



<sup>1</sup>S. Gladun, <sup>1</sup>Ludmila Stavinscaia, <sup>2</sup>Elena Gladun  
**SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE. RECOMANDĂRILE CONSENSULUI DIAGNOSTIC  
INTERNATIONAL DIN ROTTERDAM ȘI DE RESTABILIRE A FERTILITĂȚII DIN SALONIC**

<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF

(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med., conf. univ. Ștefan Gațcan)

## SUMMARY

### POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. THE RECOMMENDATIONS OF INTERNATIONAL DIAGNOSTIC CONSENSUS IN ROTTERDAM AND OF THE FERTILITY REHABILITATION IN THESSALONIKI

**Keywords:** *Policistic Ovarian Syndrom (PSO), Rotterdam diagnostic consensus, Thessaloniki consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome, infertility, ovarian stimulation.*

*Polycystic ovary syndrome (PCOS) was and continues to be among the most common causes of hormonal infertility. During the last 80 years there were multiple attempts to develop a multitude of theories explaining the pathophysiology of PCOS, better understand clinical manifestations, and develop better diagnostics and treatment methodologies and pathways. Significant contributions in alignment of various ideas, concepts, and theories were made during the International conferences in Rotterdam, The Netherlands (2003) and Thessaloniki, Greece (2007). This research paper compiles the consensus positions developed during these conferences. This allowed the transition from chaotic empirical treatment approach, to a more uniform, scientifically sound, and data driven tactic in addressing infertility secondary to PCOS.*

## РЕЗЮМЕ

### СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ. РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО КОНСЕНСУСА В РОТТЕРДАМЕ И ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ ФЕРТИЛЬНОСТИ В САЛОНИКАХ

**Ключевые слова:** *Синдром поликистозных яичников, диагностический консенсус в Роттердаме, консенсус по восстановлению фертильности в Салониках, бесплодие в браке, стимуляция овуляции.*

*Синдром поликистозных яичников оставался и остается одной из наиболее частых причин нарушения фертильной функции гормонального характера. За последние 80 лет сформировались различные толкования патогенетического процесса, клинической картины, подходы к диагностике и лечению данного заболевания. Важной попыткой сближения взглядов на принципы диагностики и лечения Синдрома Поликистозных Яичников стали Международные Симпозиумы в Роттердаме, Голландия (2003г) и Салоники, Греция (2007 г). В данной статье приводятся основные консенсусы международных рабочих групп ESHRE /ASRM, которые позволили от эмпирических попыток перейти к, действительно, целенаправленным и аргументированным действиям по восстановлению фертильности при СПКЯ.*

**Actualitatea.** Infertilitatea în cuplu prezintă una din cele mai actuale probleme medicale și sociale, iar sindromul ovarelor polichistice (SOP) rămâne forma cea mai frecventă a sterilității hormonale. Conform datelor studiilor epidemiologice, SOP se întâlnește la 3-10% femeii de vârstă reproductivă. Complexul de simptome (obezitatea, hirsutismul, amenoreea și ovare mărite) a fost pentru prima dată descris acum 80 de ani și primind mai apoi denumirea de sindrom Stein-Leventhal, după numele autorilor – ginecologi din Chicago. Ulterior denumirea eponimică a fost sub-

stituită cu una clinico-patogenetică – sindromul ovarelor polichistice. În ciuda frecvenței înalte a acestei patologii și unei perioade îndelungate de studiere, problemele etiologiei, patogenezei și tratamentului acestui sindrom nu sunt definitiv elucidate. [3]

Totodată timp de 80 ani s-au conturat deosebiri esențiale în interpretarea clinică, diagnostică și clasificarea SOP printre reprezentanții diverselor specialități, curente științifice în diverse regiuni ale lumii. Din aceste motive și abordările terapeutice la una și aceeași pacientă se pot principal deosebi, astfel încât

este foarte dificil de evaluat eficiența unei sau altei terapii. [1,2,3].

