

Какой выбор правильный: агонисты или блокаторы гонадотропин-рилизинг-гормона для стимуляции яичников при искусственном оплодотворении? (Обзор литературы)

Ю.П. Вдовиченко¹, М.Г. Романюк²

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

²Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

Использование блокаторов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) для стимуляции яичников вызвало появление большого количества мета-анализов, в которых сравнивают применение блокаторов ГнРГ с протоколами применения агонистов ГнРГ. Эти мета-анализы показали противоречивые результаты в отношении показателей беременностей, с тенденцией в пользу лучших показателей у агонистов ГнРГ. Недавно в Кохрановском обзоре были решены эти противоречия, что продемонстрировано отсутствием статистически достоверных различий в показателях живорожденных или беременностей в процессе, при сравнении протоколов, которые включают агонисты или блокаторы ГнРГ. В настоящей статье ставится под сомнение эквивалентность этих двух протоколов, которая была описана в последнем мета-анализе. В ней приведены аргументы в пользу того, что агонисты ГнРГ имеют значительное преимущество по сравнению с блокаторами.

Ключевые слова: агонисты ГнРГ, блокаторы ГнРГ, результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), беременность.

Стимуляция яичников является важным фактором для успешного ЭКО-внедрения эмбриона. Два основных протокола для стимуляции овуляции включают терапию агонистами и антагонистами ГнРГ, преимущественно с целью предотвращения преждевременного роста лютеинизирующего гормона (ЛГ). В последнее время в литературе появилось большое количество публикаций, подтверждающих преимущество использования блокаторов ГнРГ над агонистами, включая отсутствие гипоэстрогении, более короткую длительность терапии, меньшую потребность в гонадотропинах и снижение частоты риска развития синдрома острой яичниковой гиперстимуляции [2, 28]. Однако поскольку из-за приведенных выше преимуществ возросло использование протоколов с блокаторами ГнРГ для стимуляции яичников, информация о самом важном результате искусственного оплодотворения, частоте успешных беременностей все еще остается неизвестной без каких-либо серьезных доказательств.

Большое количество мета-анализов, в которых сравнивают длительные протоколы с использованием агонистов ГнРГ и блокаторов ГнРГ, содержат спорные результаты в отношении частоты беременностей [2, 3, 24, 28]. Однако последние данные, противоречащие более ранним [2–4], продемонстрировали отсутствие статистически достоверной разницы в показателях частоты живорожденных или продолжающихся беременностей при сравнении протоколов агонистов и антагонистов ГнРГ.

Последний Кохрановский обзор [4] был основан на лучших достоверных данных и сравнивал блокаторы ГнРГ с длительным протоколом терапии агонистами для женщин, кото-

рым проводили стимуляцию яичников для ЭКО или ИКСИ. В нем была возобновлена дискуссия на тему использования антагонистов ГнРГ в лечении бесплодия [15, 20]. Однако данная статья свидетельствует о том, что эквивалентность этих двух протоколов не такая четкая, как кажется.

Противоречивые результаты первых серий мета-анализов, а также более частое применение для стимуляции яичников агонистов ГнРГ [9, 17] являются почвой для продолжения дискуссий в медицинском обществе. В нескольких публикациях сообщалось о редком применении блокаторов ГнРГ и приводилось мнение об использовании этих препаратов только как второй линии терапии при яичниковой стимуляции [15, 20], а также о проведении исследований по факторам, отвечающим за низкую клиническую приемлемость препаратов. В то время, как некоторые исследования связывали более низкую частоту успешных беременностей на фоне антагонистов ГнРГ с «малым опытом центров», другие объясняли меньшее количество положительных результатов тем, что блокаторы ГнРГ а priori используют у пациенток с неблагоприятным прогнозом, как, например, повторяющиеся неудачи, возрастные пациентки и др. Тем не менее, в соответствии с последним мета-анализом, с учетом всех приведенных выше данных, протоколы с агонистами и антагонистами ГнРГ являются эквивалентными [4]. В данной статье установлено, что этот последний мета-анализ не содержал адекватного обсуждения изложенных выше фактов и продемонстрировал, что **агонисты ГнРГ все же имеют преимущество над протоколами с блокаторами**. Высказываются также сомнения по поводу того, что «опыт врачей и центров» и «использование препаратов у пациенток с различными прогнозами» могут влиять на эффективность агонистов ГнРГ. Таким образом, учитывая все приведенные факты, протокол с использованием агонистов ГнРГ имеет реальное преимущество над протоколом с блокаторами ГнРГ.

