

Применение корифоллитропина альфа в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет

Д.А.Кулешова^{✉1}, Н.Ю.Мелехова², Т.А.Густоварова¹, А.Н.Иванян¹, А.Л.Чернякова², С.Б.Крюковский¹

¹ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28;

²ООО «Медицинский центр «Гинея». 214000, Россия, Смоленск, ул. Пржевальского, д. 6/25

Целью исследования явилась оценка клинических исходов, эмбриологических характеристик, фармакоэкономических аспектов применения корифоллитропина альфа в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), проведенных у пациенток старше 40 лет за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС). Проведен анализ 40 программ ВРТ за счет средств ОМС (20 пациенток, которым контролируемая овариальная стимуляция – КОС – проводилась с использованием фоллитропина альфа, 20 исследуемых, КОС которым проводилась с применением корифоллитропина альфа). Анализировались данные анамнеза, клинического и гинекологического обследования, гормонального статуса, ультразвукового исследования, параметры фолликулогенеза в протоколе стимуляции, число и качество полученных ооцитов, эмбрионов. Выявлено, что эффективность применения корифоллитропина альфа и фоллитропина альфа у пациенток старше 40 лет не отличается. Проведение программы ВРТ с использованием корифоллитропина альфа является более фармакоэкономически обоснованным и позволяет сэкономить бюджетные средства.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, возраст, обязательное медицинское страхование, корифоллитропин альфа.

✉ darja-gruzdova@rambler.ru

Для цитирования: Кулешова Д.А., Мелехова Н.Ю., Густоварова Т.А. и др. Применение корифоллитропина альфа в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет. Гинекология. 2016; 18 (6): 20–23.

Corifollitropin alfa application in art programs in women over 40 years

D.A.Kuleshova^{✉1}, N.Yu.Meleshova², T.A.Gustovarova¹, A.N.Ivanyan¹, A.L.Chernyakova², S.B.Kryukovskiy¹

¹Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28;

²LLC Medical Center "Guinea". 214000, Russian Federation, Smolensk, ul. Przheval'skogo, d. 6/25

Purpose of the study is evaluation of clinical outcomes, embryological characteristics, pharmacoeconomic aspects of corifollitropin alfa application in the ART programs, conducted in patients older than 40 years at the expense of mandatory health insurance funds (compulsory medical insurance). 40 ART programs at the expense of the compulsory medical insurance (OMS) were analyzed (20 patients whose controlled ovarian stimulation – COS was carried out using follitropin alfa, 20 patients, whose COS was conducted using corifollitropin alfa). We analyzed the data of the anamnesis, clinical and gynecological examinations, hormonal status, ultrasound scans, folliculogenesis parameters in stimulation protocol, number and quality of the oocytes, embryos. The effectiveness of corifollitropin alfa and follitropin alfa in patients older than 40 years is the same. Implementation of the ART programs using corifollitropin alfa is more pharmacoeconomically reasonable and saves budget money.

Key words: assisted reproductive technology, age, compulsory health insurance, corifollitropin alfa.

✉ darja-gruzdova@rambler.ru

For citation: Kuleshova D.A., Meleshova N.Yu., Gustovarova T.A. et al. Corifollitropin alfa application in art programs in women over 40 years. Gynecology. 2016; 18 (6): 20–23.

Введение

В настоящее время наиболее прогрессивным методом лечения бесплодия являются программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), позволяющие эффективно преодолевать практически любые формы данного патологического состояния. Ведущим направлением развития и совершенствования метода ВРТ является индивидуальный подход, выбор оптимального протокола стимуляции яичников для каждой пациентки, позволяющий повысить эффективность лечения и снизить вероятность развития синдрома гиперстимуляции яичников. Важнейшим этапом программ ВРТ является контролируемая овариальная стимуляция (КОС) с целью получения большего числа ооцитов и эмбрионов, а следовательно, повышения вероятности зачатия. Основными препаратами, назначаемыми для КОС, являются гонадотропины. Помимо широко известных препаратов человеческого менопаузального гонадотропина, рекомбинантного фолликулостимулирующего (рФСГ) и лютеинизирующего гормонов, в течение последних 5 лет применяют корифоллитропин альфа – рФСГ пролонгированного действия. У женщин в рамках программ ВРТ однократное инъекционное введение препарата позволяет запустить и поддерживать процесс роста и созревания нескольких фолликулов в течение 1 нед, за счет более длительного периода полувыведения, заменяя первые 7 дней инъекций ежедневных гонадотропинов [1]. Согласно исследованию зарубежных коллег использование корифоллитропина альфа в циклах экстракорпораль-