O tentativă concordată de apropiere a punctelor de vedere asupra criteriilor de diagnostic al SOP a fost efectuată în anul 1990 în cadrul Conferinței Internaționale organizate de National Institute of Health, SUA. Conform criteriilor elaborate de participanți, noțiunea de SOP presupune totalitatea următoarelor criterii clinico-biochimice: dereglare a ritmului menstruațiilor pe fond de anovulație, semne clinice și/sau biochimice de hiperandrogenie în lipsa altor cauze ce ar putea fi responsabile de dezvoltarea acestora, cum ar fi hiperprolactinemia, patologia glandei tiroide, hiperkorticism și forme șterse de sindrom adeno-genital – boli ce se pot adesea masca și prezenta ca SOP.

Datorită noilor succese în studierea patogenezei SOP și perfecționării tehnologiilor diagnostice, în următorii ani a apărut necesitatea unei revizuirii drastice a definiției sindromului, criteriilor de stabilire a acestui diagnostic și precizării rolului determinării insulinorezistenței în investigarea practică a fiecărei paciente cu semne de hiperandrogenie și disfuncție menstruală. În anul 2003 problema SOP a fost propusă pentru examinare în cadrul Simpozionului Internațional a grupului unificat de lucru al Societății Europene de Reproducere și Embriologie Umană (European Society for Human Reproduction and Embryology - ESHRE) și Societății Americane de Medicină Reproductivă (American Society for Reproductive Medicine - ASRM). La simpozionul desfășurat pe 1-3 mai, 2003 în Rotterdam, Olanda, au luat parte 27 experți în domeniu din 12 țări de pe 4 continente. [2]

SOP a fost caracterizat ca un proces de disfuncție ovariană (menstruații neregulate, anovulație cronică, infertilitate), manifestate nu doar prin hiperandrogenie, dar și prin aspect polichistic al ovarelor la ecografie.

Conform Consensusului Simpozionului grupului de lucru ESHRE/ASRM SOP este diagnosticat în baza următoarelor criterii:

- Ritm dereglat al menstruațiilor cu anovulație;
- Semne clinice și/sau biochimice ale hiperandrogeniei;
- Prezența aspectului polichistic al ovarelor la ecografie.

Prezența a două sau trei criterii din cele enumerate permite stabilirea diagnosticului de SOP, după diagnosticul diferențial cu alte patologii cu manifestări asemănătoare. Astfel, pe de o parte SOP rămâne totuși un complex de simptome, stabilirea acestuia nefiind posibilă doar în prezența unui singur criteriu diagnostic, pe de altă parte, este admisibil de stabilit SOP chiar în lipsa triadei clasice, adică în prezența a doar două semne clinico-instrumentale (forme neclasice).

La Simpozionul de la Rotterdam a fost aprobat acordul despre necesitatea de a aprecia aspectul eco-

grafic (dimensiuni și structură ovariană) ca un criteriu diagnostic important. Astfel, următoarele tablouri ecografice se vor considera elocvente în stabilirea SOP:

1. 12 și mai mulți foliculi cu diametrul 2–9 mm,
2. Mărirea volumului ovarian ( $> 10 \text{ cm}^3$ ). În prezența foliculului dominant ( $> 10 \text{ mm}$ ) sau a corpului galben, este necesar de repetat ecografia în următorul ciclu menstrual. Prezența unei formațiuni chistice sau asimetriei ovarelor necesită examinări ulterioare.

Pentru clinicieni e important examenul ecografic al ovarelor în a 3-5-a zi a ciclului menstrual, cu măsurarea a trei dimensiuni a fiecărui ovar, ce permite aprecierea reală a măririi acestora, concomitent cu testarea hormonală.

În Consensusul din anul 2003 este pentru prima dată remarcat rolul patofiziologic și clinic al insulinorezistenței în SOP. [2,16] Conform recomandărilor Asociației Americane a Endocrinologilor clinicieni, insulinorezistența în caz de SOP poate fi stabilită indiferent de lipsa sau prezența factorilor de risc clinico-anamnestici în prezența a 2 din cele 4 criterii de mai jos:

1. Creșterea nivelului trigliceridelor.
2. Reducerea lipoproteidelor de densitate înaltă.
3. Hipertensiunea arterială.
4. Hiperglycemia (pe nemâncate sau după 2 ore de la administrarea glucidelor).