Пациентки с благоприятным прогнозом

Во время изучения результатов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у молодых пациенток (меньше 35 лет), которые проходили одну из первых трех попыток ЭКО (таким образом, исключая циклы/пациенток с неблагоприятным прогнозом) [34], достоверно более высокий клинический уровень беременностей наблюдался у тех, которые получали в середине лютеиновой фазы пролонгированно агонисты ГнРГ (41,2%), чем у тех, которые получали мультидозы блокаторов ГнРГ (25,3%). Это было правдой, несмотря на сравнительно одинаковое количество полученных ооцитов в двух группах и объективно большую длительность терапии, большее количество использованных ампул гонадотропина и более

Таблица 1

Сравнение агонистов и антагонистов ГнРГ: живорожденные младенцы (случаи) на одну женщину с рандомизацией после исключения исследований с прогнозом неблагоприятного исхода

Исследование	Блокаторы ГнРГ		Агонисты ГнРГ	
	Случаи	Женщины	Случаи	Женщины
<i>Albano и соавторы (2000)</i>	34	198	19	95
<i>Barmat и соавторы (2005)</i>	13	40	17	40
<i>Kim и соавторы (2009)</i>	13	54	8	28
<i>Kurzawa и соавторы (2008)</i>	14	37	18	37
<i>Ye и соавторы (2009)</i>	35	109	39	111
Всего	109	438	101	311
Показатель живорожденности (%) ^a	24,9		32,5	

Примечания: исследования с неблагоприятным прогнозом включали те, в которых использовали минимальную стимуляцию и те, в которых была предоставлена помощь низкого качества (низкий показатель: 0–20% успешных беременностей) ^ap<0,025.

Таблица 2

Сравнение агонистов и антагонистов ГнРГ: успешные беременности (случаи) на одну женщину с рандомизацией после исключения исследований с прогнозом неблагоприятного исхода

Исследование	Блокаторы ГнРГ		Агонисты ГнРГ	
	Случаи	Женщины	Случаи	Женщины
<i>Albano и соавторы (2000)</i>	34	198	19	95
<i>Badrawi и соавторы (2005)</i>	11	50	13	50
<i>Bahcecı и соавторы (2005)</i>	32	73	36	75
<i>Barmat и соавторы (2005)</i>	13	40	17	40
<i>Depalo и соавторы (2009)</i>	16	67	21	69
<i>Engtmann и соавторы (2008)</i>	16	34	19	32
<i>European and Middle East Orgalutran Study Group (2001)</i>	70	236	37	119
<i>European Orgalutran Study Group (2000)</i>	94	486	61	244
<i>Firouzabadi и соавторы (2010)</i>	34	118	27	117
<i>Fluker et al. (2001)</i>	61	205	36	108
<i>Huime и соавторы (2006)</i>	17	91	20	91
<i>Kim и соавторы (2004)</i>	7	21	7	20
<i>Kurzawa и соавторы (2008)</i>	20	37	21	37
<i>Lainas и соавторы (2007)</i>	12	26	25	52
<i>Lainas и соавторы (2010)</i>	47	110	50	110
<i>Moshin и соавторы (2007)</i>	8	25	8	24
<i>Rombauts e и соавторы (2006)</i>	41	234	26	117
<i>Tazegiil и соавторы (2008)</i>	8	48	10	48
<i>Tehraninejad и соавторы (2010)</i>	16	45	13	47
Всего	557	2144	466	1495
Показатель успешных беременностей (%) ^a	26,0		31,2	

Примечания: исследования с неблагоприятным прогнозом включали те, в которых использовали минимальную стимуляцию и те, в которых была предоставлена помощь низкого качества (низкий показатель: 0–20% успешных беременностей) ^ap<0,001.

высокие пиковые концентрации эстрадиола в группе агонистов.

