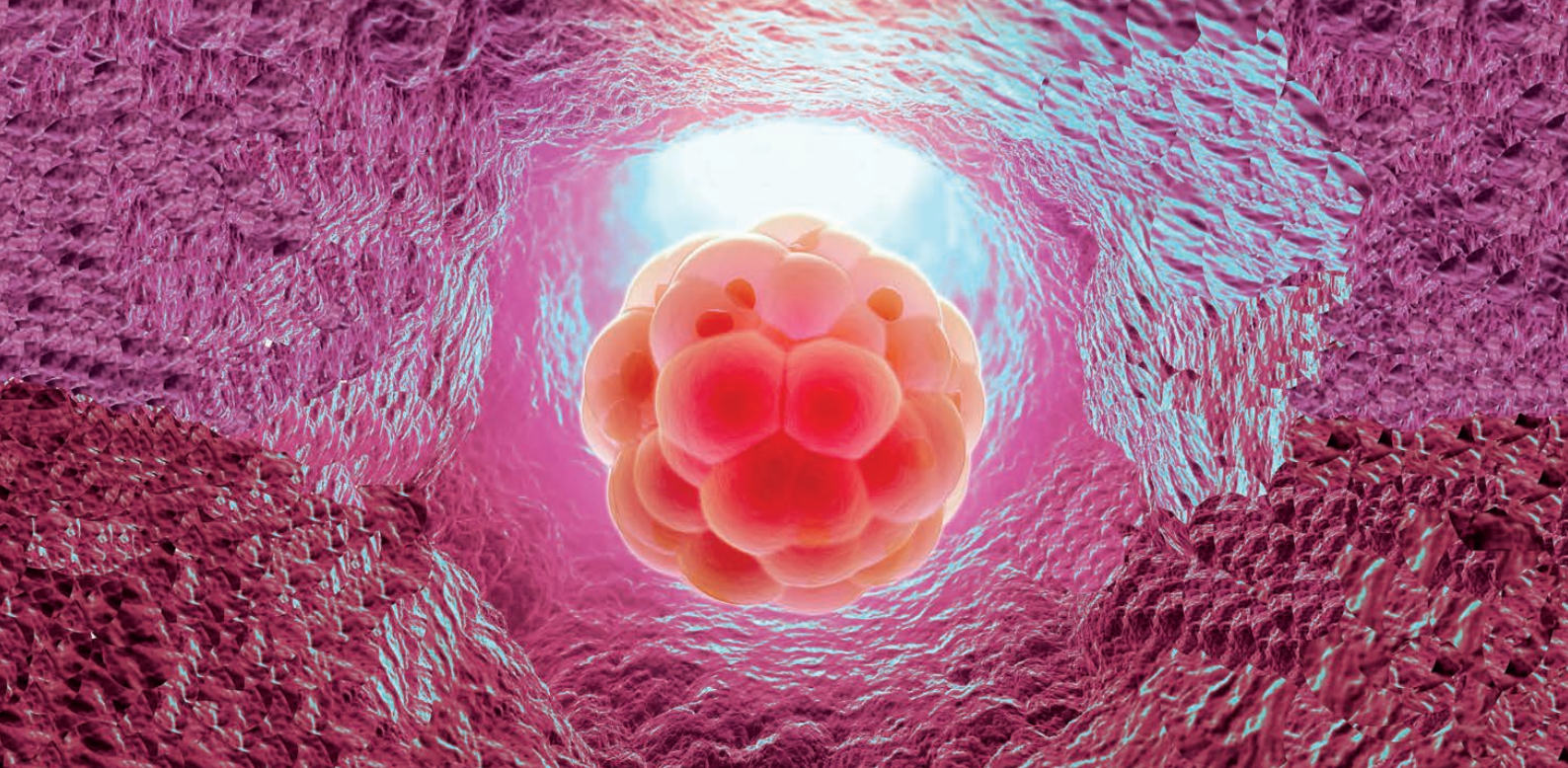


ИННОВАЦИОННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ



**СТИМУЛЯЦИЯ ОВУЛЯЦИИ:
ЭФФЕКТИВНАЯ И ДОСТУПНАЯ**

№ 3 / 2021



СТИМУЛЯЦИЯ ОВУЛЯЦИИ: ЭФФЕКТИВНАЯ И ДОСТУПНАЯ

*При поддержке компании Ferring прошел Круглый стол: «Теория и практические аспекты применения человеческого менопаузального гонадотропина и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека»
(г. Сочи, 9 сентября 2021 г.)*