Atingerea unei abordări unice în principiile de diagnostic al SOP și adoptarea Consensusului diagnostic de la Rotterdam în 2003 au permis sistematizarea investigațiilor și abordarea unei terapii eficiente.

Consensusul de restabilire a fertilității, adoptat în Salonic, 2007 – este unul din cele mai importante evenimente în istoria SOP și a constituit un pas sigur de la tentativele empirice de restabilire a fertilității la metode consecutive și sigure de tratament al infertilității cu un rezultat real prognozat. [1]

Iată pozițiile de bază ale Consensusului din Salonic, 2007:

1. Obezitatea influențează negativ funcția reproductivă, se asociază cu dispariția ovulației, avorturi spontane, DZ gestațional și preeclampsie.
2. Obezitatea poate fi cauza tratamentului ineficient în SOP.
3. Reducerea masei corpului înainte de tratamentul propriu-zis al infertilității crește frecvența ciclurilor ovulatorii la pacientele cu SOP, ameliorează fertilitatea, dar și reduce frecvența complicațiilor sarcinii.
4. Algoritmii de reducere a masei corpului în SOP și obezitate nu sunt încă elaborați.
5. Primul impact în tratament – modificarea modului de viață.
6. Dieta și efortul fizic optim nu au fost elaborate, dar se recomandă reducerea calorajului în alimentație și mărirea activității fizice.

7. Planificarea sarcinii în perioada reducerii rapide a masei corpului, indiferent de metode, nu este recomandată, deoarece influența dietei hipocalorice, a efortului fizic exagerat, folosirea preparatelor farmaceutice și altor tehnici nu au fost studiate în sensul influenței asupra fătului la stadii precoce de dezvoltare.

8. Modificarea modului de viață, reducerea masei corporale și creșterea activității fizice se vor face înainte de a induce ovulația.

9. Nu se cunosc parametrii reducerii optime a masei corpului, însă deja reducerea cu 5% este clinic semnificativă.

10. Tactica individuală de conduită a pacienților cu SOP nu depinde doar de varianta nozologică stabilită a patologiei, dar și de situația în familia în care se efectuează planificarea sarcinii. Convențional terapia poate fi împărțită în terapia de bază, cu folosirea îndelungată a unui program de reabilitare și pregătire de sarcină, dar și terapia situațională, când la insistența pacientei se aplică metode rapide de restabilire a fertilității.

#### **Terapia de bază**

Complexul de măsuri orientate spre tratamentul pacienților cu SOP include actualmente un mare grup de preparate specifice cu diverse acțiuni asupra verigilor patogenetice. Complexul individual se elaborează ținând cont de prezența sau lipsa insulinorezistenței, de comportamentul alimentar și deprinderile vicioase.

Terapia de bază presupune două scenarii terapeutice:

1. Pentru femei suple fără insulinorezistență și hiperinsulinism – preparate antiandrogene (ciproteron, spironolactona, dienogest, drospironon) ± preparate estrogen-gestagenice;

2. Pentru femei cu exces de masă corporală – preparate de stimulare a sensibilității receptorilor insulinei (metformina și glitazonele) în combinație cu măsuri de normalizare a masei corpului.

Dieta hipocalorică și efortul fizic sunt cele mai necesare indicații în abordarea excesului de masă corporală. La fel intervențiile bariatrice și preparatele farmaceutice au un rol în tratamentul obezității. Un efect elocvent pozitiv au demonstrat preparatele orlistat, ce blochează absorbția grăsimilor din lumenul intestinului și sibutramina, ce reduce apetitul. [7,8,9]

Cea mai spectaculoasă urmare a descoperirii rolului insulinorezistenței în SOP a fost elaborarea tehnologiei terapeutice medicamentoase ce mărește sensibilitatea receptorilor insuliniци. Cu toate acestea preparate de stimulare a sensibilității receptorilor la insulină, adică metformina și glitazonele, deși sunt necesare multor paciente, nu se indică în toate cazurile, doar celor cu periferia refractară față de hormon.