ного оплодотворения (ЭКО)/ИКСИ (от англ. ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection) сопоставимо с применением рФСГ по эффективности, однако имеет ряд преимуществ в связи с лучшей переносимостью и комплаентностью пациенток [2].

По данным Национального регистра ВРТ, с каждым годом значительно увеличивается число женщин 40 лет и старше, включенных в цикл ЭКО/ИКСИ, без тенденции к снижению [3]. Учитывая, что физиологический процесс угасания функциональной активности яичников является одной из важнейших преград на пути эффективности программ ВРТ, лечение таких пациенток требует не только выбора оптимального протокола стимуляции с учетом риска «бедного» ответа яичников, но и своевременного назначения программ с донорскими ооцитами. Расширение показаний для проведения программ ВРТ за счет средств системы обязательного медицинского страхования (ОМС) согласно приказу №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [4], с одной стороны, дает шанс на желанную беременность для большего числа женщин, в том числе и для пациенток старшей возрастной группы, с другой, требует оптимизации затрат на лечение таких пациенток. Экономия финансовых средств, рациональное расходование и перераспределение бюджета позволят обеспечить квалифицированной медицинской помощью большее число нуждающихся пациенток.

Целью исследования явилась оценка клинических исходов и эмбриологических характеристик, фармакоэкономических аспектов применения корифоллитропина альфа (Элонва®) в программах ВРТ, проведенных у пациенток старше 40 лет в рамках территориальной программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам Российской Федерации.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 40 пациенток старше 40 лет, прошедших программу ВРТ за счет средств системы ОМС. В 1-ю группу вошли 20 пациенток, которым КОС проводилась с использованием фоллитропина альфа в дозе 300 МЕ ежедневно и трипторелина в дозе 0,1 мг ежедневно (1,2 мг на курс). Ко 2-й группе были отнесены 20 исследуемых, стимуляция овуляции которым проводилась с применением корифоллитропина альфа в дозе 100 мкг (6 пациенток) или 150 мкг (14 пациенток) – однократно (при массе тела до 60 кг – 100 мкг; свыше 60 кг – 150 мкг) и трипторелина в дозе 0,1 мг ежедневно (1,2 мг на курс). У всех пациенток обеих групп дополнительно с 8-го дня стимуляции до дня введения триггера назначали менотропины (Менопур Мультидоза) в дозе 75 и 150 МЕ ежедневно.

Критериями включения в исследование явились возраст 40 лет и старше, отсутствие противопоказаний к ВРТ, проведение программы за счет ОМС. Критерии исключения – возраст моложе 40 лет, использование донорских ооцитов в изучаемом цикле, наличие синдрома гиперстимуляции яичников в анамнезе, проведение программы за счет личных средств. Всем исследуемым проводили клиническое и гинекологическое обследование в соответствии со стандартами и порядками оказания медицинской помощи, исследовали концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона, эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ) на 2–3-й день менструального цикла, определяли ультразвуковые параметры яичников – объем яичников и количество антральных фолликулов в них.

