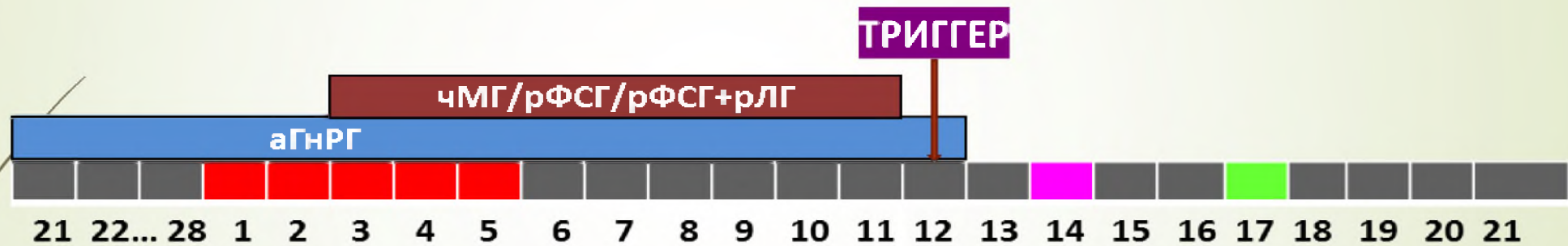
с середины ЛФ  
предшествующего  
цикла дейли форма  
(0,1-0,05мг) до дня  
введения  
триггера

## КОРОТКИЙ

Со 2-3 дмц дейли  
форма (0,1-0,05мг) до  
дня введения  
триггера

# Длинный протокол с аГнРГ

- Эндометриоз, миома матки
- Средний ОР
- Низкое качество яйцеклеток, незрелые ооциты
- Асинхронный рост фолликулов
- Преждевременная овуляция



+

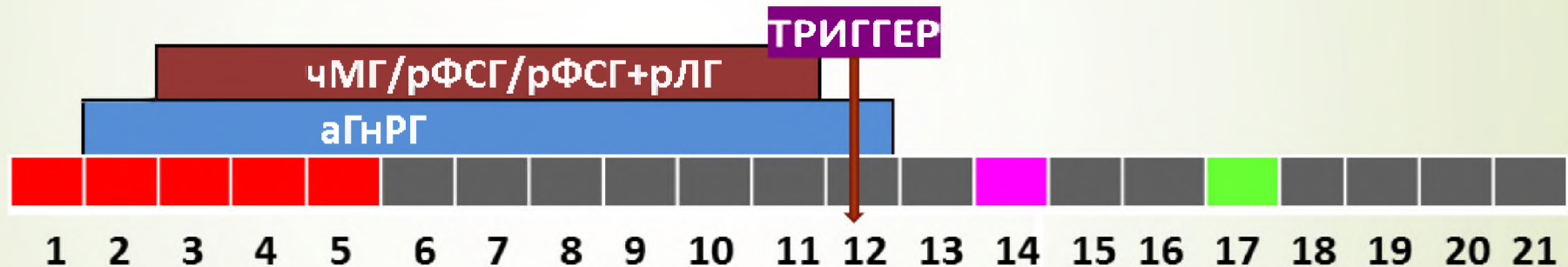
- Лучший контроль над эндокринными процессами
- Синхронный рост фолликулов
- Исключение паразитарного пика ЛГ
- Гибкость протокола во временном промежутке

-

- Большая доза ГТ
- Большая продолжительность стимуляции
- Риск СГЯ, т.к. триггер ХГЧ
- Финансовые затраты
- Отсутствие возможности двойного триггера

# Короткий протокол с аГНРГ

- Эндометриоз, миома матки
- Средний или низкий ОР
- Преждевременная овуляция



| +                                                                                                                                                                                        | -                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Меньшая доза ГТ</li><li>• Меньшая продолжительность</li><li>• Возможность применения при низком ОР</li><li>• Меньшая стоимость лечения</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Несинхронный рост</li><li>• Риск СГЯ, т.к. триггер ХГЧ</li><li>• Отсутствие возможности двойного триггера</li><li>• Лютеинизация при длительной десенсилизации</li></ul> |

# **Quality of life and psychosocial and physical well-being among 1,023 women during their first assisted reproductive technology treatment: secondary outcome to a randomized controlled trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist protocols**

VOL. 109 NO. 1 / JANUARY 2018

Mette Toftager, M.D., Ph.D.,<sup>a</sup> Randi Sylvest, M.Sc.,<sup>a</sup> Lone Schmidt, M.D., Ph.D., D.M.Sc.,<sup>b</sup> Jeanette Bogstad, M.D.,<sup>a</sup> Kristine Lessl, M.D., Ph.D.,<sup>a</sup> Lisbeth Prætorius, M.D.,<sup>a</sup> Anne Zedeler, Ph.D.,<sup>a</sup> Thue Bryndorf, M.D., D.M.Sc.,<sup>a</sup> and Anja Pinborg, M.D., D.M.Sc.<sup>a</sup>

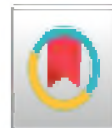
<sup>a</sup> Fertility Clinic Section 455, Department of Obstetrics and Gynecology, Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Copenhagen, Denmark; and <sup>b</sup> Section of Social Medicine, Department of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

- В гр дл аГНРГ: большая агрессии, эмоциональная лабильность, спонтанная плаксивость, нарушения сна
- СГЯ ухудшало качество жизни, психо-социальное и физическое благополучие

P-827 4:30 PM Tuesday, October 20, 2020

## COMPARISON OF CONTROLLED OVARY STIMULATION PROTOCOLS FOR *IN VITRO* FERTILISATION:

A META-ANALYSIS. Rong Li, MD, PhD,<sup>1</sup> Yichun Guan, MD, PhD,<sup>2</sup> Rui Yang, MD, PhD,<sup>1</sup> Valerie Perrot, Master,<sup>3</sup> M. A. Juan, Master<sup>4</sup> <sup>1</sup>Peking University Third Hospital, Beijing, China; <sup>2</sup>The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, MN, China; <sup>3</sup>Ipsen Pharma, Boulogne-Billancourt, France; <sup>4</sup>Ipsen Pharma (Beijing), Beijing, China.



111 исследований

### **Дл аГНРГ vs антГНРГ:**

- Не выявлено отличий в LBR, частоте потерь.
- ЧНБ, ЧИ, частота СГЯ выше в дл аГНРГ.

### **Кор аГНРГ vs антГНРГ:**

- LBR выше в гр кор аГНРГ
- не выявлено отличий в ЧНБ, ЧИ, частоте потерь.
- Частота СГЯ выше в кор аГНРГ.

# Целевые исходы классической стимуляции

- Синхронный рост 15 фолликулов
- Лидирующая когорта диаметром 18-20 мм на 9-12-й день стимуляции
- Более 80 % полученных ооцитов на стадии MII
- Частота оплодотворения после ЭКО/ИКСИ более 60 %
- Частота формирования бластоцист более 40%
- Наличие эуплоидных эмбрионов

The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of art laboratory performance indicators ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in reproductive Medicine Human Reproduction Open, pp.1-17, 2017

# Неожиданные исходы

- Нет ответа на стимуляцию при нормальном ОР
- Медленный или быстрый рост
- Несинхронный рост
- Отсутствие ооцитов
  - преждевременная овуляция
  - «синдром пустых фолликулов»

## **Эмбриологический этап:**

- Все ооциты незрелые
- Все ооциты дегенеративные
- Отсутствие оплодотворения
- Отсутствие дробления/развития
- Все эмбрионы низкого качества
- Остановка развития эмбрионов

# Неклассические протоколы

- Длинный протокол в мини-дозами агонистов
- Ультра длинный протокол
- Последовательный протокол
- Протокол с отложенным стартом
- Пролонгированный протокол
- Протокол с гелем тестостерона
- Игнорирование доминантного фолликула
- Двойная стимуляция
- Шанхайский протокол
- ЭКО в ЕЦ + стимуляция в лютеиновую фазу
- Стимуляция в лютеиновую фазу цикла
- Протокол с прогестинами
- Комбинированная стимуляция: непрямые ИО + ГТ
- ЭКО в ЕЦ, МЕЦ

# Нестандартные протоколы с аГНРГ

## ДЛИННЫЙ протокол с МИНИ дозами аГНРГ

С середины ЛФ  
предыдущего  
цикла по 0,025-  
0,033мг/д до дня  
триггера

## УЛЬТРА ДЛИННЫЙ

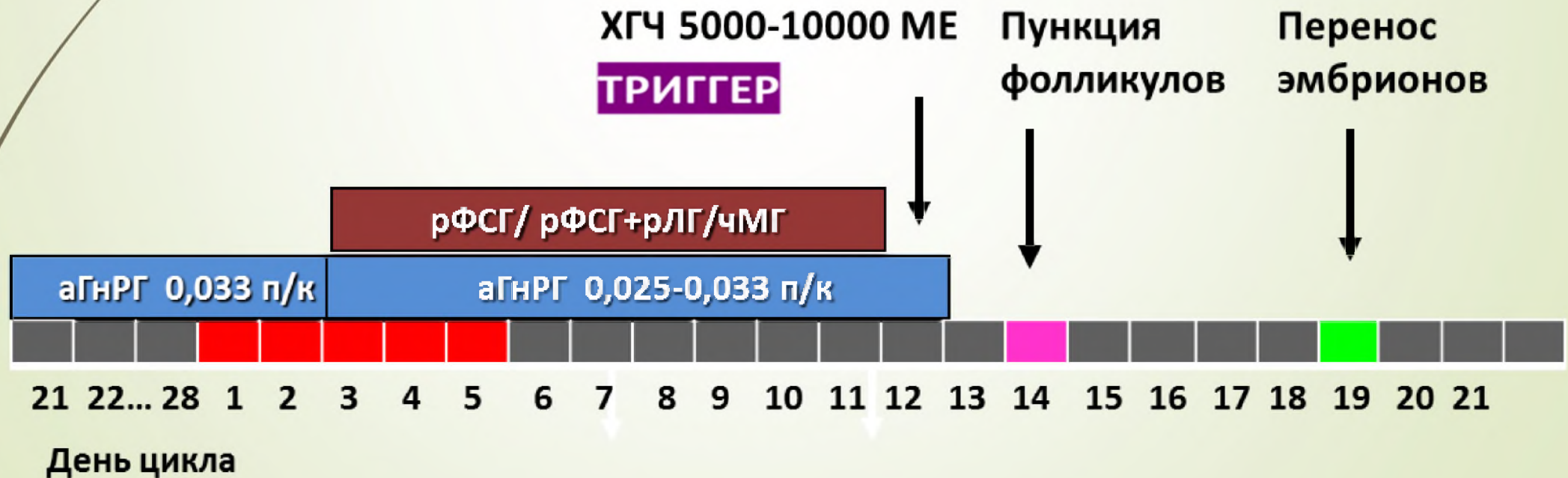
3,75 мг со 2-3 дмц  
через каждые 28 дн  
1-6 мес.  
ГТ ч/з 28дн после  
последней инъекции

## ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЙ протокол с аГНРГ+антГНРГ

С середины ЛФ  
предыдущего цикла  
по 0,05-0,1мг/д до 2-  
3дмц

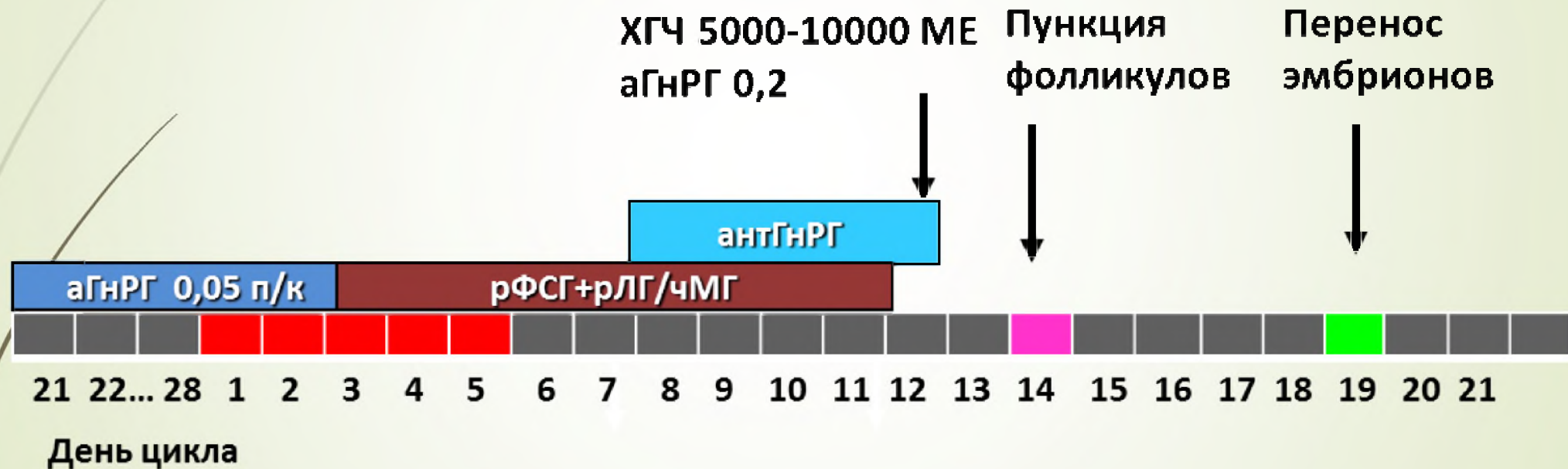
# Протокол с мини-дозами аГнРГ

- Недостаточный ответ яичников на стимуляцию
- Несинхронный рост фолликулов
- Недостаточное количество фолликулов в предыдущем протоколе
- Низкий ОР



# Последовательный протокол

- Несинхронный рост фолликулов
- Недостаточный ответ яичников на стимуляцию





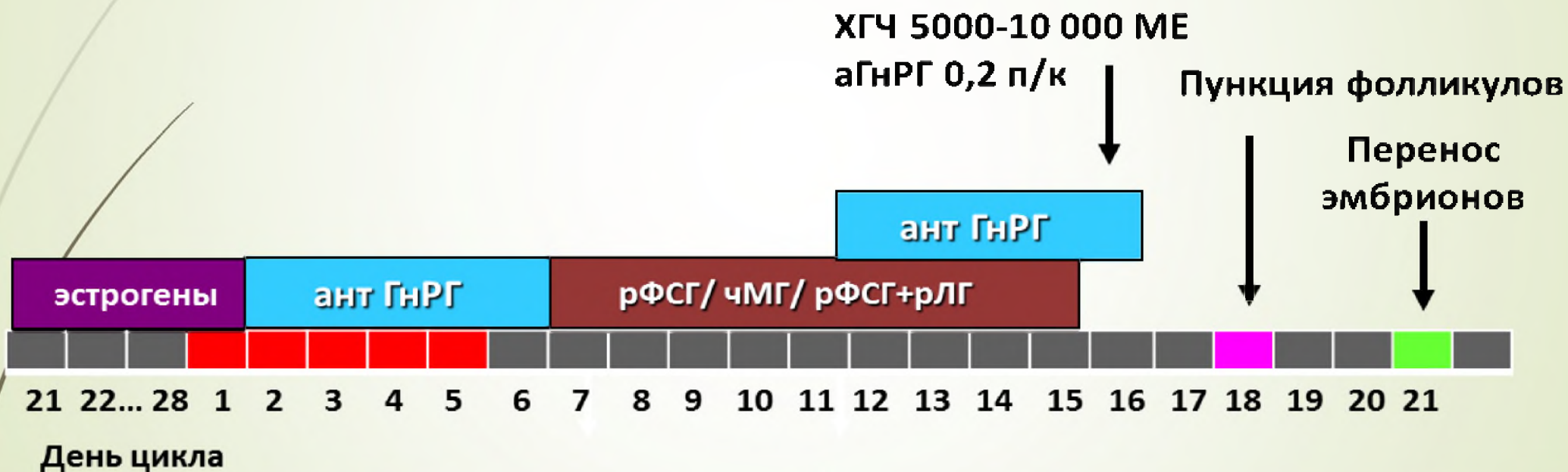
## Impact of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Pre-treatment on the Cumulative Live Birth Rate in Infertile Women With Adenomyosis Treated With IVF/ICSI: A Retrospective Cohort Study

Minghui Chen<sup>1,2†</sup>, Lu Luo<sup>1,2†</sup>, Qiong Wang<sup>1,2\*</sup>, Jun Gao<sup>1,2</sup>, Yuqing Chen<sup>3</sup>, Yingying Zhang<sup>1,2</sup> and Canquan Zhou<sup>1,2\*</sup>

- **1гр 97:** ультрадлинный протокол 3 мес аГНРГ 3,75 (аГНРГ 0.05–0.1 мг/д ч/з 28 дн после последней инъекции)
- **2гр 216:** длинный протокол
- **Результат:** LBR, CLBR выше в гр дл протокола 37.7% vs. 21.2% и 40.50% vs. 27.90 соответственно
- **Вывод:** предварительное лечение аГНРГ до длинного протокола не улучшает LBR и CLBR у бесплодных женщин с аденомиозом.

# Протокол с отложенным стартом

- Несинхронный рост фолликулов
- Недостаточный ответ яичников на стимуляцию



| +                                                                                                                                             | -                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Синхронизация роста</li><li>• Профилактика быстрого роста</li><li>• Лучший контроль пика ЛГ</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Большая доза ГТ</li><li>• Большая продолжительность</li><li>• Медленный рост</li></ul> |



Review | Published: 24 November 2020

## Efficacy of the delayed start antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in Bologna poor ovarian responders: a systematic review and meta-analysis

Shuang Yang, Nenghui Liu , Yanping Li, Lei Zhang & Rongya Yue

*Archives of Gynecology and Obstetrics* **303**, 347–362 (2021) | [Cite this article](#)

285 Accesses | 1 Citations | [Metrics](#)

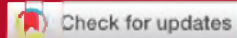
5 РКИ, 514 пациенток

Протокол с отсроченным стартом ассоциировался с более низким риском отмены цикла, повышенным шансом наступления клинической беременности.

**Выводы.** Протокол с отсроченным стартом может быть альтернативой для пациентов с бедным ответом

## PROLONGED DURATION OF ORAL CONTRACEPTIVE USE IMMEDIATELY PRIOR TO IVF STIMULATION DECREASES BLASTULATION RATE IN GNRH ANTAGONIST CYCLES

Devora Aharon, MD • Tamar Alkon, MD, MS, PhD • William J. Hanley, BA • ... Joseph A. Lee, BA • Alan B. Copperman, MD • Lucky Sekhon, MD • Show all authors

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.617> • 

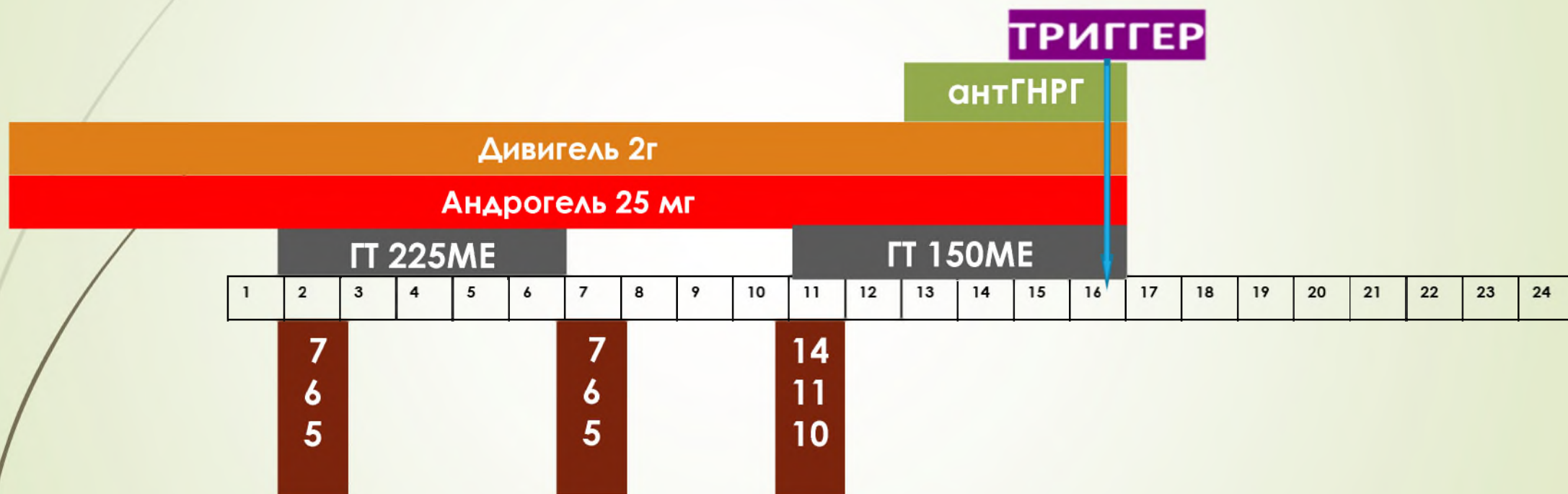
- Продолжительность приема КОК коррелирует с меньшим КАФ.
- Скорость бластуляции значительно снижалась с увеличением продолжительности приема КОК.
- Прием КОК более 17 дней - прогностический фактор для частоты бластуляции <50%.
- Во всех циклах КОК отменен за 5 дней до ГТ