Cel mai popular preparat în insulinorezistență este actualmente metformina (siofor, glucophage, metfo-

gamma, bagomet), folosită la terapia DZ tip 2, dar și larg indicată în SOP. [9,16] Preparatul are efect hipoglicemic prin utilizarea glucozei în țesutul muscular și blocada gluconeogenezei în ficat, dar și reduce viteza de absorbție în intestinul subțire și atenuează apetitul.

Pentru tratamentul hirsutismului se folosesc preparate antiandrogene – steroide și nesteroidice, din ultimele menționăm verospirona, flutamida, finasterida.

COC sunt cel mai studiat grup de preparate, unele posedă și efect antiandrogenic. Gestagenii de ultime generații, cum ar fi dezogestrel, norgestim, drospironon, dienogest, clormadinon, ciproteron acetat – demonstrează efect antiandrogenic. [3]

#### **Terapia situațională**

La consultarea primară a femeii cu SOP în cadrul cuplului steril, terapia prelungită în timp pentru reabilitare îndelungată nu este potrivită. În astfel de cupluri tratamentul infertilității prezintă o problemă stringentă și imediată și nu permite obținerea în timp a efectelor terapiei de bază. În astfel de situații se aplică inductorii ovulației.

Poziția Consensusului din Salonic, 2007.

1. Clomifen citratul (CC) rămâne terapia de primă linie pentru inducerea ovulației în tratamentul infertilității determinate de SOP.

2. În planificarea inducerii ovulației se iau în considerare indicele masei corpului, vârsta, prezența altor factori de infertilitate.

3. Doza inițială de CC constituie 50 mg/zi timp de 5 zile, din a 5-a până în a 9-a zi de ciclu menstrual, doza maxim admisibilă 150 mg/zi. Creșterea ulterioară a dozei este fără efect.

4. Controlul USG și aprecierea nivelului progesteronic nu sunt indispensabile din punctul de vedere al inofensivității, dar USG ajută controlul eficienței stimulării.

5. Șansa obținerii sarcinii constituie 22% într-un ciclu ovulator indus cu CC (ceea ce este analogic șansei apariției sarcinii la cupluri practic sănătoase în ciclul natural).

6. Studiile ulterioare trebuie să aducă dovezi despre eficiența și inofensivitatea inhibitorilor aromatazei.

#### *Clomifen citratul*

Costul redus, formă comodă de administrare, efecte adverse rare și monitoring minim necesar, în combinație cu multiple date despre inofensivitate fac ca CC să devină preparat de primă linie. Mecanismul acțiunii CC constă în blocada feedbackului negativ cu creșterea sintezei de FSH. Predictorii unei stimulări ineficiente sunt obezitatea, hiperandrogenia, vârsta pacientei, asociate cu gradul dereglărilor ciclului menstrual și volumul ovarian sporit. [10,14]

Criteriile specifice de excludere din programul de inducere cu CC a pacienților cu SOP și infertilitate anovulatorie, cu valori normale de vârstă, ale E2 și

FSH, lipsesc. IMC, vârsta înaintată și prezența altor factori de infertilitate pot influența eficiența stimulării ovulației cu CC. Combinarea a mai multe cauze ale infertilității este motiv pentru a opta în favoarea folosirii gonadotropinelor sau tehnologiilor reproducerii asistate. La momentul actual lipsesc date care ar demonstra ameliorarea rezultatelor obținerii sarcinii în cazul aplicării gonadotropinei corionice la mijloc de ciclu stimulat cu CC. În SOP eficiența CC este destul de înaltă, ovulația se obține la 75-80% paciențe.

Durata stimulării cu CC. Nu sunt indicate mai mult de 6 cicluri de stimulare. Stimularea în continuare se face doar cu acordul pacientei, dar să nu se depășească 12 cicluri. Șase cicluri de folosire a CC permit obținerea sarcinii la 50-60% din pacientele infertile cu SOP. În lipsa sarcinii după 6 cicluri de stimulare a ovulației cu CC, se recomandă terapia cu gonadotropine sau laparoscopie cu DTC capsulei ovariene.