Пациентки с неблагоприятным прогнозом

После обследования пациенток с повторными неудачными ЭКО [35] установлено преимущество протоколов лечения агонистами ГнРГ, что выразилось в более высоком показателе клинических беременностей по сравнению с использованием протоколов блокаторов ГнРГ (20,8% по сравнению с 14,5%, p<0,02).

Эндометриальная восприимчивость

Более того, выбор аналогов ГнРГ может влиять на эндометриальную восприимчивость. При анализе 712 цик-

лов ЭКО у пациенток, перенесших стимуляцию яичников агонистами, либо антагонистами ГнРГ, которым был пересажен хотя бы один эмбрион хорошего качества [34], в группе агонистов была продемонстрирована бóльшая толщина эндометрия и более высокий уровень беременностей (скорее всего, из-за лучшей восприимчивости эндометрия), по сравнению с группой блокаторов ГнРГ.

«Неопытность» центров

Относительно «неопытности» центров, была изучена 9-летняя практика центров исследования в лечении пациенток с благоприятным прогнозом и использованием антагонистов ГнРГ для стимуляции яичников [36]. В течение всего периода исследования пациентки получали

достоверно меньшее количество ампул гонадотропина, имели достоверно более низкую пиковую концентрацию эстрадиола в день применения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), а также получалось меньшее количество ооцитов; тем не менее, улучшения частоты беременностей не наблюдалось [36]. Другими словами, несмотря на получение большого опыта в использовании блокаторов ГнРГ для протоколов стимуляции яичников, уровни беременностей оставались стабильными. Что более важно, в течение одного и того же периода исследования частота беременностей была более высокой у пациенток с благоприятным прогнозом а priori, у которых использовали агонисты ГнРГ, по сравнению с блокаторами ГнРГ.

Опыт врачей

Пытаясь выяснить влияние «опыта врачей» на результаты ЭКО у пациенток, получающих яичниковую стимуляцию при помощи антагонистов ГнРГ, было установлено, что для пациенток в протоколах с блокаторами ГнРГ, а не с применением пролонгированных агонистов ГнРГ, очень важным для успешности ЭКО является четкий день введения ХГЧ [32]. Для достижения самых высоких показателей беременностей у пациенток, получающих блокаторы ГнРГ, триггер должен быть в том случае, когда отношение концентрации эстрадиола к количеству фолликулов размером >14 мм в день инъекции ХГЧ – меньше чем 100 пг/мл/фолликул [34].

Непрямые доказательства преимуществ долгосрочного применения агонистов ГнРГ

Внимательный обзор литературы может обеспечить нас большим количеством данных в пользу относительного преимущества протоколов с длительным применением агонистов ГнРГ над блокаторами ГнРГ. К примеру, когда исследовательская группа Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) [8] изучала влияние повышенного сыровоточного прогестерона во время циклов ЭКО/ИКСИ на показатели беременностей, они просмотрели файлы всех пациенток, которые получали лечение в IVI в период с января 2003 г. до декабря 2007 г., и у которых определялся сыровоточный прогестерон в день приема ХГЧ. Анализируя 4032 доступных цикла ЭКО/ИКСИ эмбриотрансферов, они смогли продемонстрировать, что повышенные концентрации циркулирующего прогестерона в конце стимуляции яичников связаны с меньшим показателем беременностей, независимо от того, какие аналоги ГнРГ были использованы [8]. Однако стратификация результатов с учетом использованного аналога ГнРГ показала, что в каждой категории уровни беременностей на фоне агонистов ГнРГ были достоверно выше. У пациенток с концентрациями прогестерона в день применения ХГЧ ?1,5 нг/мл показатель продолжающихся беременностей среди пациенток, получающих долгосрочно агонисты ГнРГ (n=1177), был достоверно выше, чем у тех, которые получали блокаторы ГнРГ (n=2855; 38,4% по сравнению с 28,1%; p<0,0001, соответственно). Та же тенденция наблюдалась среди тех женщин, у которых концентрация прогестерона в день приема ХГЧ была >1,5 нг/мл.