# Пролонгированный протокол

- Отсутствие ответа яичников на стимуляцию
- Медленный рост фолликулов



- Преждевременная овуляция
- Большая продолжительность



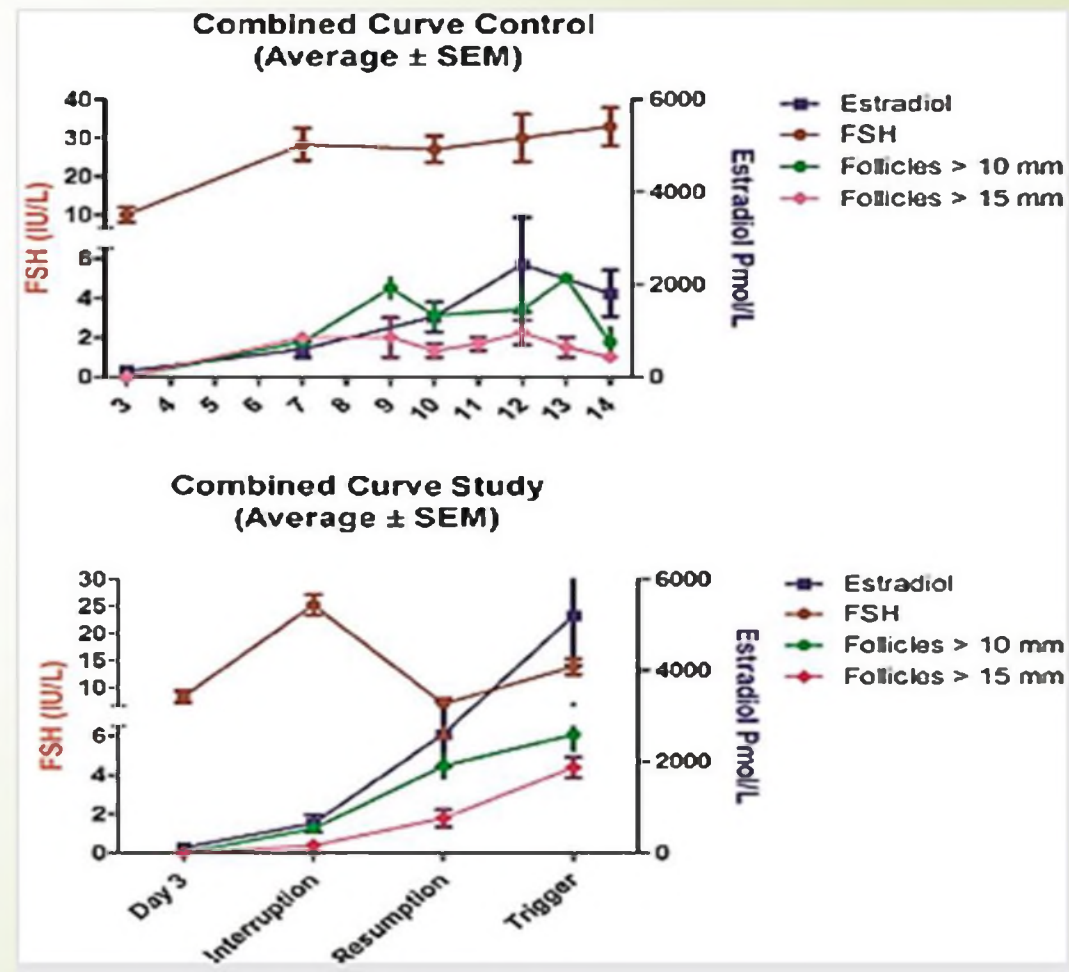
# Пролонгированный короткий протокол с аГНРГ и андрогелем

Mitri. Androgen-interrupted FSH protocol. Fertil Steril 2016.

- Отсутствие роста или медленный рост фолликулов
- Несинхронный рост фолликулов



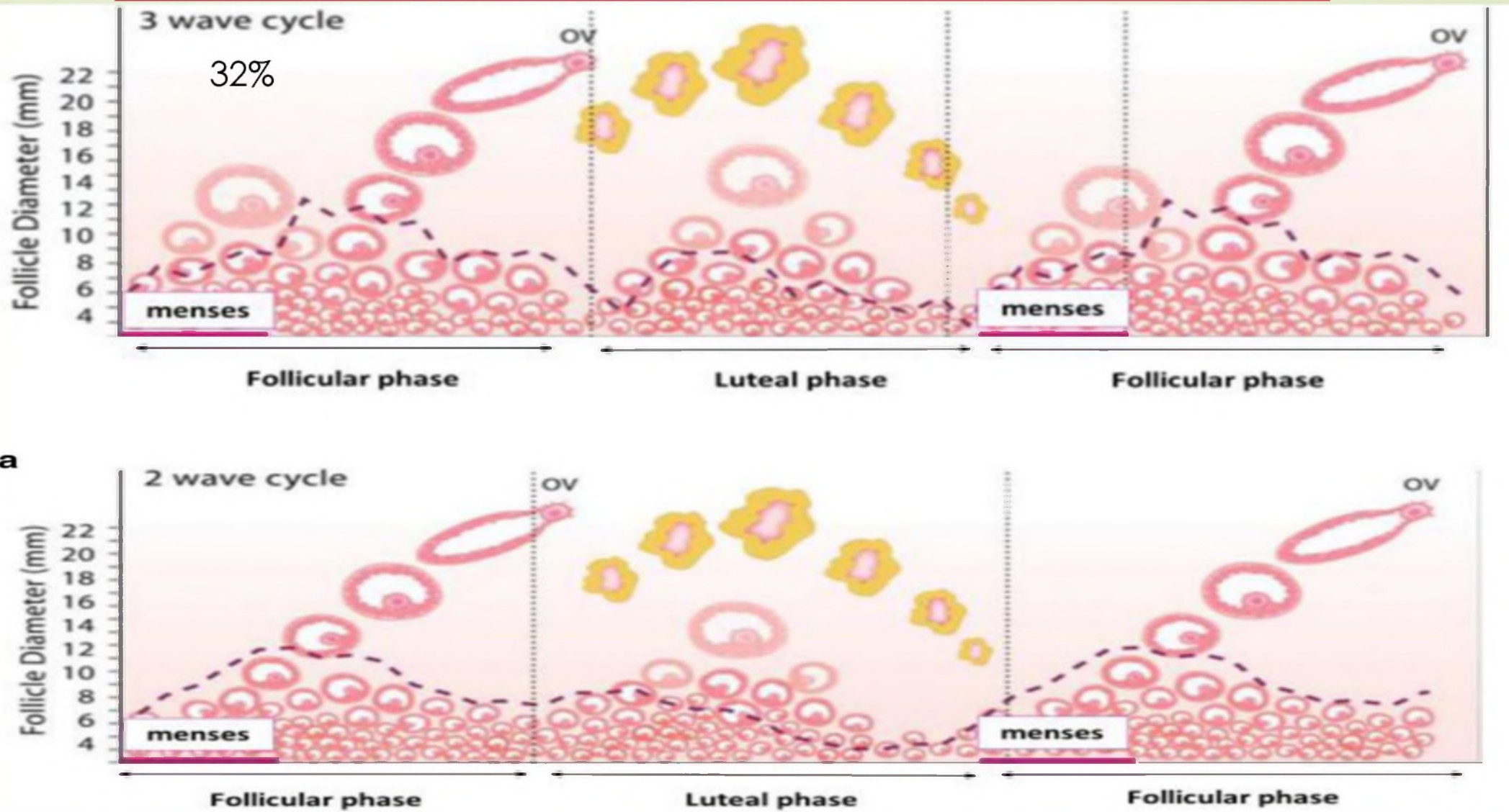
- Преждевременная овуляция
- Большая продолжительность



## Ovarian follicular waves during the menstrual cycle: physiologic insights into novel approaches for ovarian stimulation

Angela Baerwald, Ph.D., M.D., C.C.F.P. ✉ = Roger Pierson, M.S., Ph.D., F.E.A.S., F.C.A.H.S.

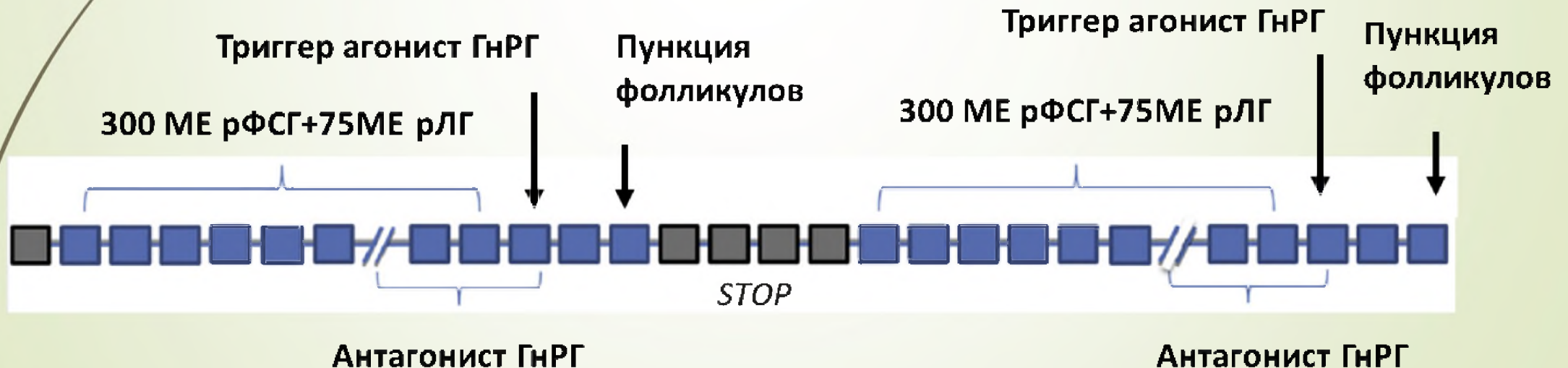
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.008> - [Check for updates](#)

