

Эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа в циклах экстракорпорального оплодотворения

Н. В. Башмакова, Д. О. Мазуров, О. В. Чермянинова, Ю. Н. Кожекина

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, г. Екатеринбург

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа Фоллитроп и Гонал-Ф при проведении контролируемой овариальной стимуляции для программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с бесплодием.

Дизайн: двойное проспективное рандомизированное исследование.

Материалы и методы. В исследование включили 50 пациенток с бесплодием, которым была показана стимуляция суперовуляции в программе ВРТ. Пациенток стратифицировали на две группы: в первой (n = 25) выполняли контролируемую овариальную стимуляцию Фоллитропом, во второй (n = 25) — препаратом Гонал-Ф. Оба препарата применяли в стартовой дозировке 150–225 МЕ со 2-го дня менструального цикла до введения триггера овуляции. В ходе стимуляции дозировки изменяли в диапазоне от 75 до 300 МЕ/сут в зависимости от динамики ответа яичников. Все стимуляции были проведены по однотипным протоколам с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

Результаты. Фоллитроп отличался от препарата Гонал-Ф достоверно меньшей средней продолжительностью овариальной стимуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при большей суточной и сопоставимой курсовой дозе, а также при меньшем количестве растущих фолликулов. Результативность циклов ЭКО статистически значимо не различалась. Побочных эффектов и аллергических реакций в обеих группах не обнаружено.

Заключение. Фоллитроп и Гонал-Ф являются безопасными фолликулостимулирующими средствами с сопоставимо высокой клинической эффективностью.

Ключевые слова: фоллитропин альфа, Фоллитроп, Гонал-Ф, экстракорпоральное оплодотворение, перенос эмбрионов.

Efficacy and Safety of Follitropin Preparations in In-Vitro-Fertilization Cycles

N. V. Bashmakova, D. O. Mazurov, O. V. Tchermyaninova, Yu. N. Kozhekina

Ural Research Institute for Maternity and Child-Care Support, Ekaterinburg

Study Objective: To compare the efficacy and safety of two follitropin alfa preparations (Follitrope and Gonal-F) when used for controlled ovarian stimulation in assisted-reproductive technology (ART) programs in infertile female patients.

Study Design: This was a double-blind, prospective, randomized study.

Materials and Methods: The study included 50 infertile female patients who were candidates for ovarian hyperstimulation as part of ART programs. Patients were stratified into two groups, depending on the preparation used for controlled ovarian stimulation: Follitrope in Group I (n = 25) and Gonal-F in Group II (n = 25). Both preparations were used at a starting dose of 150–225 IU between Day 2 of the menstrual cycle and trigger shot. During the stimulation period, the doses varied, ranging from 75 to 300 IU, depending on the changes in ovarian response. In all cases, stimulation was done using similar protocols with gonadotropin-releasing hormone antagonists.

Study Results: Follitrope and Gonal-F showed different results: The mean duration of ovarian stimulation in in-vitro-fertilization (IVF) programs was significantly shorter in the Follitrope group than in the Gonal-F group, while a daily dose was significantly higher in the Follitrope group, but a total dose was similar. In addition, women who were given Follitrope had fewer growing follicles than those who received Gonal-F. The efficacy of IVF cycles was not significantly different. No side effects or allergic reactions were reported in either group.

Conclusion: Follitrope and Gonal-F are safe follicle-stimulating agents with high comparable clinical efficacy.

Keywords: follitropin alfa, Follitrope, Gonal-F, in-vitro-fertilization, embryo transfer.

Проблема бесплодного брака не теряет своей актуальности [7, 11]. На сегодняшний день одним из наиболее эффективных методов преодоления бесплодия является процедура ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ) [3, 9, 10, 16]. Данный метод получил широкое распространение на территории РФ: по данным Российской ассоциации репродукции человека (2012), ежегодно в России выполняется около 60 000 циклов ЭКО и ПЭ [5]. Один из основных этапов при этом — контролируемая овариальная стимуляция (КОС) яичников, которая осуществляется препаратами гонадо-

тропинов, в том числе фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [2, 6, 8, 15].

На российском рынке представлены два препарата фоллитропина альфа — Гонал-Ф и Фоллитроп. Гонал-Ф используется в клиниках РФ в протоколах ЭКО и ПЭ более 10 лет, имеется большое количество исследований, подтверждающих его клиническую эффективность [12–14]. Фоллитроп относительно недавно появился на российском рынке, и данных о его клинической эффективности в нашей стране практически нет. Кроме того, на сегодняшний день отсут-

Башмакова Надежда Васильевна — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: otm@niioom.ru

Кожекина Юлия Николаевна — младший научный сотрудник, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: yunima@mail.ru

Мазуров Дмитрий Олегович — к. м. н., заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: dmazurov@mail.ru

Чермянинова Ольга Валерьевна — к. м. н., младший научный сотрудник, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: helgakuz@yandex.ru

ствуют четко установленные критерии выбора конкретного препарата и сведения об экономической эффективности их использования [1, 4].