CC, de regulă, se suportă ușor, rar se observă bufeuri, cefalee, dereglări de vedere. Sarcina multiplă se instalează la peste 10% paciențe, sindromul de hiperstimulare practic lipsește. Efectul antiestrogenic al CC asupra endometrului și mucusului cervical nu reduce șansa apariției sarcinii în cazul când ovulația se produce. [14] La stimularea primară cu CC, asocierea metforminei sau dexametazonului nu sporește eficiența obținerii ovulației. [15]

Alternativele CC. Antiestrogenii (tamoxifenul) au un mecanism similar cu CC, însă nu sunt recomandate în terapia infertilității anovulatorii. Tamoxifenul poate fi folosit ca excepție doar în cazurile de intoleranță a CC. Inhibitorul aromatazei letrozol a arătat în studii preventive o eficiență analogică cu CC, însă nu este înregistrat pentru tratamentul infertilității, ca excepție poate fi folosit totuși pentru inducerea ovulației. [3,10]

#### *Stimulatorii sensibilității receptorilor la insulină*

Preparatele ce măresc sensibilitatea receptorilor periferici în țesuturi la insulină se aplică în DZ tip 2 și includ biguanidele, metformina și glitazonele (pioglitazone și roziglitazon). Metformina poate prezenta efecte adverse doar în cazul patologiei severe asociate – insuficienței hepatice, renale sau cardiace. Problema de bază a glitazonelor este efectul hepatotoxic, dar și cel teratogen constatat la animale. [9]

#### Pozițiile Consensusului (Salonic, 2007)

1. Actualmente folosirea metforminei în SOP se recomandă exclusiv pacientelor cu dereglări ale metabolismului glucidic.

2. Decizia despre administrarea în continuare a metforminei după apariția sarcinii se ia după analiza riscurilor și avantajelor.

3. La inducerea ovulației monoterapia cu metformină este mult mai puțin eficientă față de CC.

4. La stimularea primară a ovulației cu CC nu s-a demonstrat cert efectul benefic al administrării con-

comitente a metforminei, însă în cazul monoterapiei ineficiente anterioare cu CC, indicarea suplimentară a metforminei potențează efectul CC.

#### *Folosirea gonadotropinelor*

Scopul stimulării ovulației în infertilitatea anovulatorie este inducerea dezvoltării unui folicul și nașterea unui copil viu. Metoda inducerii ovulației cu gonadotropine presupune introducerea unei doze suprafiziolgice de FSH o perioadă mai îndelungată pentru a obține mai mulți foliculi. Paciențele cu SOP sunt predispușe spre creșterea multiplilor foliculi și dezvoltarea sindromului de hiperstimulare ovariană. Metoda standard presupune administrarea dozei inițiale de 150 UA/zi de FSH. S-au elaborat modificări de schemă ținând cont de riscul înalt de dezvoltare a SOP cu protocoale cu doze reduse de FSH (37,5-75 UA/zi). Actualmente se folosesc două protocoale clasice de inducere a ovulației cu doze reduse de FSH: cu creșterea treptată a dozelor și cu reducerea treptată a dozelor. [13]

#### *Combinarea GnRH cu gonadotropine*

Conform unei ipoteze, cauza dereglării dezvoltării foliculului dominant în SOP este anume excesul de LH. Mecanismul anovulației include maturizarea precoce a oocitului, influența LH asupra steroidogenezei în celulele granulozei foliculului. Folosirea asociată a gonadotropinelor și GnRH la femeile cu SOP în cicluri de stimulare nu permite creșterea frecvenței sarcinii și sporește riscul SHO, de aceea nu este recomandată.

Examinarea ecografică este necesară înainte de fiecare ciclu de stimulare a ovulației, dar și pe parcursul stimulării cu gonadotropine pentru aprecierea eficienței preparatelor, dar și pentru a preveni dezvoltarea SHO. Pacienta trebuie consiliată înainte de stimulare, cu explicarea riscului SHO și a sarcinii multiple. La obținerea a peste 3 foliculi cu diametrul mai mare de 16 mm în scopul prevenirii a SHO și sarcinii multiple protocolul stimulării poate fi sistat. Aprecierea nivelului de E2 permite a diagnostica reacția hiperergică la introducerea gonadotropinelor și a minimaliza riscul dezvoltării SHO și sarcinii multiple.