В последнее время многие программы ЭКО используют трансфер только одного эмбриона у молодых женщин с хорошим прогнозом для снижения частоты рождения двойнят и тройнят. При поиске рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с хорошим дизайном, которые сравнивали бы селективный трансфер одного эмбриона с пересадкой двух и более, было найдено

другое не прямое доказательство, что протоколы с агонистами ГнРГ лучше. Фактически, в последнем систематическом обзоре и мета-анализе всех РКИ, в которых был поднят вышеуказанный вопрос, все выбранные протоколы использовали именно агонисты ГнРГ [19].

Кохрановский обзор литературы

В последнем сравнительном Кохрановском обзоре литературы, дополнив предыдущие мета-анализы [2, 3], Al-Inany и соавторы (2011) получили противоречивые данные [4]. Из 45 РКИ (n=7511), в которых сравнивали антагонисты и длительные протоколы агонистов, не установлено достоверных различий в отношении живорожденных (девять РКИ; коэффициент несогласия 0,86, 95% ДИ 0,69–1,08) или продолжающихся беременностей (28 РКИ; коэффициент несогласия 0,88, 95% ДИ 0,77–1,00).

Тем не менее, более глубокий анализ включенных в обзор исследований выявил, что некоторые исследования, использующие длительные курсы агонистов ГнРГ имели неприемлемые показатели беременностей, такие, как ноль [29]. Более того, исследования, использующие подход с минимальной стимуляцией (стратегия, которая не отображает все преимущества длительных курсов ГнРГ), также были включены. Только то, что исследование является рандомизированным и контролируемым, не оправдывает включения его в обзор. Также, исследования, включающие пациенток с изначально плохим прогнозом или тех, которым было проведено неэффективное лечение (низкий показатель: 0–20% продолжающихся беременностей), должны исключаться.

Учитывая изложенные выше наблюдения и слабые места последнего мета-анализа, в обзоре литературы были повторно проанализированы данные после исключения исследований, в которых использовали подход с минимальной стимуляцией и те, в которых был неприемлемый показатель беременностей (< 20%), который отображает либо выбор пациенток с неблагоприятным прогнозом, либо обозначает небольшой опыт центров работы с долгосрочными протоколами агонистов ГнРГ.

Результаты количества живорожденных и успешных беременностей показаны в табл. 1 и 2 [1, 5–7, 10, 12–14, 16, 18, 21–23, 25–27, 30, 37–39] соответственно. Данные табл. 1, 2 содержат все исследования, которые относятся к этой проблеме, отобранные Al-Inany и соавторами (2011) после проведенных исключений, описанных выше. Повторный анализ выявил достоверно более высокие показатели живорожденных и продолжающихся беременностей у пациенток, получающих длительные курсы агонистов ГнРГ, по сравнению с антагонистами (32,5% по сравнению с 24,9%, p<0,025; и 31,2% по сравнению с 26,0%, p<0,001, соответственно).

В заключение необходимо отметить, что данные, представленные в последнем мета-анализе не следует считать доказательством равноценности между протоколами с агонистами и антагонистами, что доказано в последнем исследовании по использованию агонистов ГнРГ (www.IVF-worldwide.com). Это исследование включало данные из 723 центров по всему миру и продемонстрировало, что из около 151 000 циклов в год 134 494 (89,1%) использовали агонисты ГнРГ и только 18 144 (12%) сообщали об использовании блокаторов ГнРГ. Таким образом, требуется соответствующее, правильно разработанное РКИ [11]. На сегодняшний день преимущественно используют протокол с агонистами по сравнению с блокаторами ГнРГ.

**Який вибір вірний: агоністи або блокатори гонадотропін-релізінг-гормону для стимуляції яєчників при штучному заплідненні? (Огляд літератури)
М.Г. Романюк, Ю.П. Вдовиченко**

Використання блокаторів гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ) для стимуляції яєчників зумовило появу великої кількості мета-аналізів, в яких порівнюють застосування блокаторів ГнРГ із протоколами застосування агоністів ГнРГ. Ці мета-аналізи показали суперечливі результати щодо показників вагітностей, з тенденцією на користь кращих показників у агоністів ГнРГ. Нещодавно в Кохранівському огляді були вирішені ці протиріччя, що продемонстровано відсутністю статистично достовірних відмінностей у показниках живонароджених або вагітностей у процесі, при порівнянні протоколів, які включають агоністи або блокатори ГнРГ. У цій статті піддається сумніву еквівалентність цих двох протоколів, яка була описана в останньому мета-аналізі. У ній наведено аргументи на користь того, що агоністи ГнРГ мають значну перевагу в порівнянні з блокаторами.