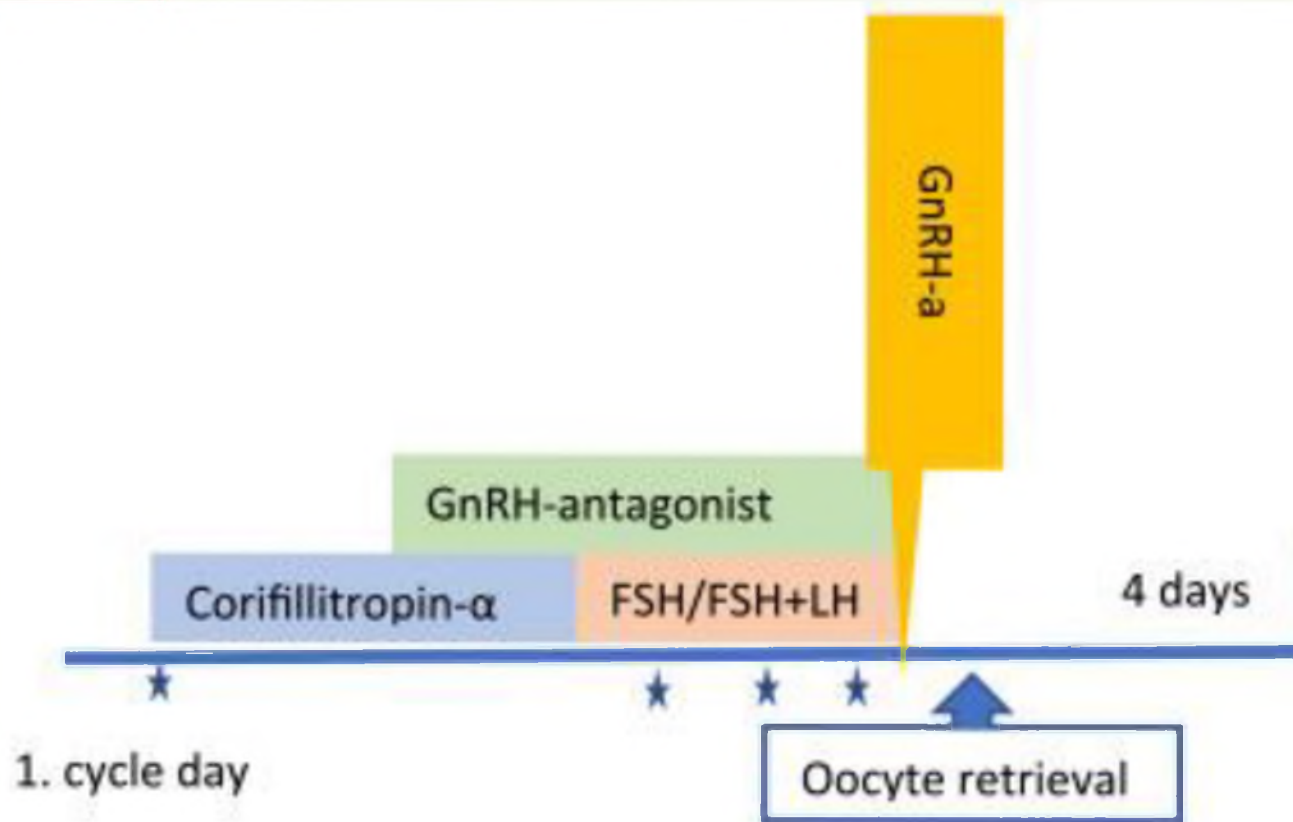


Протоколы с случайным стартом и в ЛФ

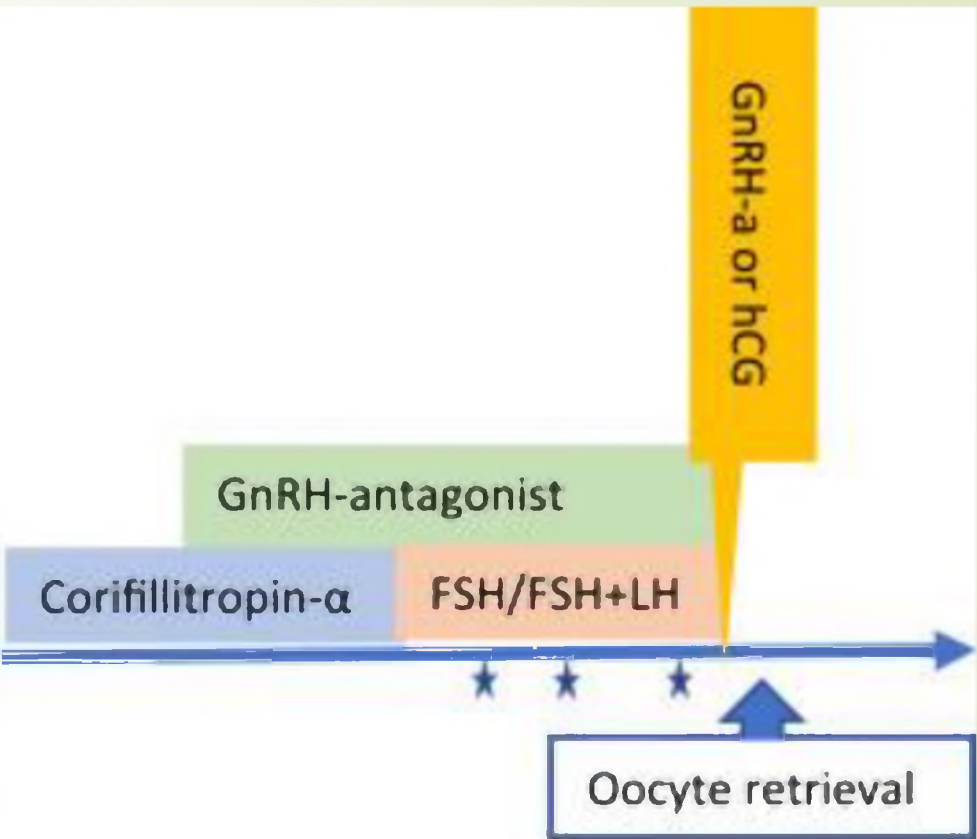
# Двойная стимуляция (DUOSTIM)

- Банкинг ооцитов
- Накопление эмбрионов для ПГД, заморозка эмбрионов
- Онкопациенты
- Субоптимальные ответчики
- Низкий ОР





\* Ultrasound scanning.



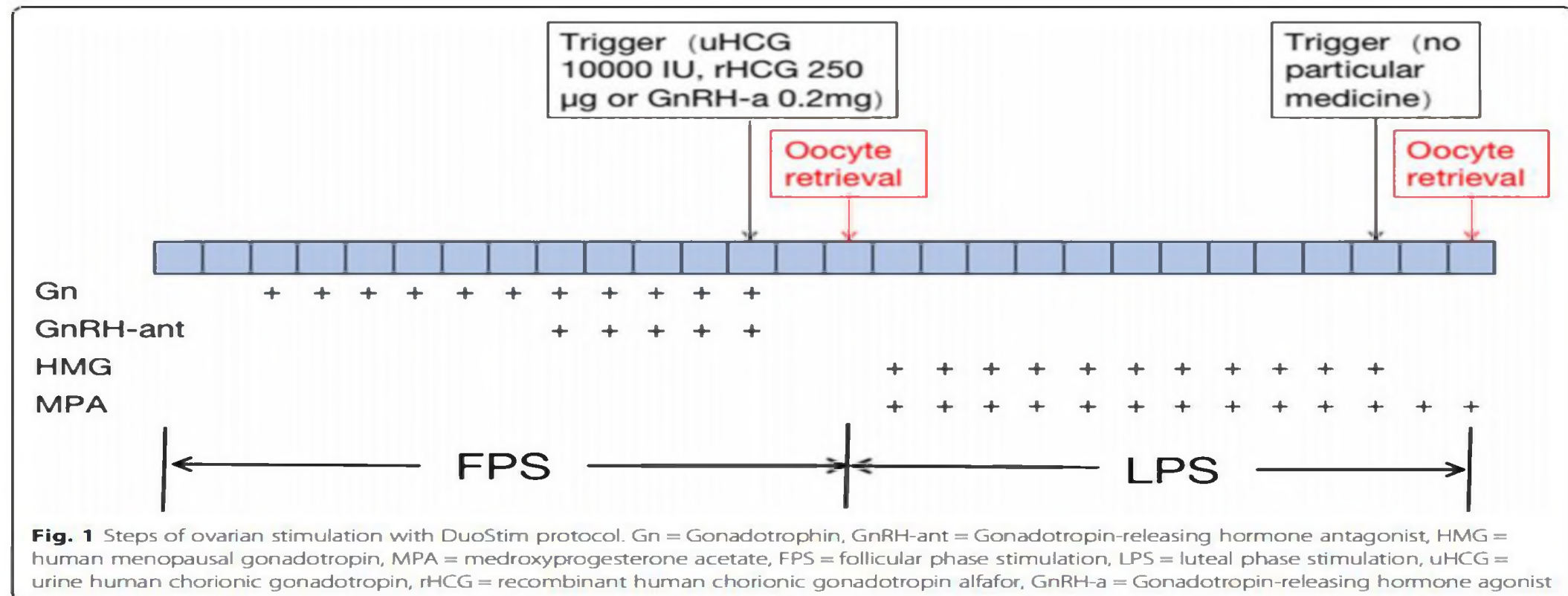
Birgit Alsbjerg et al., RBMO, 2019

RESEARCH

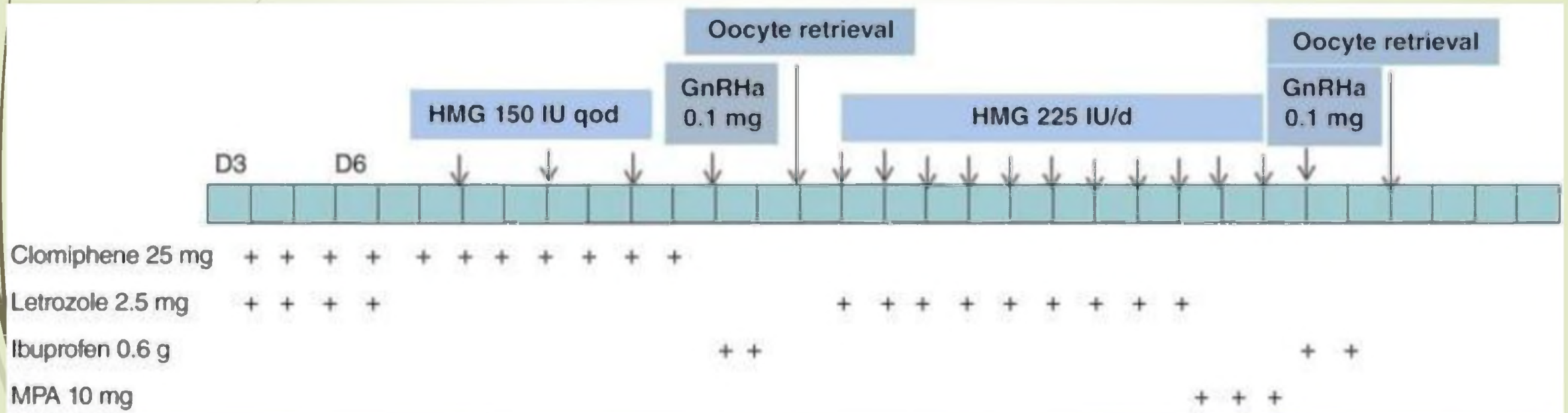
Open Access

# The best execution of the DuoStim strategy (double stimulation in the follicular and luteal phase of the same ovarian cycle) in patients who are poor ovarian responders