После проведения КОС при наличии более 2 фолликулов диаметром 17 мм и более вводился триггер овуляции – хорионический гонадотропин человека – ХГЧ (10 000 МЕ). Через 36 ч после инъекции ХГЧ проводилась пункция фолликулов. При проведении оплодотворения *in vitro* или методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) эмбриологом проводилась морфологическая оценка ооцитов. После денудации при наличии 2 про- нуклеусов в цитоплазме ооцита фиксировалось нормальное оплодотворение. На 3-и сутки культивирования проводилась оценка морфологиче-

ских параметров эмбрионов: симметрия, фрагментация blastomeres, скорость дробления. Перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки производился на 3 или 5-е сутки. На 14-е сутки после ПЭ определяли уровень β -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови, при наличии подъема – фиксировали биохимическую беременность. При визуализации плодного яйца в полости матки на 21-й день после эмбриотрансфера регистрировали клиническую беременность. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета Statistica 10 for Windows. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю (M) и ошибку средней арифметической (m). Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по критерию Манна–Уитни, критерию χ^2 . Разницу считали достоверной, если величина p не превышала 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст женщин 1-й группы составил $40,80 \pm 0,31$ года, 2-й группы – $40,65 \pm 0,21$ года ($p > 0,05$). Возраст супругов пациенток 1-й группы от 26 до 57 лет и в среднем составил $40,20 \pm 1,49$. У супругов исследуемых 2-й выборки возраст от 30 до 48 лет, $39,15 \pm 0,84$ в среднем ($p > 0,05$). Основные клинико-анамнестические данные пациенток обеих групп отражены в табл. 1.

Следует отметить, что ведущим фактором бесплодия у женщин 1-й группы был трубно-перитонеальный – 14 (70%), у исследуемых 2-й когорты частота встречаемости трубно-перитонеального и мужского факторов была одинаковой – 8 (40%). Как представлено в табл. 1, пациентки 1 и 2-й групп не имеют статистически значимых различий по описанным параметрам ($p > 0,05$). Следовательно, представляется возможным анализ применения

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток			
	1-я группа, n=20		2-я группа, n=20
Индекс массы тела, кг/м²	23,25±0,57		23,10±0,56
Возраст начала менструации, годы	13,55±0,25		13,50±0,27
Длительность менструации, дни	4,65±0,17		4,55±0,19
Длительность менструального цикла, дни	27,55±0,39		27,70±0,37
Анамнез бесплодия			
Длительность бесплодия, годы	9,07±1,31		9,88±1,33
Фактор бесплодия (число пациенток)	Трубно-перитонеальный	14 (70%)	8 (40%)
	Мужской	3 (15%)	8 (40%)
	Эндокринный	2 (10%)	3 (15%)
	Сочетанный	1 (5%)	1 (5%)
Предшествующие циклы ЭКО/ИКСИ в анамнезе (число пациенток)	7 (35%)		11 (55%)
Параметры овариального резерва			
Число антральных фолликулов (AFC)	4,35±0,51		4,15±0,53
Объем яичников	5,3±0,92		5,5±0,19
ФСГ, мМЕ/мл	7,58±0,56		8,9±0,83
АМГ, нг/мл	1,10±0,37		1,63±0,39

Таблица 2. Эмбриологические характеристики в исследуемых группах			
	1-я группа, n=20	2-я группа, n=20	p
Число фолликулов	5,95±0,80	5,05±0,93	>0,05
Число ооцитов	5,10±0,67	4,35±0,80	>0,05
Число ооцитов/число фолликулов	72,2%	91,1%	>0,05
Число ооцитов в метафазе II	4,35±0,64	2,85±0,39	>0,05
Число ооцитов в метафазе II/число ооцитов	80,3%	74,5%	>0,05

Таблица 3. Сравнение двух циклов ВРТ у одних и тех же пациенток с применением разных форм рФСГ			
	Гонал-Ф, n=8	Элонва®, n=8	p
Число фолликулов	3,13±0,65	4,63±0,86	>0,05
Число ооцитов	3,0±0,49	4,0±0,67	>0,05
Число зрелых ооцитов (метафаза II)	2,38±0,60	2,63±0,40	>0,05
2PN2PB	1,88±0,24	2,25±0,39	>0,05
Число эмбрионов хорошего качества (A+B) на 3-и сутки	1,13±0,24	1,63±0,28	>0,05
Частота наступления беременности	0	3 (37,5%)	>0,05

Таблица 4. Цены лекарственных средств			
Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Дозировка	Цена (с НДС,10%), руб.
Корифоллитропин альфа	Элонва®	100 или 150 мкг №1	20 058
Трипторелин	Диферелин	0,1 мг №7	2522
Фоллитропин альфа	Гонал-Ф	22 мкг №1	5139
Человеческий менопаузальный ФСГ	Менопур Мультидоза	1200 ME №1	9768

схем стимуляции овуляции с фоллитропином альфа и корифоллитропином альфа в исследуемых когортах.