Ключові слова: агоністи ГнРГ, блокатори ГнРГ, результати екстракорпорального запліднення (ЕКО), вагітність.

**What choice is right: GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian Stimulation before IVF/ICSI? (Literature review)
M.G. Romaniuk, Yu.P. Vdovychenko**

Use of gonadotropin-releasing hormone(GnRH) blockers for ovarian stimulation caused the appearance of a large number of meta-analyses that compared blockers GnRH protocols use with GnRH agonists. These meta-analyses have shown conflicting results regarding pregnancy rates, with a trend in favor of the best indicators in GnRH agonists. Recently Cochrane review resolved these contradictions and demonstrated the lack of statistically significant differences in terms of live births or ongoing pregnancies, when compared protocols that include GnRH agonists or blockers. In this article the equivalence of these two protocols, which has been described in recent meta-analysis, is questioned. The arguments that the GnRH agonists have a significant advantage over blockers are presented.

Key words: GnRH agonist, GnRH antagonist, IVF outcome, pregnancy.

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – Национальная медицинская академия последишломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Романюк Максим Григорьевич – Украинский институт сексологи и андрологии, 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а. E-mail: maxxhole@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Albano C, Felberbaum R, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserlin. *Hum. Reprod.* 2000;51:526–531.
- Al-Inany H, Aboolghar M. GnRH antagonist for assisted conception. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 4:CD001750.
- Al-Inany H, Abou-Setta AM, Aboolghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;3:CD001750.
- Al-Inany HG, Youssef MAFM, Aboolghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg MD, Smit JG, et al. Gonadotrophin releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;5:CD001750.
- Badrawi A, Al-Inany H, Hussein M, Zaki S, Ramzy AM. Agonist versus antagonist in ICSI cycles: a randomized trial and cost effectiveness analysis. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2005;10:49–54.
- Bahceci M, Ulug U, Ben-Shlomo I, Erden HF, Akman MA. Use of a GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation for assisted conception in women with polycystic ovary disease: a randomized, prospective, pilot study. *J. Reprod. Med.* 2005;50:84–90.
- Barmat LI, Chantilis SJ, Hurst BS, Dickey RP. A randomized prospective trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) versus GnRH-agonist/rFSH in women pretreated with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2005;83:321–330.
- Bosch E, Labarta E, Crespo J, Symon C, Remohr J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum. Reprod.* 2010;25:2092–2100.
- Deutsches IVF Register, 2003. Annual Report from the German IVF Registry. <<http://www.deutsches-ivf-register.de>>.
- Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, Bassi E, Totaro I, Vacca M, et al. Follicular growth and oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for in vitro fertilisation and embryo transfer. *Gynecol. Endocrinol.* 2009;25:328–334.
- Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser BC ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum. Reprod.* 2009;24:3063–3072.
- Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen D, Nulsen J, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil. Steril.* 2008;89:4–91.
- European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum. Reprod.* 2001;16:644–651.
- European Orgalutran Study Group/Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Hum. Reprod.* 2000;15:1490–1498.
- Fauser BC, Devroey P. Why is the clinical acceptance of gonadotropin-releasing hormone antagonist cotreatment during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization so slow?. *Fertil. Steril.* 2005;83:1607–1611.
- Firozabadi RD, Ahmadi S, Oskouian H, Davar R. Comparing GnRH agonist long protocol and gnRH antagonist protocol in outcome the first cycle of ART. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010;281:81–85.
- FIVNAT, 2002. Annual Report from the French IVF Registry. Bilan Proviso IRE. <<http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr>>.
- Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, et al. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil. Steril.* 2001;75:38–45.
- Gelbaya TA, Tsoumpou I, Nardo LG. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2010;94:936–945.
- Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German National IVF Registry. *Hum. Reprod.* 2005;20:2373–2375.
- Huirne JA, van Loenen AC, Donnez J, Pirard C, Homburg R, Schats R, et al. Effect of an oral contraceptive pill on follicular development in IVF/ICSI patients receiving a GnRH antagonist: a randomized study. *Reprod. Biomed. Online.* 2006;13:235–245.
- Kim CH, Lee YJ, Hong SH, Nah HY, Kim SH, Chae HD, et al. Efficacy of a GnRH antagonist during early and late controlled ovarian hyperstimulation period in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF-ET. *Hum. Reprod.* 2004;19:i104–i105.
- Kim CH, Jeon GH, Cheon YP, Jeon I, Kim SH, Chae HD, et al. Comparison of GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pill pretreatment and GnRH agonist low-dose long protocol in low responders undergoing IVF/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.* 2009;92:1758–1760.
- Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2006;12:651–671.