Yanqun Luo<sup>1,2†</sup>, Li Sun<sup>2†</sup>, Mei Dong<sup>2</sup>, Xiqian Zhang<sup>2</sup>, Li Huang<sup>2</sup>, Xiulan Zhu<sup>2</sup>, Yingqi Nong<sup>2</sup> and Fenghua Liu<sup>2\*</sup> 



# Шанхайский протокол



- Риск отмены цикла

REVIEW ARTICLE

 OPEN ACCESS  Check for updates

**DuoStim – a reproducible strategy to obtain more oocytes and competent embryos in a short time-frame aimed at fertility preservation and IVF purposes.  
A systematic review**

Alberto Vaiarelli<sup>a</sup>, Danilo Cimadomo<sup>a</sup>, Cecilia Petriglia<sup>b</sup>, Alessandro Conforti<sup>c</sup>, Carlo Alviggi<sup>c</sup>, Nicolò Ubaldi<sup>d</sup>, Sergio Ledda<sup>e</sup>, Susanna Ferrero<sup>a</sup>, Laura Rienzi<sup>a</sup> and Filippo Maria Ubaldi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Clinica Valle Giulia, G.EN.E.R.A. Centers for Reproductive Medicine, Rome, Italy; <sup>b</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cagliari, Policlinico Universitario Duilio Casula, Monserrato, Cagliari, Italy; <sup>c</sup>Department of Neuroscience, Reproductive Science and Odontostomatology, University of Naples Federico II, Naples, Italy; <sup>d</sup>Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy; <sup>e</sup>Department of Veterinary Medicine, University of Sassari, Sassari, Italy

- ? Нет данных о влиянии ГТ с непрямыми ИО
- ? Анализ cost-benefit
- ? Биологическая, клиническая, неонатальная безопасность
- ? Время, вид, доза ЛС в ЛФ

+

- Больше количество ооцитов за меньшее время
- Меньше времени для поиска эуплоидного эмбриона
- Меньшее влияние возраста на качество ооцита

-

- Отмена цикла
- Стоимость
- Доза ГТ в ЛФ больше
- Стимуляция в ЛФ дольше
- Нет возможности свежего ПЕ

АМГ 0,18

47л

ТРИГГЕР

Ибупрофен  
600

ТРИГГЕР

Ибупрофен  
600

КЦ 200мг  
Летрозол 5мг

ЧМГ 75МЕ

Андрогель 25 мг

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

5  
5  
5

13  
13  
10

22  
18  
11

16

21

# ЭКО в ЕЦ + стимуляция в лютеиновую фазу

- Накопление эмбрионов для ПГД
- Заморозка эмбрионов
- Банкинг ооцитов
- Онкопациенты



# Стимуляция в лютеиновую фазу цикла

- Накопление эмбрионов для ПГД, заморозка эмбрионов
- Неожиданный субоптимальный ответ на стимуляцию в ФФ в предыдущей программе
- Банкинг ооцитов
- ПЕ СМ
- Онкопациенты
- ДО



- Стимуляция дольше
- Доза ГТ больше
- Нет возможности свежего переноса

# Стимуляция с использованием рФСГ пролонгированного действия

Корифоллитропин-  
альфа



1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

рФСГ



ТРИГГЕР



12.....16 дмц

# Progestin Primed Ovarian Stimulation (PPOS)

## Flexible PPOS

**Микронизированный  
прогестерон**

со 2-3 дмц  
100-200мг/д  
per os

**Дидрогестерон**

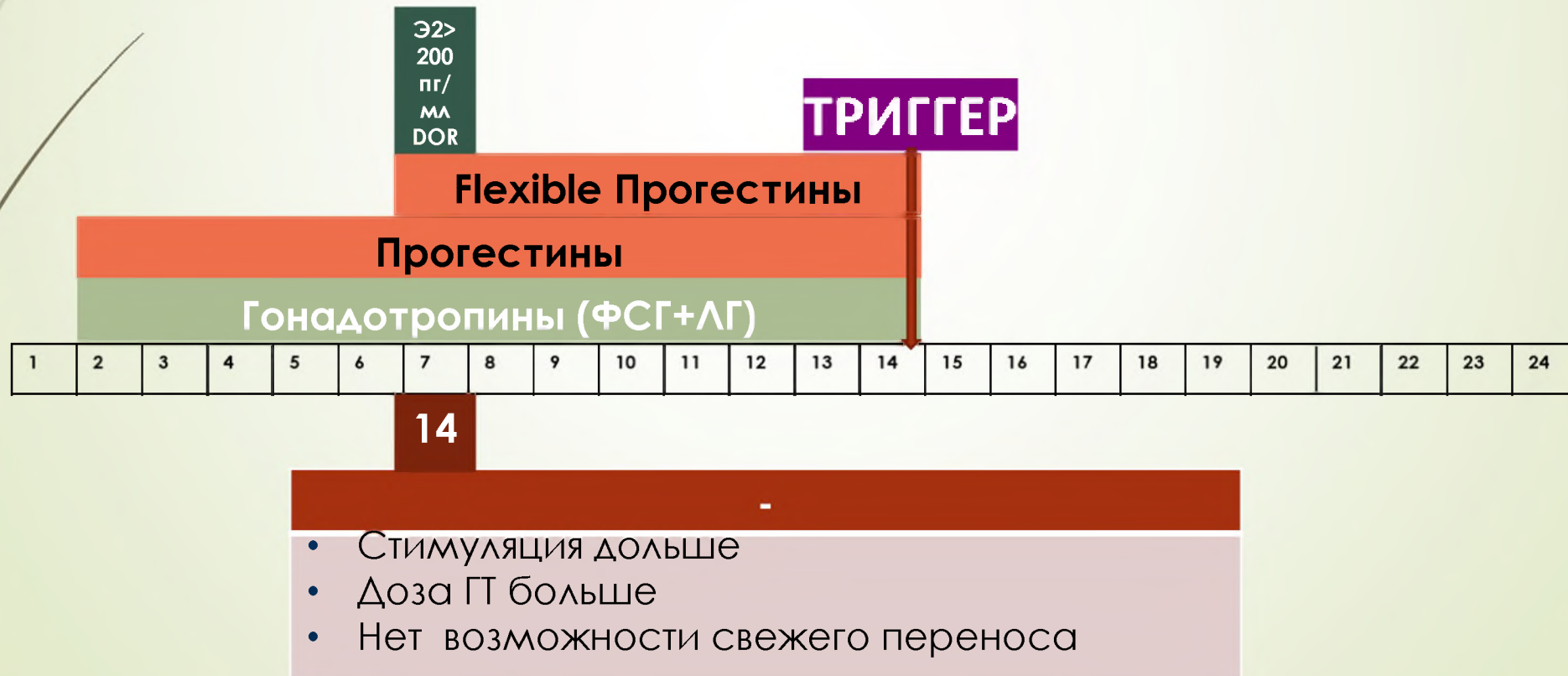
со 2-3 дмц  
20мг /д

**МПА**

со 2-3 дмц  
4-10мг/д

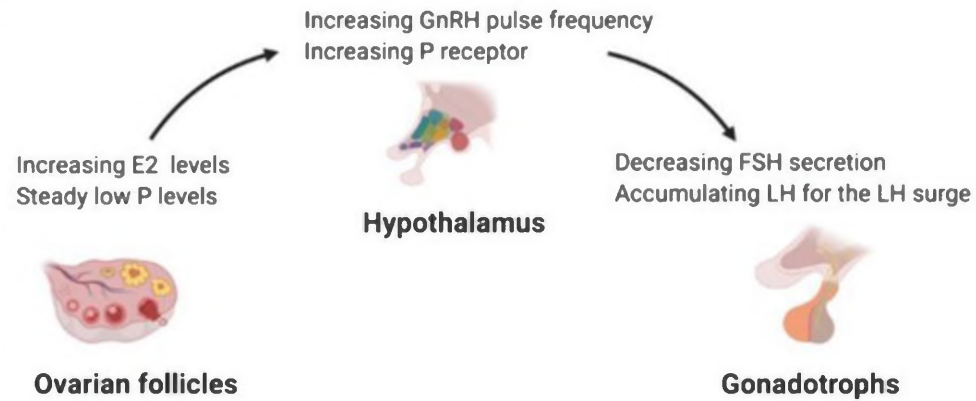
# Протокол с прогестинами

- ДО
- Заморозка эмбрионов, ПГС
- Банкинг ооцитов
- ПЕ СМ
- МФЯ, СПКЯ
- Спонтанная овуляция, лютеинизация в предыдущих циклах