При оценке параметров фолликулогенеза и оогенеза в исследуемом цикле статистически значимых отличий выявлено не было (табл. 2).

Следует отметить, что у пациенток 2-й группы доля фолликулов, содержащих ооциты, была больше в сравнении с женщинами, получавшими фоллитропин альфа, а доля зрелых ооцитов – меньше. На основании данных, полученных J. Lee и соавт. [5], можно предположить, что большее число незрелых фолликулов во 2-й группе обусловлено тем, что более 1/2 (55%) исследуемых имели предыдущие циклы ЭКО/ИКСИ в анамнезе.

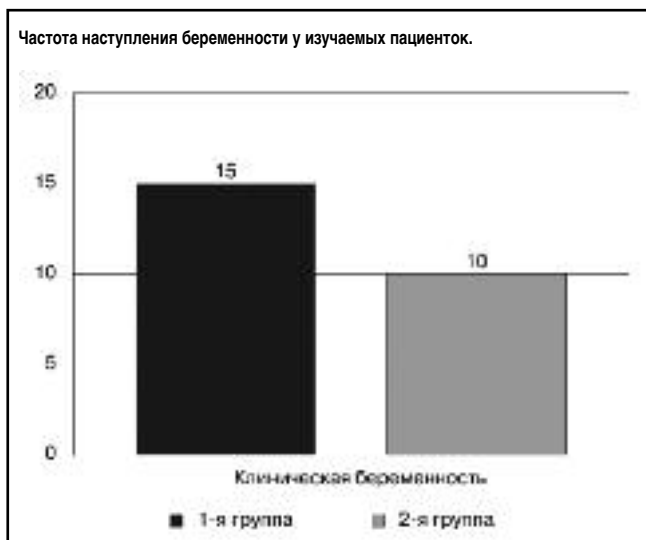
Доля зигот с нормальным оплодотворением (2PN2PB) в 1-й группе составила 77,3%, во 2-й группе – 75,7% ($p>0,05$).

Число переносимых эмбрионов у пациенток 1-й когорты составило 1,90±0,07, 2-й – 1,65±0,49 ($p>0,05$). Доля эмбрионов разного качества также не имела статистически значимых различий.

Частота наступления беременности у изучаемых пациенток отражена на рисунке.

У 3 (15%) пациенток 1-й группы была зарегистрирована клиническая беременность, среди женщин 2-й группы клиническая беременность была получена в 2 (10%) случаях ($p>0,05$).

В ходе исследования было выявлено, что 8 женщин 2-й группы имели в анамнезе попытку программы ВРТ, в ходе которой индукция суперовуляции им проводилась с использованием рФСГ для ежедневного введения (Гонал-Ф). Оценка анамнестических данных, показателей клинико-ла-



бораторного обследования не проводилась ввиду того, что это одни и те же женщины, но в разных циклах. Сравнение программ ВРТ с использованием разных лекарственных препаратов данных пациенток отражено в табл. 3.

Как представлено в табл. 3, при использовании корифоллитропина альфа число ооцитов, зигот с нормальным оплодотворением, эмбрионов хорошего качества у исследуемых пациенток было получено больше по сравнению с циклом с ежедневной формой рФСГ. Достоверных различий получено не было, вероятно, ввиду небольшого объема изучаемой выборки. Полученные данные совпадают с исследованием L. Salgueiro и соавт., в ходе которого было выявлено, что использование корифоллитропина альфа у пациенток с бедным ответом и предыдущими неудачными попытками ЭКО/ИКСИ в длинном протоколе стимуляции является более эффективной альтернативой ежедневным формам рФСГ [6].