В. Ю. Смольникова



Н. П. Макарова



А. С. Калугина



Е. А. Калинина

Открывая мероприятие, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Алла Станиславовна Калугина определила два его основных направления, которые были посвящены теоритическим и практическим аспектам применения человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) и рекомбинатного фолликулостимулирующего гормона человека (рчФСГ) в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

В своем приветствии о трехлетнем многоцентровом междисциплинарном исследовании, проведенном в условиях реальной клинической практики при поддержке компании Ferring в 2017-2020 гг рассказала заведующая отделением вспомогательных технологий и лечения бесплодия им. Б.В. Леонова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» МЗ РФ профессор, д. м. н. Елена

Анатольевна Калинина. Она отметила, что в рамках наблюдательной программы, на базе 53 Центров вспомогательных репродуктивных технологий из 7 федеральных округов, выполнен клинко-экономический анализ применения препарата Менопур®Мультидоза 1200 МЕ для стимуляции суперовуляции в стандартных протоколах ВРТ с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).О клинических, эмбриологических и фармакоэкономических аспектах

результатов проведения этой программы рассказали ведущие научные сотрудники Отделения вспомогательных технологий лечения бесплодия им. Б. В. Леонова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» МЗ РФ д. м. н., доцент Вероника Юрьевна Смольникова и д. б. н. Наталья Петровна Макарова.

Целью программы было выявление группы пациентов, для которых применение препарата Менопур®Мультидоза 1200 МЕ в программах лечения бесплодия методами ВРТ наиболее клинически эффективно и экономически выгодно.

В период 2017–2020 годов было оценено 4106 стандартных циклов ЭКО с агонистами (34,2%) или антагонистами ГнРГ (65,8%) с применением препарата Менопур®Мультидоза 1200 МЕ для ежедневного введения с или без дополнительного использования препарата Менопур® 75 МЕ.

Из них 76,6% было проведено за счет средств ОМС и 23,4% – за счет средств граждан. Пациентки, из которых около 40% были старше 35 лет и 15% имели ожирение, включались в исследование ретроспективно, после проведения пункции или переноса эмбрионов в полость матки. Несмотря на преобладание возрастных пациентов, для большинства из них (3444 или 84,5%) попытка ЭКО была первой (84,5%). У пациенток в возрасте 20-29 лет наиболее часто выявлялось, что причиной бездетности были проблемы со здоровьем их партнеров в возрасте 30-34 лет – трубное-перитонеальное, 35-39 лет – эндокринное, а у пациенток в возрасте 40-43 года – трубно-перитонеальное, эндокринное в сочетании с другими факторами. Все пациенты, которые участвовали в программе, имели хороший овариальный резерв, так как частота получения ооцит-кумулятивных комплексов в каждой возрастной группе находилась в рамках КРП: в группе 20-24 лет – 83,3%, 25-29 лет – 81,9%, 30-34 лет – 81,1%, 35-39 лет – 80,8%, 40-43 лет – 78,1%.

Для оплодотворения 48,5% пациентов был использован метод экс-

тракорпорального оплодотворения (ЭКО), у 51,5% – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ). Во всех возрастных группах частота оплодотворения была удовлетворительной и составляла более 80%, половина blastocyst были хорошего и отличного качества. У 50% женщин в полость матки было перенесено 2 эмбриона. Перенос был отменен в 202 циклах. Частота имплантации эмбриона уменьшалась с возрастом женщины.