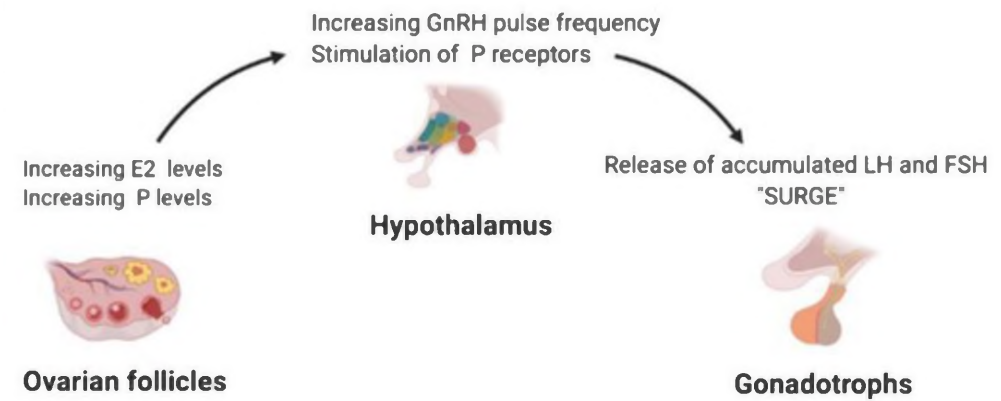


## HPO AXIS DURING NORMAL MENSTRUAL CYCLE

### EARLY AND MID-FOLLICULAR PHASE

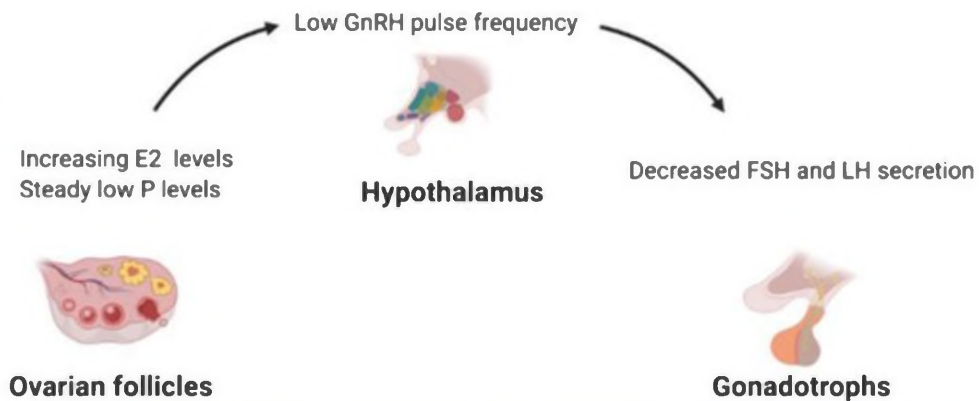


### LATE FOLLICULAR PHASE

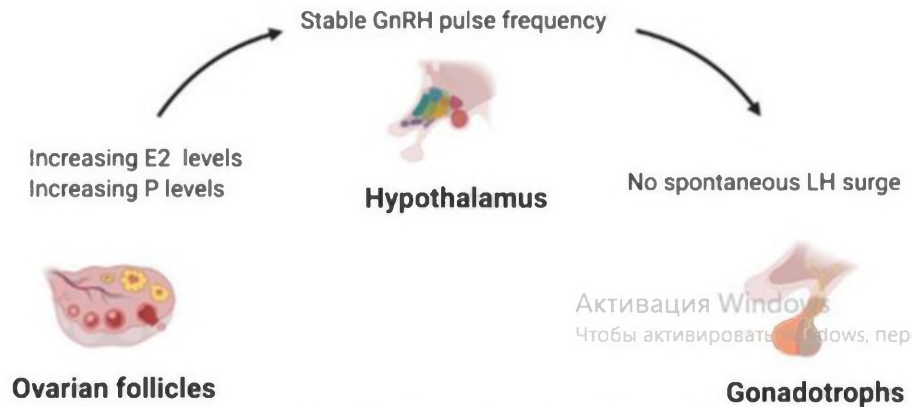


## HPO AXIS UNDER HIGH EXOGENOUS PROGESTERONE EFFECT

### EARLY AND MID-FOLLICULAR PHASE

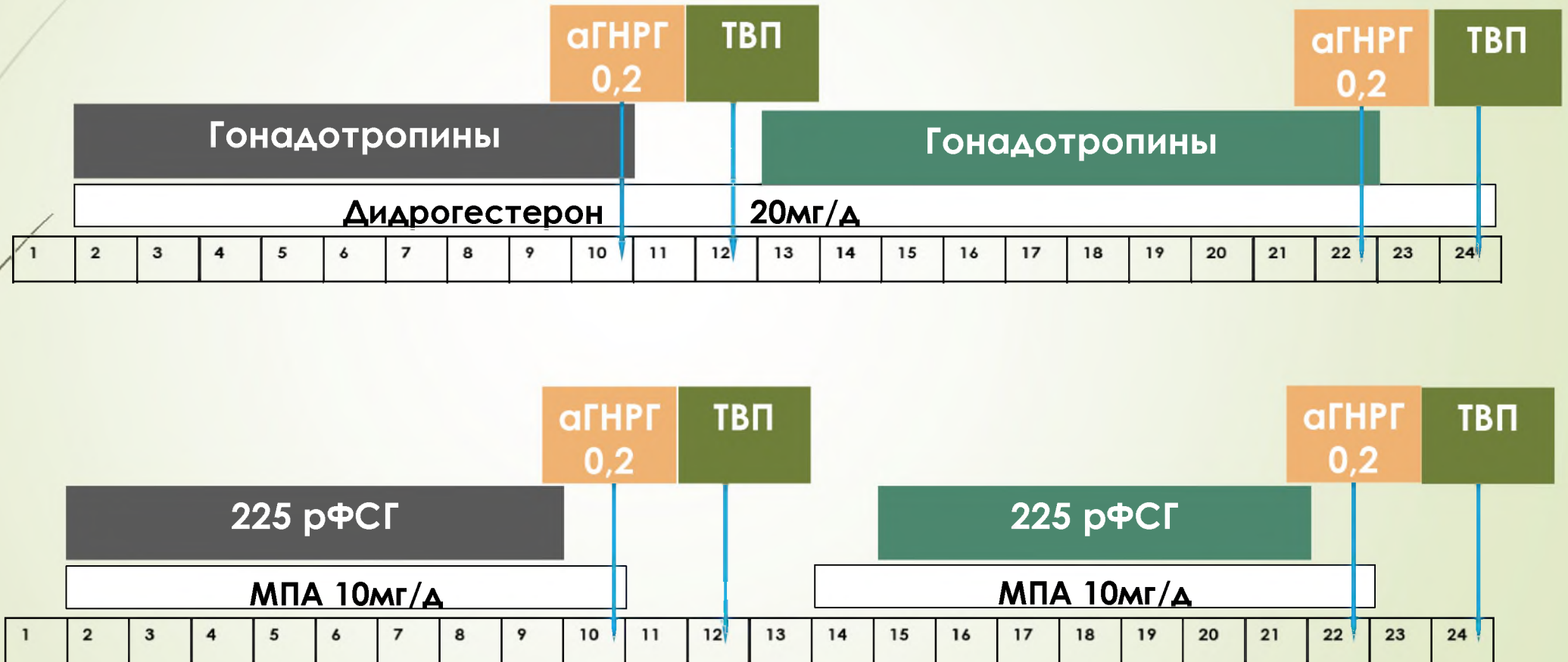


### LATE FOLLICULAR PHASE



# Progestin Primed Double Stimulation

(ESHRE 2022)









Research Article

## Effect of oral Utrogestan in comparison with Cetrotide on preventing luteinizing hormone surge in IVF cycles: A randomized controlled trial

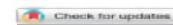
Alieh Ghasemzadeh M.D., Masumeh Dopour Faliz M.D., Laya Farzadi M.D., Nazli Navali M.D., Behzad Bahramzadeh M.D., Arash Fadavi M.D., Parvin Hakimi M.D., Sepideh Tehrani-ghadim M.D., Sedigheh Abdollahi fard M.D., Kobra Hamdi M.D.

- 50ц рФСГ 150-225 МЕ + утрожестан 100мг\*2рвд +ХГЧ 10000МЕ
- 50ц рФСГ 150-225 МЕ+ антГНРГ +ХГЧ 10000МЕ
- МII  $10,82 \pm 5,79$  vs  $6,96 \pm 4,22$
- Количество эмбрионов  $9,98$  vs  $6,78$
- ЧНБ  $15$  (30%) vs  $12$  (24%)
- Утрожестан является альтернативным лечением, которое может снизить частоту преждевременного выброса ЛГ и улучшить репродуктивный результат

> *Reprod Biol.* 2021 Mar;21(1):100470. doi: 10.1016/j.repbio.2020.100470. Epub 2020 Dec 14.

## New treatment strategy for endometriosis using progestin-primed ovarian stimulation with dienogest: A prospective cohort study, comparison of dienogest versus dydrogesterone

Nanako Iwami <sup>1</sup>, Miho Kawamata <sup>2</sup>, Naoko Ozawa <sup>2</sup>, Takahiro Yamamoto <sup>2</sup>, Eri Watanabe <sup>2</sup>, Masahito Mizuuchi <sup>2</sup>, Osamu Moriwaka <sup>2</sup>, Hirobumi Kamiya <sup>2</sup>



## Comparison of a novel flexible progestin primed ovarian stimulation protocol and the flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for assisted reproductive technology

2019

Sule Yildiz, M.D.,<sup>a</sup> Engin Turkogeldi, M.D.,<sup>a</sup> Berk Angun, M.D.,<sup>b</sup> Alper Eraslan, M.D.,<sup>b</sup> Bulent Urman, M.D.,<sup>c</sup> and Baris Ata, M.D., M.Sc.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Koç University Hospital, Istanbul, Turkey; <sup>b</sup> Dünya IVF Center, Kyrenia, Northern Cyprus Turkish Republic; and <sup>c</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Koç University School of Medicine, Istanbul, Turkey

P-278 Tuesday, October 15, 2019 6:30 AM

## EFFECTIVENESS AND OPTIMAL DOSE OF CHLOR-MADINONE ACETATE (CMA) AS PROGESTIN-PRIMED OVARIAN STIMULATION.

Airi Kobayashi, RN,<sup>a</sup> Emiko Funahashi, RN,<sup>a</sup> Chiharu Tanaka, RN,<sup>a</sup> Sachiko Nonaka, RN,<sup>a</sup> Atsuko Tanaka, RN,<sup>a</sup> Marina Kiuchi, RN,<sup>a</sup> Yumi Suzuki, Medical doctors clark,<sup>a</sup> Chiyuri Kumao, BS,<sup>a</sup> Mizuho Takahashi, BS,<sup>a</sup> Noriyuki Okuyama, M.Sc.,<sup>a</sup> Nobuya Aono,



## Medroxyprogesterone acetate is a useful alternative to a gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation: a randomized, controlled trial

Juan Giles, M.D., Ph.D.   • Pilar Alama, M.D., Ph.D. • Pilar Gamiz, Ph.D. • ...

Paloma Badia, M.D., Ph.D. • Antonio Pellicer, M.D., Ph.D. • Ernesto Bosch, M.D., Ph.D. • [Show all authors](#)

Published: April 01, 2021 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.02.036> •



ABSTRACT ONLY | VOLUME 114, ISSUE 3, SUPPLEMENT , E456, SEPTEMBER 01, 2020

## COMPARISON OF PROGESTIN-PRIMED OVARIAN STIMULATION AND GnRH ANTAGONIST PROTOCOL IN CLINICAL OUTCOME FOR PCOS PATIENTS

[Yujie Li](#)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.1318> •



Observational Study

Medicine®

OPEN

### Comparison of neonatal outcomes and live-birth defects after progestin-primed ovarian stimulation versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization

A large retrospective cohort study

2018

Ningling Wang, MD\*, Jiaying Lin, MD, Qianqian Zhu, PhD, Yong Fan, MD, Yun Wang, MD, Yonglun Fu, MD\*, Yanping Kuang, MD\*

- 161ц- ДО 10 мг МПА с начала КОС+ аГНРГ триггер
- 156ц- ДО- антГНРГ+аГНРГ триггер
- Кол-во полученных ооцитов сопоставимо: МПА  $21,4 \pm 11,7$  vs  $21,2 \pm 9,2$  антГНРГ.
- доза рФСГ, продолжительность КОС сопоставимы.
- Ни в одной из групп ранней овуляции не наблюдалось.
- **Нет статистически значимых различий МПА и антГНРГ** в ЧИ 68,1% vs 62%, ЧНБ 64,5% vs 57,8%, продолжающейся беременности 55,4% vs 48,5% , LBR 55,1% vs 48,5%.