#### Poziția Consensusului (Salonic, 2007)

1. Doza inițială recomandată de gonadotropine este 37,550 UA/zi.

2. Prelungirea perioadei de inițiere a tratamentului până la 14 zile în primul ciclu va reduce riscul dezvoltării foliculilor.

3. Creșterea treptată a dozei de FSH, fără a depăși 50% de la cea inițială și cea anterioară, reduce riscul dezvoltării foliculilor multipli.

4. Durata inducerii ovulației cu gonadotropine nu trebuie să depășească 6 cicluri ovulatorii.

5. Dozele reduse de FSH sunt eficiente în obținerea ovulației în caz de infertilitate anovulatorie în SOP.

6. Controlul intens al răspunsului ovarian la stimulare este necesar pentru reducerea riscului dez-

voltării complicațiilor și creșterea eficienței inducerii ovulației.

7. Creșterea numărului de sarcini multiple și costul mai înalt al terapiei în lipsa unei creșteri certe a numărului de sarcini obținute, nu permite folosirea gonadotropinelor în calitate de preparat de elecție în caz de infertilitate anovulatorie în SOP.

Stimularea ovulației cu doze mici de gonadotropine are ca efect dezvoltarea unui singur folicul dominant și a ovulației în 70% de cicluri de stimulare, obținerea sarcinii în 20 % din cicluri și a sarcinii multiple în 5,7% cicluri, adică are un risc redus al sarcinii multiple.

#### *Tratamentul chirurgical*

Poziția Consensusului (Salonic, 2007).

1. DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică permite restabilirea ovulației și dezvoltarea foliculului dominant.

2. Controlul intens în dezvoltarea foliculului dominant după DTC capsulei ovariene nu e necesar.

3. DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică poate fi o alternativă a utilizării gonadotropinelor la femeile cu SOP și infertilitate anovulatorie rezistentă la CC.

4. Tratamentul chirurgical e indicat pacientelor care nu au posibilitatea unei monitorizări USG continue.

5. Riscul tratamentului chirurgical e minimal.

6. DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică nu poate fi recomandată în afara planului de tratament al infertilității.

Tratamentul chirurgical poate varia de la rezecția cuneiformă tradițională până la metodele contemporane miniinvasive de acces, de regulă DTC sau laser-coagularea capsulei ovariene. Indicația de bază pentru tratamentul chirurgical este rezistența la CC în inducerea ovulației. La fel, DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică poate fi recomandată pacientelor cu hipersecreția de LH la folosirea CC, celor cu SOP care necesită laparoscopie diagnostică sau în lipsa posibilității de a monitoriza stimularea. De regulă se folosește electrodul monopolar sau laserul, rezultatele acestor proceduri fiind identice. Se recomandă folosirea a cel puțin 4 puncte de coagulare, majoritatea chirurgilor preferă 4-10 coagulări, fără a uita, însă, că afectarea excesivă a țesutului ovarian poate duce la epuizarea ovariană precoce. Eficiența tratamentului chirurgical este determinată de calificarea chirurgului. Intervenția repetată cu același scop nu se permite. [1]

După DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică la 50% din paciente este necesară inducerea ulterioară a ovulației. În lipsa ovulației se permite stimularea cu CC după 3 luni de la intervenție, iar administrarea de gonadotropine – după 6 luni. Comparând eficiența DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică cu administrarea gonadotropinelor în cazul pacientelor

rezistente la CC, nu s-au constatat avantaje ale intervenției chirurgicale în obținerea sarcinii și nașterea unui copil viu.

#### *Tehnologii de reproducere asistată.*

Poziția Consensusului (Salonic, 2007).

1. La folosirea FIV este necesar a fi limitat numărul de embrioni introduși.

2. Protocolul optim de stimulare a ovulației în cicluri de FIV la femeile cu SOP nu este încă elaborat.

3. Frecvența apariției sarcinii la aplicarea FIV femeilor cu și fără SOP este identică, ceea ce sugerează lipsa oricăror dereglări în mecanismele de implantare a embrionilor în caz de SOP.