Мужчины, которые участвовали в программе, в большинстве своем имели хорошие показатели спермограммы как по концентрации сперматозоидов, так и по их подвижности и морфологии. Клинические результаты проведения программы были оценены по ряду показателей (среднее число дней стимуляции, среднее количество фолликулов более 17 мм в день введения триггера, средняя суммарная доза гонадотропинов, частота и причины отмены циклов, частота нежелательных лекарственных реакций и синдрома гиперстимуляции яичников, частота клинической беременности, частота прогрессирующей беременности, частота родов живым плодом), часть из которых в разрезе возрастных групп и ИМТ представлены в Табл. 1 и 2.

В целом по результатам реализации программы состоялось 3878 переносов и 1223 родов. Родилось 1432 ребенка, средний рост которых

составил 51 см, вес 3195 г.

Проведенный фармакоэкономический многофакторный анализ различных показателей, влияющих на частоту успешных родов в программах ЭКО, показал, что с большой долей вероятности, показатель живорождения повышают такие факторы, как «использование антагонистов ГнРГ» и «количество получаемых blastocyst»; а «число перенесенных эмбрионов» никакого влияния на него не оказывает.

У женщин 20-24 лет частота наступления клинической беременности составила 46,6%, частота прогрессирующей беременности из числа наступивших – 92,6%; у женщин 25-29 лет – 44,6% и 86,0%, 30-34 лет – 42,8% и 82,3%, 35-39 лет – 37,7% и 76,3% и у женщин 40 лет и старше – 25,0% и 66,0%, соответственно. При этом, в протоколах с антагонистами ГнРГ у женщин 40 лет и старше при длительности стимуляции более 10 дней стоимость одной беременности составила 415091 руб., а частота успешных родов 11,8%. В то время, как в протоколах с антагонистами ГнРГ у женщин 20-24 лет при длительности стимуляции менее 10 дней стоимость одной беременности составила только 80 230 руб., а частота успешных родов 60,9%.

Таким образом, результаты наблюдательной программы продемонстрировали высокую клиническую эффективность препарата Менопур®Мультидоза 1200 МЕ для

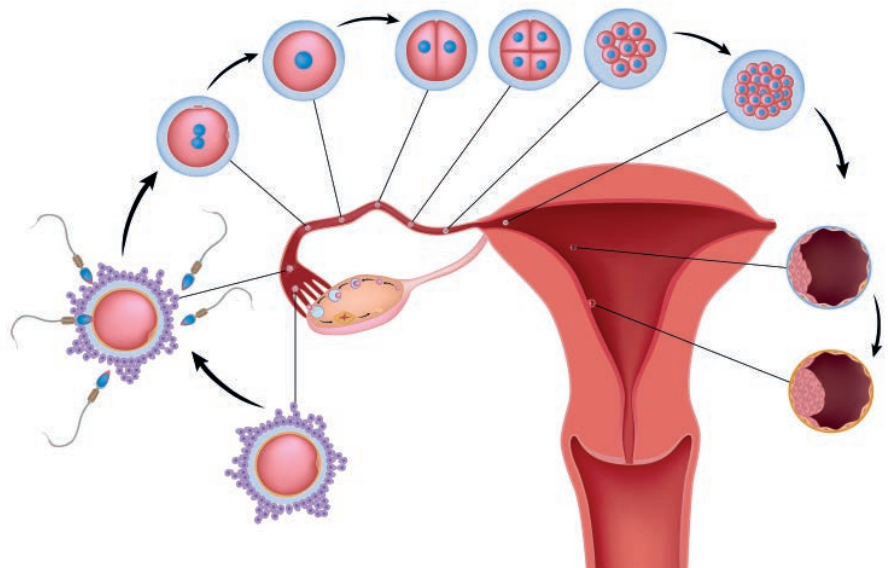


Табл. 1. ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ В РАЗРЕЗЕ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Показатель	Возраст, лет				
	20–24	25–29	30–34	35–39	40–43
Среднее число фолликулов более 17 мм в протоколах с агонистами ГнРГ	9,9	10,6	9,2	7,8	7,3
Среднее число фолликулов более 17 мм в протоколах с антагонистами ГнРГ	11,9	10,4	9,3	7,0	6,9
Частота наступления клинической беременности	46,6	44,6	42,8	37,7	25,0
Частота прогрессирующей беременности из числа наступивших	92,6	86,0	82,3	76,3	66,0
Доля многоплодных беременностей	12,0	17,5	15,8	10,8	11,6
Частота родов на перенос эмбрионов	41,4	36,6	34,0	28,1	15,0