- 260 пациентов с СПКЯ, ЭКО/ИКСИ с PPOS (n = 65), GnRH-ant (n = 195) 01.2016-07.2019гг.
- Не было различий PPOS vs GnRH-ant:
  - в кол-ве полученных ооцитов  $20,2 \pm 1,4$  vs  $20,7 \pm 0,6$
  - TQE  $7,5 \pm 0,8$  vs  $7,6 \pm 0,4$
  - ЧНБ 57,1% vs 60,7%
  - LBR 42,9% vs 46,4%
  - дозе ФСГ, продолжительности стимуляции, частоте СГЯ
- В анализе экономической эффективности **PPOS имел преимущество.**



Original Article

# A novel GnRH-antagonist protocol by switching to medroxyprogesterone when patients being at risk of ovarian hyperstimulation syndrome during ovarian stimulation



Ting-Chi Huang<sup>a</sup>, Yu-Hung Lin<sup>a,b,c,d</sup>, Song-Po Pan<sup>a</sup>, Yi-An Tu<sup>a</sup>,  
Chu-Chun Huang<sup>a</sup>, Mei-Jou Chen<sup>a,e</sup>, Jiann-Loung Hwang<sup>b,c,f</sup>,  
Shee-Uan Chen<sup>a,\*</sup>

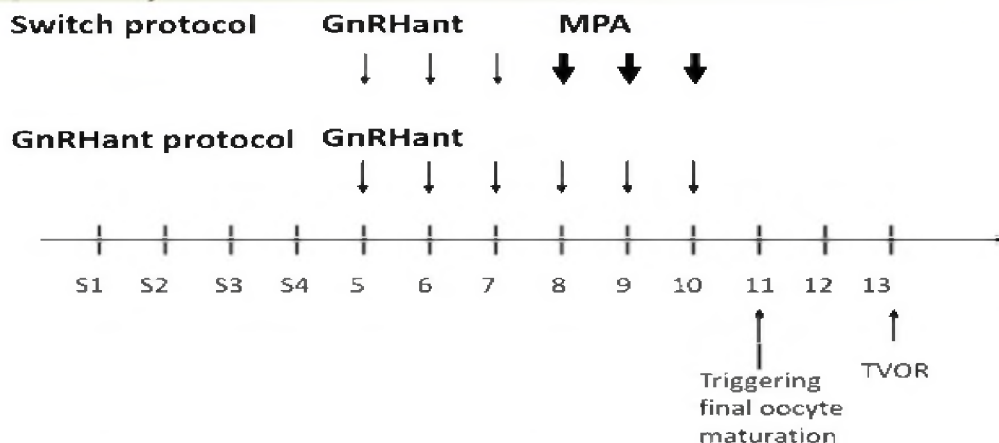


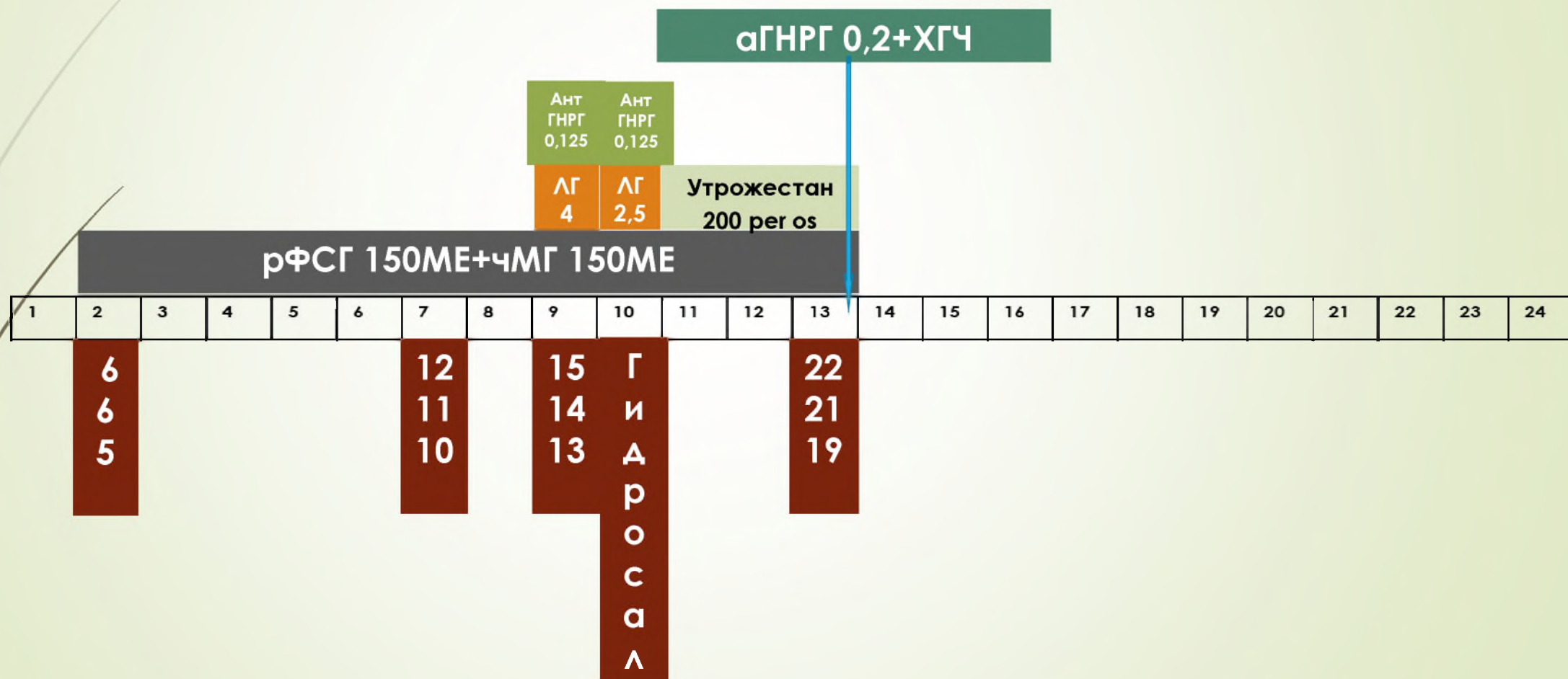
**Figure 1** Illustration of "switch protocol".

MPA = medroxyprogesterone acetate.

GnRHant = GnRH antagonist.

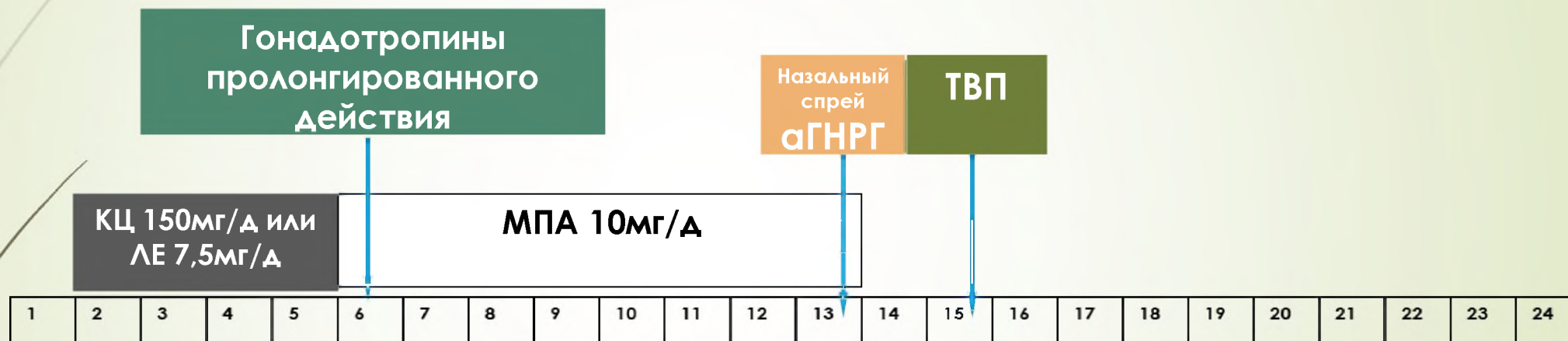
TVOR = Transvaginal oocyte retrieval.

- Нет отличий в продолжительности, дозе ГТ, уровне Э2, ЛГ в день триггера, кол-ве МII, частоте оплодотворения, кол-ве замороженных эмбрионов
- При преждевременном повышении прогестерона
- Freeze all



# One –Injection Protocol

(Venetis, Human Reprod, 2022)





# Непрямые индукторы

|                        | Селективные модуляторы Э-рец |                                  | Ингибиторы ароматазы           |
|------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
|                        | <b>КЦ</b>                    | <b>Тамоксифен</b><br>(off label) | <b>Летрозол</b><br>(off label) |
| Антиэстрогенный эффект | +                            | +/-                              | +/-                            |
| Доза                   | 50-250мг                     | 10-80мг                          | 2,5-7,5мг                      |
| Уровень Э2             | 250-400пг/мл                 | 250-400пг/мл                     | 75-150пг/мл                    |

Программы ВРТ по сохранению фертильности онкобольных, нестандартные, «мягкие» схемы стимуляции

# Модифицированные ЕЦ: НИО+НПВС+триггер

- П/показания к гормональной стимуляции
- Неудовлетворительный исход предыдущей классической КОС
- Низкий ОР
- Банкинг ооцитов и эмбрионов



+

- Минимальные материальные затраты
- Не используются гонадотропины
- Минимальное количество инъекций
- Онкопациенты
- Без наркоза
- В каждом цикле

-

- Отмена цикла:
  - отсутствие роста фолликула,
  - аномальный рост фолликула,
  - синдром пустого фолликула,
  - незрелая клетка
- Негибкость во временном промежутке
- Высокий риск преждевременной овуляции
- Отмена переноса
- Антиэстрогенный эффект
- Не применим при гипогонадотропном гипогонадизме

# Модифицированные ЕЦ: ГТ+НИО+НПВС+триггер

- Неудовлетворительный исход предыдущей классической КОС
- Низкий ОР
- Банкинг ооцитов и эмбрионов