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными метаанализа, проведенного S. Fensore и соавт. [7], свидетельствующими о том, что эффективность применения в циклах ЭКО/ИКСИ корифоллитропина альфа и ежедневных форм рФСГ не отличается. В связи с этим представляется возможным проведение фармакоэкономической оценки применения этих препаратов у пациенток старше 40 лет, включенных в программу ВРТ за счет средств системы ОМС.

Стоимость препаратов была определена на основании данных Государственного реестра цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства) по состоянию на 25 октября 2016 г. [8] (табл. 4).

Количество упаковок лекарственных препаратов на курс стимуляции у пациенток 1-й группы составило: 8 упаковок фоллитропина альфа (Гонал-Ф), 2 упаковки трипторелина (Диферелин), 1 флакон человеческого менопаузального гонадотропина (Менопур Мультидоза), стоимость цикла

КОС – 55 924 руб. У исследуемых 2-й группы – 1 упаковка корифоллитропина альфа (Элонва®), 2 упаковки трипторелина и 1 флакон препарата Менопур Мультидоза. Стоимость курса КОС – 34 870 руб. Таким образом, стоимость медикаментозного обеспечения КОС во 2-й группе (с применением корифоллитропина и трипторелина) ниже, чем с применением традиционной схемы с фоллитропином альфа, на 21 054 руб.

Заключение

Таким образом, использование рФСГ пролонгированного действия – корифоллитропина альфа – не уступает по эффективности применению ежедневных инъекций рФСГ у пациенток старше 40 лет, а также способствует лучшей комплаентности и переносимости цикла овариальной стимуляции. В программах ВРТ за счет средств системы ОМС выбор данного препарата также является фармакоэкономически обоснованным, позволяет грамотно использовать средства бюджета и оказать квалифицированную медицинскую помощь большему числу пациенток.

Литература/References

1. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Элонва®. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>. / *Ofitsial'naya instruktsiia po primeneniui lekarstvennogo preparata Elonva®. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv*. <http://grls.rosminzdrav.ru/>. [in Russian]
2. Requena A, Cruz M, Collado D et al. Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin. *Reproductive BioMedicine Online* 2013; 26: 253–9.
3. http://www.rabr.ru/registr_otchet.php1 http://www.rabr.ru/d_registr_otchet/pdf.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». / *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 30 avgusta 2012 g. № 107n «O poriadke ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii, protivopokazaniakh i ogranicheniiakh k ikh primeneniui»*. [in Russian]
5. Lee JE, Kim SD, Jee BC et al. Oocyte maturity in repeated ovarian stimulation. *Clin Exp Reprod Med* [Internet] 2011; 38 (4): 234–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3283078&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Salgueiro LL, Rolim JR, Moura BRL et al. Evaluation of results obtained with corifollitropinalfa after poor ovarian response in previous cycle using recombinant follicular stimulating hormone in the long-term protocol. *JBRA Assisted Reproduction* 2016; 20 (3): 123–6.
7. Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Corifollitropinalfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Ovarian Res* [Internet]. *J Ovarian Research* 2015; 8 (1): 33. Available from: <http://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-015-0160-4>
8. Государственный реестр цен на ЖНВЛП (ЖНВЛС) по состоянию на 25 октября 2016 г. <http://farmcom.info/site/reestr/>. / *Gosudarstvennyi reestr tsen na ZhNVLP (ZhNVLs) po sostoiianiiu na 25 oktiabria 2016 g.* <http://farmcom.info/site/reestr/>. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кулешова Дарья Андреевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ, врач акушер-гинеколог. E-mail: darja-gruzdova@rambler.ru

Мелехова Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, проф., глав. врач ООО МЦ «Гинея». E-mail: melechova@yandex.ru

Густоварова Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Иванян Александр Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: ivanyan@bk.ru

Чернякова Анна Леонидовна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО МЦ «Гинея». E-mail: chernyakova@yandex.ru

Крюковский Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического фак-та ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: agpsf@smolgu.ru