Табл. 2. ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ В РАЗРЕЗЕ ГРУПП ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА (ИМТ)

Показатель	ИМТ <18,5	ИМТ 18,6–25,0	ИМТ >25,0
Частота наступления клинической беременности (%)	40,4	38,8	36,7
Частота прогрессирующей беременности из числа наступивших (%)	93,8	79,4	79,1
Доля многоплодных беременностей (%)	16,5	12,5	13,6

стимуляции суперовуляции в стандартных протоколах ВРТ с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в существующей клинической практике.

Кроме того, было показано, что стоимость программ ЭКО не должна быть усредненной, как это имеет место в настоящее время, а должна определяться индивидуально в зависимости от возраста женщины, имеющих клинических данных и анамнеза.

Продолжая разговор о необходимости дальнейшего совершенствования качества и доступности ВРТ, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии

ПСПбГМУ им. И. П. Павлова д. м. н. Алла Станиславовна Калугина представила доказательную базу и результаты практического использования препарата фоллитропин дельта (Рековель®) в программах контролируемой овариальной стимуляции.

Для подтверждения сопоставимой эффективности и безопасности фоллитропина дельта и фоллитропина альфа проведено исследование ESTHER, в которое были включены 1326 пациенток в возрасте 18–40 лет, прошедших первый цикл стимуляции яичников методом ЭКО/ИКСИ в протоколах с антагонистом ГнРГ и переносом одной бластоцисты.

В исследовании ESTHER-1 (цикл 1)

у пациенток, получавших фоллитропин дельта (n=665), была использована схема лечения с индивидуальной дозировкой на основе значений антимюллерового гормона (АМГ) и массы тела (рассчитанная доза использовалась без последующей корректировки). Средняя дозировка препарата составляла 90 мкг (p<0,001) при среднем дне стимуляции 8,9 (p<0,062). У пациенток, получавших фоллитропин альфа (n=665), была использована обычная схема лечения. При этом в первые пять дней стимуляции начальная доза фоллитропина альфа составляла 150 МЕ, затем, в случае необходимости, корректировалась на 75 МЕ (до 450 МЕ максимум); средняя дозировка препарата составляла 103,7 мкг (p<0,001) при среднем дне стимуляции 8,6 (p<0,062).

Далее, при отсутствии беременности, 513 пациенток были включены в исследование ESTHER-2 (цикл 2) и 188 пациенток – в исследование ESTHER-2 (цикл 3) для проведения повторных циклов стимуляции. При этом в цикле 2 средняя дозировка фоллитропина дельта уже составляла 107,7 мкг/9 дней стимуляции, фоллитропина альфа – 121,7/9 дней стимуляции, а в цикле 3 – 130,7 мкг/8,9 дней стимуляции и 132,7/8,8 дней стимуляции соответственно.

После анализа результатов ESTHER оказалось: фоллитропин дельта продемонстрировал сопоставимую эффективность как по частоте развивающейся беременности, так по частоте имплантации; большее количество извлеченных ооцитов при использовании фоллитропина альфа не привело к развитию более качественных бластоцист; у 42% женщин удалось достичь целевой ответ яичников (в том числе у женщин с АМГ<15 пмоль/л было получено 8 ооцитов, у женщин с АМГ>15 пмоль/л – 11,6 ооцитов); в группе пациентов, получавших фоллитропин дельта, произошло снижение риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, так как доля госпитализаций составила всего 0,3%, что в 3 раза меньше, чем в группе пациенток, получавших фоллитропин альфа; повторные циклы не приводили к снижению ре-

зультативности.

При оценке совокупных результатов исследования ESTHER оказалось, что 43,9% женщин достигли живорождения с применением фоллитропин дельта, родив 292 ребенка.

Далее эксперт представила данные РКИ GRAPE по сравнению индивидуального дозирования фоллитропина дельта (n=499) с фоллитропином альфа (n=510) при применении в циклах ЭКО/ИКСИ у пациенток паназиатских стран.