4. SOP este cauza de bază ce impune întreruperea stimulării superovulației în protocoalele de FIV.

În ineficiența măsurilor de modificare a modului de viață, CC și DTC capsulei ovarelor, inducția clasică a ovulației nu se efectuează și se decide în favoarea FIV. La transferul unui singur embrion se reduce riscul sarcinii multiple. În caz de infertilitate anovulatorie combinată cu impermeabilitatea trompelor uterine, de endometrioza exprimată, în necesitatea diagnosticului genetic preimplantațional și/sau factorului masculin de infertilitate, FIV este tratamentul optim indicat. [20]

Pentru FIV s-au propus diverse protocoale de stimulare a ovulației la pacientele cu SOP: CC cu administrarea ulterioară de HCG, monoterapia cu HCG, monoterapia cu FSH recombinant, combinarea analogilor GnRH, HCG sau FSH recombinant. Cel mai răspândit este protocolul lung cu folosirea FSH.

#### *Stimularea ovulației și inseminarea artificială*

Reducerea fertilității în SOP este determinată de anovulație, deaceia stimularea ovulației este metoda de bază de tratament. Inseminarea artificială poate fi propusă în caz de anovulație combinată cu factor masculin de infertilitate (subfebrilitate). În lipsa sarcinii, dar în prezența ovulației la fel poate fi propusă inseminarea artificială. Obținerea sarcinii ca rezultat al fiecărui ciclu de combinare a stimulării ovulației cu inseminare artificială constituie 11-20%, riscul sarcinii multiple fiind de 11-36%. Inseminarea repetată în același ciclu nu permite ameliorarea rezultatelor.

Poziția Consensusului (Salonic, 2007).

1. Combinarea inducerii ovulației și inseminării artificiale în SOP poate fi recomandată în fertilitatea redusă a partenerului sau dacă în prezența ovulației sarcina nu se instalează.

2. Inseminarea repetată nu permite ameliorarea rezultatelor obținerii sarcinii.

#### **Bibliografie**

1. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Hum. Reprod., 200B;23(3):462-477.

2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum.Reprod.*, 2004;19(1):41-7.
3. Синдром поликистозных яичников под ред. **И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко** Москва, МИА, 2007.
4. **Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC.** Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* (2003) 9:429-449.
5. **Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sawyer DB, Phelan S, Cato RK, Hesson LA, Osei SY, Kaplan R, Stunkard AJ.** Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* (2005) 353:2111-2120.
6. **Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Wand H, Manson JE.** Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* (2002) 13:1B4-190.
7. **Bruner B, Chad K, Chizen D.** Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. *ApplPhysiolNutrMetab* (2006) 31:3B4-391
8. **Marsh K, Brand-Miller J.** The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? *Br J Nutr* (2005) 94:154-165.
9. **Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennings PE, Atkin SL.** Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *J ClinEndocrinolMetab* (2005) 90:729-733
10. **B. Imani B, Eijkemans MJ, teVelde ER, Habema JD, Fauser BC.** A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *FertilSteril* (2002) 77:91-97
11. **Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P.** Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a metaanalysis. *FertilSteril* (2007) B7:607-612.
12. **Homburg R.** Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* (2005) 20:2043-2051
13. **Messinis IE.** Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* (2005) 20:26BB-2697
14. **Kousta E, White DM, Franks S.** Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* (1997) 3:359-365
15. **Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van SA, Devroey P.** Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* (2004) B:115-11B
16. **Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH.** A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *FertilSteril* (19B4) 41:B44-B4B
17. **Чеботникова Т.В., Семичева Т.В.** Метформин: терапевтические возможности при лечении синдрома поликистозных яичников. *Вестник репродуктивного здоровья*, 200В №3-4, с.17-29.
18. **LegroRS, BarnhartHX, SchlaffWD, CarrBR, DiamondMP, CarsonSA, SteinkampfMP, CoutifarisC, McGovernPG, CataldoNA, et al.** Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* (2007) а 356:551-566
19. **Назаренко Т.А.** Стимуляция функции яичников. Москва, Медпресс, 200В.
20. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.** Ovarian hyperstimulation syndrome. *FertilSteril* (2006) 86:S178-S183
21. **Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC.** A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *HumReprod Update* (2006) 12:13-21.