25. Kurzawa R, Ciepiela P, Baczkowski T, Safranow K, Brelik P. Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for in vitro fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2008;25:365–374.
26. Lainas TG, Petsas GK, Zorovilis IZ, Liadis GS, Lainas GT, Gazlaris HE, et al. Initiation of GnRH antagonist on day 1 of stimulation as compared to the long agonist protocol in PCOS patients: a randomized controlled trial: effect on hormonal levels and follicular development. *Hum. Reprod.* 2007;22:1540–1546.
27. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum. Reprod.* 2010;25:683–689.
28. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. *Meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet.* 2001;265:175–182.
29. Marci R, Caserta D, Dolo V, Tatone C, Pavan A, Moscarini M. GnRH antagonist in IVF poor-responder patients: results of a randomized trial. *Reprod. Biomed. Online.* 2005; 11:189–193.
30. Moshin V, Croitor M, Hotineanu A. GnRH antagonist versus long GnRH agonists protocol in PCOS patients undergoing IVF treatment. Abstracts of the 23rd Annual Meeting of the ESHRE, Lyon, France. *Hum. Reprod.* 2007;22(Suppl. 1):i121.
31. Orvieto R, Rabinson J, Meltcer S, Homburg R, Anteby E, Zohav E. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: is the emperor naked?. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2006; 33:197–199.
32. Orvieto R, Zohav E, Scharf S, Rabinson J, Meltcer S, Anteby E, et al. The influence of E2/follicle and E2/oocyte ratios on the outcome of controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Gynecol. Endocrinol.* 2007; 23:72–75.
33. Orvieto R, Meltcer S, Rabinson J, Zohav E, Anteby EY, Nahum R. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the role of endometrial receptivity?. *Fertil. Steril.* 2008;90:1294–1296.
34. Orvieto R, Rabinson J, Meltcer S, Gemer O, Anteby EY, Zohav E. Does physicians' experience influence IVF success in patients undergoing controlled ovarian stimulation with GnRH-antagonists?. *Fertil. Steril.* 2008;89: 736–737.
35. Orvieto R, Homburg R, Meltcer S, Rabinson J, Anteby EY, Scharf S. GnRH agonist versus GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation: their role in patients with an unfavorable prognosis – a priori. *Fertil. Steril.* 2009; 91:1378–1380.
36. Orvieto R, Zohav E, Liberty G, Morgante G, Nahum R, Rabinson J, et al. Does centre's experience influence IVF success in patients undergoing controlled ovarian stimulation with GnRH-antagonists?. *Open Wom. Health J.* 2010;4:69–71.
37. Rombauts L, Healy D, Norman RJ. A comparative randomized trial to assess the impact of oral contraceptive pretreatment on follicular growth and hormone profiles in GnRH antagonist-treated patients. *Hum. Reprod.* 2006;21: 95–103.
38. Tehraninejad ES, Nasiri R, Rashidi B, Haghollahi F, Ataie M. Comparison of GnRH antagonist with long GnRH agonist protocol after OCP pretreatment in PCOs patients. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 282: 319–325.
39. Tazegyl A, Gurkemli H, Ozdemir S, Aktan TM. Comparison of multiple dose GnRH antagonist and minidose long agonist protocols in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008;278:467–472.
40. Ye H, Huang G, Zeng P, Pei L. IVF/ICSI outcomes between cycles with luteal estradiol (E2) pre-treatment before GnRH antagonist protocol and standard long GnRH agonist protocol: a prospective and randomized study. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2009;2: 105–111.

Статья поступила в редакцию 11.04.2014