По результатам исследования GRAPE, дизайн которого был схож с дизайном исследования ESTHER, оказалось, что при персонализированном подборе дозы фоллитропина дельта выше частота развивающейся беременности и частота живорождений. Подбор дозы фоллитропина дельта, по сравнению с обычным дозированием фоллитропина альфа, повышает вероятность успеха в свежих циклах во всех возрастных группах; суммарная

доза гонадотропина в группе фоллитропина дельта была значительно меньше по сравнению с группой фоллитропина альфа.

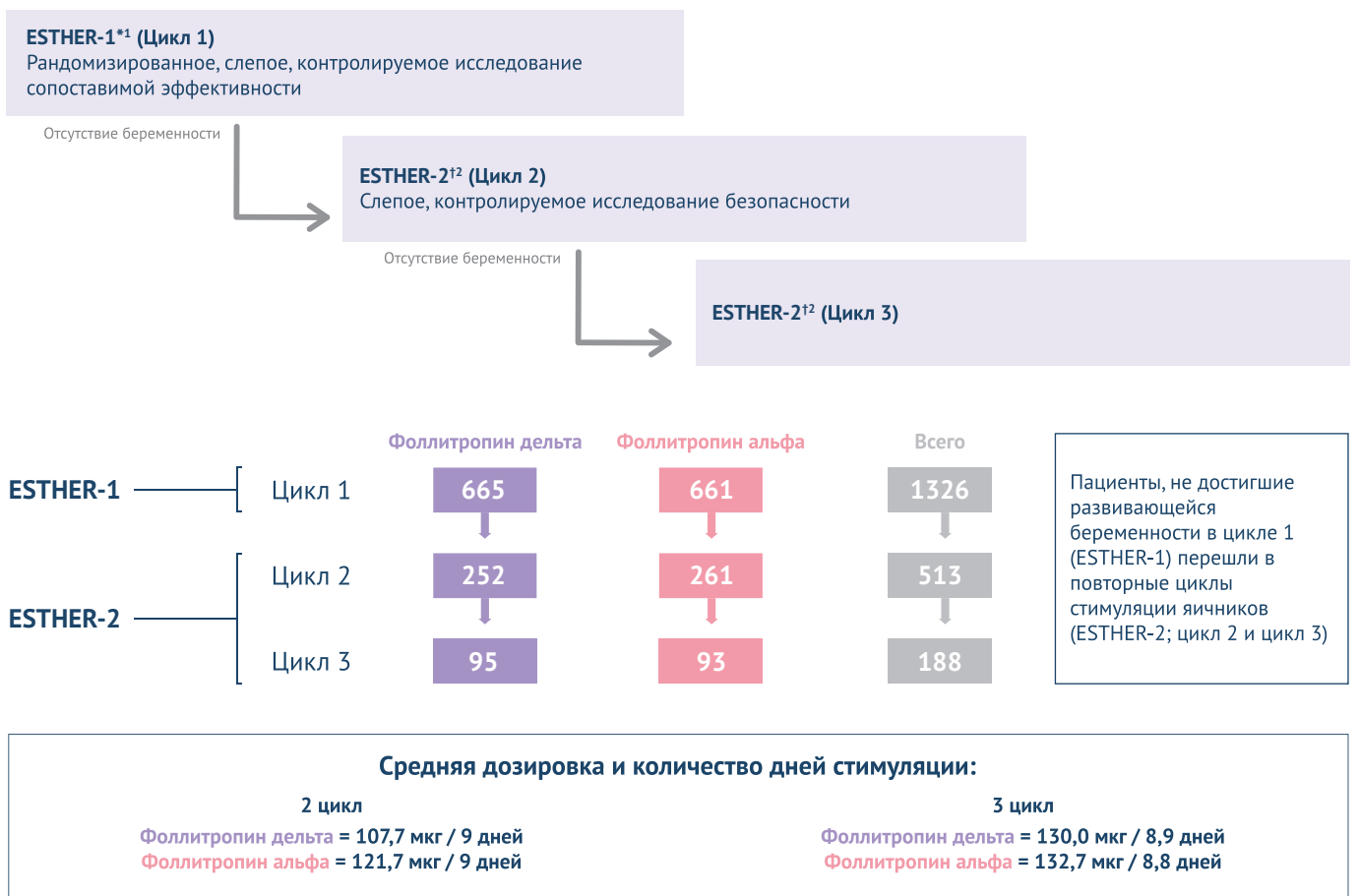
Результаты, полученные в РКИ, были продемонстрированы реальными результатами практического использования протоколов на основе индивидуального подбора дозировки фоллитропина дельта, в следующих клинических случаях, представленных профессором:

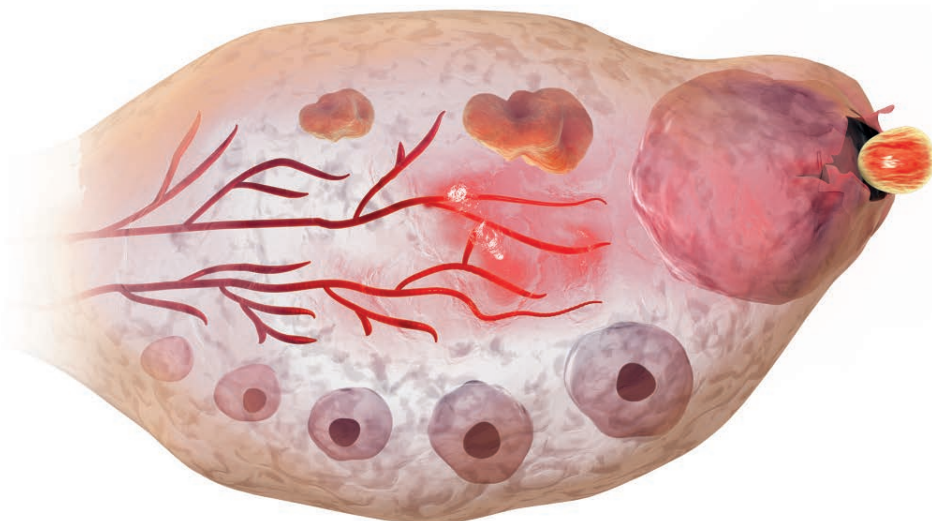
- Пациентка 38 лет, вес 70 кг, ИМТ – 24.; менструальный цикл 28 дн, менструация 5 дн. Первичное бесплодие, мужской фактор (астенотератозооспермия) 2 года. Гормональный статус: ФГС-8,6; ЛГ-4,65; эстрадиол 134, ТТГ-2,24; пролактин – 21,1; АМГ – 2,4; КАФ – 12. Попыток ЭКО не было. Реализован протокол с антагонистами ГнРГ, препаратом фоллитропин дельта в дозировке 12 мкг, триггером трипторелин; 11 дней стимуляции. Учитывая старший репродуктивный возраст пациентки,

была выполнена биопсия клеток наружного слоя 4х бластоцист для проведения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидию (ПГТ-А) с последующей их консервацией. После генетического исследования перенос рекомендован только для 1-го эмбриона.

- Пациентка 39 лет, вес 56 кг, ИМТ – 24.; менструальный цикл 26 дн, менструация 4 дня. Вторичное бесплодие, идиопатическое 8 лет. Гормональный статус: ФГС-10,4; ЛГ-7,62; эстрадиол 69, ТТГ-2,12; пролактин – 326,2; АМГ – 0,8; КАФ – 5. В анамнезе 2 попытки ЭКО. Пациентке проведен протокол на основе индивидуального подбора дозировки с препаратом Рековелль® 12 мкг. Получено 4 бластоцисты. Учитывая старший репродуктивный возраст пациентки, была выполнена биопсия для ПГТ-А с последующей криоконсервацией 3х эмбрионов. После генетического исследования для переноса рекомендован 1 эмбрион.

ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ESTHER





• Пациентка 34 лет, вес 58 кг, ИМТ – 21,3.; менструальный цикл 28 дн, менструация 5 дней. Первичное бесплодие, идиопатическое 7 лет. Гормональный статус: ФГС-1,84; ЛГ-2,01; ТТГ-2,9; пролактин – 8,52; АМГ – 2,34; КАФ – 9. В анамнезе 3 попытки ЭКО: Реализован протокол на основе индивидуального подбора дозировки фоллитропина дельта согласно алгоритму, триггером Овитрель 250 мкг; 14 дней стимуляции. Получено 5 ооцитов, в т.ч. 3 зрелых, и 2 эмбриона, после переноса которых наступила прогрессирующая беременность.

Далее клинический опыт применения фоллитропина дельта у разных групп пациентов был представлен заведующей отделением ВРТ «Центра семейной медицины» г. Екатеринбург, к. м. н., Валентиной Владимировной Медведевой, репродуктологом Центра ЭКО «Виталис», г. Москва, к. м. н. Анфисой Анатольевной Гашенко, репродуктологом Международного центра репродуктивной медицины, г. Санкт-Петербург, к. м. н. Валентиной Андреевны Савиной, главным врачом Центра репродуктивного здоровья г. Ижевска, к. м. н. Ольгой Васильевны Шестаковой, главным врачом «Клиники Нуриевых» Наилем Рафаиловичем Нуриевым, г. Казань и заведующей по клинической работе научно-клинического отделения ВРТ им. Ф. Паулсена ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И.

Кулакова» МЗ РФ, к. м. н., Альминой Михайловны Бирюковой и врачом акушером-гинекологом репродуктологом Центра планирования семьи и репродукции, г. Санкт-Петербург, Вязиловой Мариной Леонидовны. Рассказывая об опыте успешного применения препарата Рековелль®, все эксперты показали, что он эффективен, как у женщин со сниженным овариальным резервом, имеющих эмбрионы низкого качества в предыдущих попытках ЭКО, так и женщин с нормальным овариальным резервом и вынужденным бесплодием. Представляя своих пациентов, эксперты отметили, что препарат дает стабильный ответ яичников на стимуляцию с хорошими результатами дорастания до бластоцист, повышая их качество и, как следствие, повышая качество эмбрионов. Среди множества всех представленных клинических случаев наиболее показательными были следующие:


• Пациентка 44 года, вес 55 кг, ИМТ – 21,2.; менструальный цикл 26 дн. Бесплодие 15 лет. В 2018 году беременность закончилась регрессом в сроке 11 недель. Гормональный статус: ФГС-14,2; ЛГ-2,9; эстрадиол 8,6; ТТГ-1,8; пролактин – 338; АМГ – 0,63; КАФ – 6. На момент обращения супругу 49 лет. В анамнезе попытка ЭКО по ОМС: протокол с антагонистами ГнРГ, 8 дней стимуляции, триггер Овитрель 250 мг; получено 7 клеток, из которых только одна оплодотворилась; при переносе эмбриона беременность не наступила. Был реализован протокол

на основе индивидуального подбора дозировки фоллитропина дельта («полудлинный протокол»), 12 дн. стимуляции. Получено 6 клеток, 5 были оплодотворены; получено 2 бластоцисты хорошего качества, которые перенесены. Результат – клиническая беременность (1 плодное яйцо) и 1 эмбрион в криоконсервации.

• Пациентка 27 лет, вес 55 кг, ИМТ – 19,7; менструальный цикл 25 дн. Бесплодие вынужденное, так как супругу 38 лет, наблюдается в СПИД центре с 2008 года (на АРВТ). Гормональный статус: ФГС- 8,2; ЛГ-4,5; эстрадиол 12,0, ТТГ-1,9; пролактин – 211; АМГ – 1,7; КАФ – 13. Был реализован протокол с антагонистом (Рековелль 8,33 мкг), 8 дн. стимуляции. Получено 6 клеток, 5 были оплодотворены; в итоге - 5 бластоцист хорошего качества, 1 из которых перенесена. Результат – клиническая беременность (1 плодное яйцо).

Таким образом, доказательная база, представленная исследованиями ESTHER и GRAPE, клинический опыт использования продемонстрировали клиническое преимущество индивидуального дозирования фоллитропина дельта. Кроме того, индивидуальный расчет его дозировки имеет преимущество для пациенток с точки зрения удобства приема и потенциально снижает количество посещений врача для мониторинга.