+

- Без наркоза
- В каждом цикле
- Меньшие материальные затраты

-

- Отмена цикла:
  - отсутствие роста фолликула,
  - аномальный рост фолликула,
  - синдром пустого фолликула,
  - незрелая клетка
- Негибкость во временном промежутке
- Отмена переноса
- Антиэстрогенный эффект
- Высокий риск преждевременной овуляции

# Модифицированные ЕЦ: НИО+ антГНРГ+НПВС+триггер

- П/показания к гормональной стимуляции
- Неудовлетворительный исход предыдущей классической КОС
- Низкий ОР
- Банкинг ооцитов и эмбрионов



+

- Меньшие материальные затраты
- Не используются гонадотропины
- Минимальное количество инъекций
- Онкопациенты
- Без наркоза
- В каждом цикле
- Меньший риск преждевременной овуляции

-

- Отмена цикла:
  - отсутствие роста фолликула,
  - аномальный рост фолликула,
  - синдром пустого фолликула,
  - незрелая клетка
- Негибкость во временном промежутке
- Отмена переноса
- Антиэстрогенный эффект
- Не применим при гипогонадотропном гипогонадизме

# Модифицированные ЕЦ: НИО+ГТ+ антГНРГ+триггер

- Неудовлетворительный исход предыдущей классической КОС
- Низкий ОР
- Банкинг ооцитов и эмбрионов



+

- Без наркоза
- В каждом цикле
- Меньшие материальные затраты
- Меньший риск преждевременной овуляции

-

- Отмена цикла:
  - отсутствие роста фолликула,
  - аномальный рост фолликула,
  - синдром пустого фолликула,
  - незрелая клетка
- Негибкость во временном промежутке
- Отмена переноса
- Антиэстрогенный эффект

# Модифицированные ЕЦ: аГНРГ+НИО+ГТ+ триггер ХГЧ

- Неудовлетворительный исход предыдущей классической КОС
- Низкий ОР
- Банкинг ооцитов и эмбрионов



+

- Меньшие материальные затраты
- Лучший контроль пика ЛГ
- Гибкость протокола во временном промежутке
- Без наркоза
- В каждом цикле

-

- Отмена цикла:
  - отсутствие роста фолликула,
  - аномальный рост фолликула,
  - синдром пустого фолликула,
  - незрелая клетка
- Не применим при гипогонадотропном гипогонадизме
- Триггер только ХГЧ
- Антиэстрогенный эффект
- Отмена переноса

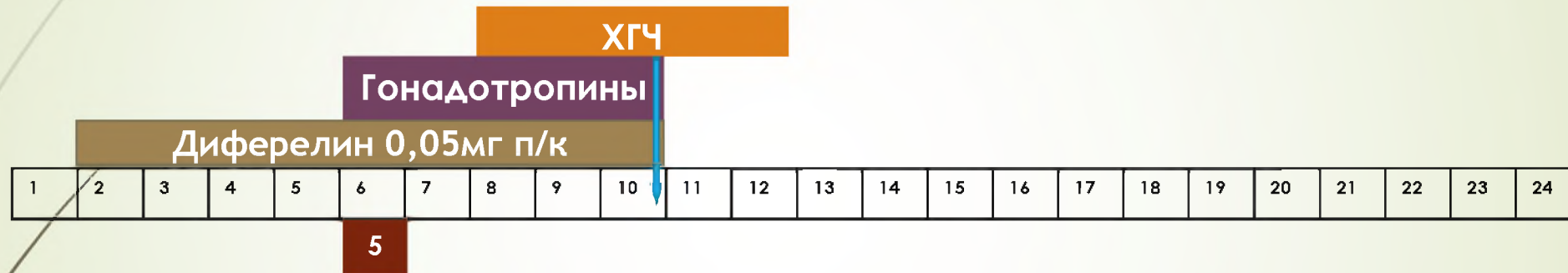
RESEARCH

Open Access

# A flexible short protocol in women with poor ovarian response over 40 years old



Xinyue Zhang<sup>†</sup>, Ting Feng<sup>†</sup>, Jihong Yang, Yingying Hao, Suying Li, Yan Zhang and Yun Qian<sup>\*</sup>



Flexible short protocol (FSP) – Гибкий короткий протокол  
ретроспективный анализ 488 циклов BPT (кор с аГНРГ, mild, FSP) 01.2015 г.- 06.2019

- FSP отсрочил время начала приема ГТ и уменьшил дозу ГТ
- FSP улучшил качество ооцитов и качество эмбрионов, улучшил потенциал имплантации по сравнению с mild
- FSP снижало частоту преждевременной овуляции

## A Novel Stimulation Protocol for Poor-Responder Patients: Combining the Stop GnRH-ag Protocol with Letrozole Priming and Multiple-Dose GnRH-ant: A Proof of Concept

Raoul Orvieto<sup>a, b</sup> Ravit Nahum<sup>a</sup> Adva Aizer<sup>a</sup> Jigal Haas<sup>a</sup>  
Michal Kirshenbaum<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Infertility and IVF Unit, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, affiliated to the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; <sup>b</sup>The Tarnesby-Tarnowski Chair for Family Planning and Fertility Regulation, at the Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel Aviv, Israel

### Стоп aГНРГ+ праминг ЛЕ+ ГТ+ антГНРГ

- Poseidon IV
- Неудовлетворительный исход предыдущей КОС
- Низкий ОР
- Банкинг ооцитов и эмбрионов





ABSTRACT ONLY | VOLUME 116, ISSUE 3, SUPPLEMENT , E264, SEPTEMBER 01, 2021

## CLINICAL APPLICATION OF LETROZOLE COMBINED WITH PROGESTIN-PRIMED OVARIAN STIMULATION PROTOCOL IN POOR OVARIAN RESPONDERS AT ADVANCED AGE

Xiaolan Li, M.D. • Yajie Chang, Master

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.707> •



454 PPOS+LE (2,5-5мг со 2-3дмц 5дн), 302 PPOS

E2 в день триггера 262,9 vs 768,95

Доза ГТ 1200ME vs 1650ME

ЛГ в день триггера 6,69 vs 4,88

Частота оплодотворения, TQE сопоставимы.

Однако, частота бластуляции в гр PPOS+LE ниже 40,53% vs 52,61%.

ABSTRACT ONLY | VOLUME 116, ISSUE 3, SUPPLEMENT, E241, SEPTEMBER 01, 2021

## LETROZOLE CO-TREATMENT IN OVARIAN STIMULATION WITH R-FSH DELAYS EMBRYO MORPHOKINETICS AND WORSENS CLINICAL OUTCOMES

Assumpto Iaconelli Jr., MD • Amanda Souza Setti, MSc • Daniela Paes de Almeida Ferreira Braga, PhD • ...  
Livia S. Vingris, BSc • Rodrigo R. Provenza, BSc • Edson Borges Jr., PhD • [Show all authors](#)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.649> •  Check for updates

Ретроспективное когортное исследование  
2592 эмбрионов 03.2019- 12.2020гг циклов  
ИКСИ

320 пац (2414 эмб)- рФСГ

38 пац (178 эмб)- рФСГ+ LE

Лечение рФСГ+ LE задерживает  
морфокинетику и бластуляцию эмбрионов  
ЧНБ 34,15% vs 12,50%

# ЭКО в ЕЦ

- П/показания к гормональной стимуляции
- Отсутствие роста более 1 фолликула в предыдущих программах
- Низкий ОР



| +                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>Низкая стоимость</li><li>Без наркоза</li><li>Без ГТ и не прямых ИО, триггера</li><li>В каждом цикле</li><li>Нет риска СГЯ</li><li>Минимальный риск многоплодной беременности</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Отсутствие или аномальный рост фолликула</li><li>Незрелый ооцит</li><li>«Пустой фолликул»</li><li>Преждевременная овуляция, лютеинизация</li><li><b>Высокий риск отмены от 15 до 71%</b></li><li>Негибкость во временном промежутке</li></ul> |

## Changing stimulation protocol on repeat conventional ovarian stimulation cycles does not lead to improved laboratory outcomes

Kaitlyn Wald, M.D. • Eduardo Hariton, M.D., M.B.A.   • Jerrine R. Morris, M.D., M.P.H. • ...

Marcelle I. Cedars, M.D. • Charles E. McCulloch, Ph.D. • Mitchell Rosen, M.D. • [Show all authors](#)

Published: May 24, 2021 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.030> •



- 4458 пациентка, завершившая 2 и более цикла КОС при ЭКО/ИКСИ в течение 1 года.
- При второй стимуляции 49% повторили тот же протокол, 51% - другой
- Оценивали кол-во полученных ооцитов, частоту оплодотворения, частоту бластуляции, кол-во эмбрионов и частоту анеуплоидии.
- При повторении протокола стимуляции наблюдалось небольшое, но значительное улучшение результатов.



## The ovulation trigger–OPU time interval of different ovarian protocols in ART: a retrospective study

Xi Shen<sup>1</sup> · Hui Long<sup>1</sup> · Wenya Guo<sup>1</sup> · Yating Xie<sup>1</sup> · Hongyuan Gao<sup>1</sup> · Jie Zhang<sup>1</sup> · Yun Wang<sup>1</sup> · Qifeng Lyu<sup>1</sup> · Yanping Kuang<sup>1</sup> · Li Wang<sup>1</sup> 

Received: 12 November 2019 / Accepted: 25 April 2020 / Published online: 3 June 2020  
© The Author(s) 2020

- Ретроспективный анализ: время м/у триггером и ТВП для получение 80% и > МП
- Дл с аГНРГ+ ЧМГ 150-225МЕ+ ХГЧ5000МЕ, ТВП ч/з 35-39,7ч,
- Кор с аГНРГ+ЧМГ 150-225МЕ+ХГЧ5000МЕ, ТВП ч/з 36-37,7ч
- АнтГНРГ+ЧМГ 150-225МЕ + аГНРГ и/или ХГЧ5000МЕ, ТВП ч/з 34,5-36,3ч
- Летрозол+КЦ+ЧМГ 75-150МЕ+ аГНРГ и/или ХГЧ5000МЕ, ТВП ч/з 34-35,5ч

## Высокий ОР

- антГНРГ
- PPOS
- В ЛФ?

## Средний ОР

- антГНРГ
- Длинный с аГНРГ
- Короткий с аГНРГ
- Последовательный протокол
- Протокол с отложенным стратом
- Дуостим
- PPOS
- В ЛФ

## Низкий ОР

- С антГНРГ
- Короткий с аГНРГ
- Длинный с мини дозами аГНРГ
- Последовательный протокол
- Протокол с отложенным стратом
- Пролонгированный протокол +андрогель
- Дуостим
- PPOS
- В ЛФ
- ЕЦ
- МЕЦ с ИО



СПАСИБО  
ЗА ВНИМАНИЕ!