Препарат Рековелль® имеет особый паттерн гликозилирования, максимально схожий с человеческим, четкий индивидуальный алгоритм дозирования, основанный на уровне сывороточного антимюллерового гормона и массы тела, демонстрирует более благоприятный профиль безопасности, снижает вероятность синдрома гиперстимуляции яичников и долю женщин с низким ответом на стимуляцию и особенно рекомендован для лечения пациенток с «бедным» ответом яичников и пациенток с синдромом поликистозных яичников.

Опыт практического применения препарата Рековелль®, представленный специалистами ведущих клиник репродуктологии Москвы, Санкт-Петербурга и Екатеринбурга, подтвердил заявленную эффективность и безопасность препарата. 



Рековелль®
фоллитропин дельта

РЕКОВЕЛЛЬ®

Рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, полученный из линии клеток человека (рЧФСГ).

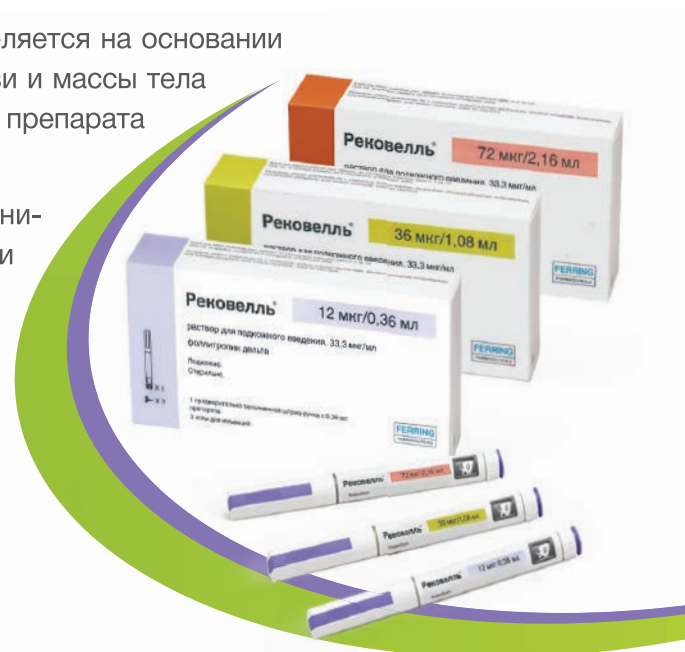
- Аминокислотная последовательность двух субъединиц фоллитропина дельта идентична последовательности аминокислот в эндогенном рЧФСГ человека. Синтез фоллитропина дельта осуществляется и использованием клеток человека линии PER.C6, поэтому профиль гликозилирования отличен от фоллитропина альфа и фоллитропина бета.
- Режим дозирования препарата Рековелль® подбирается индивидуально для каждой пациентки и должен быть направлен на получение ответа яичников при благоприятных показателях эффективности и безопасности. Доза препарата указывается в микрограммах. Режим дозирования и доза препарата Рековелль® не могут применяться к другим лекарственным препаратам гонадотропинов.
- В первом цикле терапии суточная доза препарата определяется на основании концентрации антимюллера гормона (АМГ) в плазме крови и массы тела пациентки. На протяжении первого цикла лечения доза препарата не должна меняться.
- Предназначен для контролируемой гиперстимуляции яичников с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) или интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ).*

ФОРМА ВЫПУСКА:

Раствор для подкожного введения. 1 картридж содержит действующее вещество:

фоллитропин дельта 12,0 мкг, 36,0 мкг или 72,0 мкг.

Рековелль в РФ: ЛП-006142.



*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Рековелль.

Подробную инструкцию по препарату Рековелль® можно найти на сайте:
www.ferring.ru



000 «Ферринг Фармасетикалз», 115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 4. Тел.: + 7 (495) 287-03-43, факс: + 7 (495) 287-03-42. e-mail: info@ferring.ru. www.ferring.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

На правах рекламы

RU-RMMH-2100009