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа Фоллитроп и Гонал-Ф при проведении КОС для программ ВРТ у пациенток с бесплодием.

Задачи исследования:

- 1) изучить особенности протоколов КОС при использовании различных препаратов фоллитропина альфа;
- 2) провести сравнительный анализ эмбриологических показателей при использовании Фоллитропа и препарата Гонал-Ф;
- 3) выполнить клиничко-статистический анализ результатов лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ при применении различных препаратов фоллитропина альфа;
- 4) оценить побочные эффекты и аллергические реакции, связанные с применением Фоллитропа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Двойное проспективное рандомизированное исследование было проведено в марте — июне 2015 г. на базе отделения ВРТ ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России). Для решения поставленных задач отобрали 50 пациенток с бесплодием различного генеза.

Критерии включения в исследование:

- женщины в возрасте 20–38 лет, страдавшие бесплодием, которым было показано проведение стимуляции суперовуляции в программе ВРТ;
- длительность бесплодия свыше 1 года;
- периодичность менструального цикла: $24-35 \pm 3$ дня;
- ИМТ — $17-29$ кг/м²;
- менее трех циклов ЭКО в анамнезе, отсутствие стимуляции в программе ЭКО и стимуляции кломифеном в течение как минимум одного менструального цикла до включения в исследование;
- приемлемые для проведения ЭКО параметры спермограммы, включая возможность ИКСИ.

Критерии исключения:

- неконтролируемые эндокринные заболевания;
- синдром поликистозных яичников с гиперандрогенией или сходными симптомами;
- тяжелый эндометриоз;
- хронические сердечно-сосудистые заболевания, болезни печени, легких или почек;
- злоупотребление алкоголем или употребление наркотических веществ в течение предшествующих 12 месяцев;
- противопоказания к применению ФСГ, хорионического гонадотропина, прогестерона или антагонистов ГнРГ;
- злокачественные опухоли молочных желез, гипоталамуса, гипофиза;
- беременность, кормление грудью, идиопатическая меноррагия, гиперчувствительность к входящим в состав препаратов веществам, первичное и вторичное истощение яичников;
- пороки развития половых органов, препятствующие наступлению беременности;
- пограничные, злокачественные и доброкачественные опухоли яичников;
- тромбоз, тромбоз, тромбоз (в том числе в анамнезе);

- синдром гиперстимуляции яичников тяжелой степени в анамнезе;
- «бедный» ответ при стимуляции суперовуляции в анамнезе (менее трех зрелых фолликулов);
- базальный уровень ФСГ более 13 МЕ/мл по результатам скринингового эндокринологического исследования;
- заболевания матки, препятствующие наступлению беременности.

Обследование супружеских пар проводили по единой схеме, включавшей сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, клиничко-лабораторное обследование, УЗИ, консультирование терапевтом, по показаниям — эндокринологом, маммологом, андрологом. Предварительное обследование супружеских пар соответствовало приказу Минздрава России № 107н от 30 августа 2013 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», по его результатам исключали репродуктивно значимые инфекции, гормональные расстройства и тяжелые нарушения сперматогенеза.

Дополнительные исследования:

- определение уровня антимюллерова гормона на 2-й день менструального цикла;
- измерение уровней эстрадиола на 2-й день менструального цикла и в день введения триггера овуляции;
- УЗИ органов малого таза на 1-й, 4–6-й, 7–10-й день КОС.

В зависимости от того, каким препаратом была выполнена КОС, пациенток разделили на две группы: *в первой группе* (n = 25) применяли Фоллитроп в стартовой дозировке 150–225 МЕ со 2-го дня менструального цикла до введения триггера овуляции; *во второй группе* (n = 25) — Гонал-Ф также в стартовой дозировке 150–225 МЕ со 2-го дня менструального цикла до введения триггера овуляции. В ходе стимуляции дозировки препаратов изменяли в диапазоне от 75 до 300 МЕ/сут в зависимости от динамики ответа яичников.

Пациентки обеих групп являлись жительницами Екатеринбург и Свердловской области, группы были сопоставимы по возрасту, частоте и структуре соматической и гинекологической патологии. Основной причиной бесплодия в обеих группах служил трубный фактор (72,0% в первой группе и 80,0% во второй).

КОС проводили по однотипным протоколам с применением антагонистов ГнРГ (цетрореликса, ганиреликса). В качестве триггера овуляции использовали хориогонадотропин альфа в фиксированной дозировке 6500 МЕ.

Статистическая обработка материала выполнена на IBM PC с применением программ Microsoft Excel 2010 для Windows 7 и пакета Statistica 6.0 (StatSoft). Оценку статистической значимости различий между группами проводили при помощи теста Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные особенности протоколов КОС приведены в *таблице 1*. Из представленных данных видно, что для получения адекватного ответа на стимуляцию Фоллитроп необходимо назначать в больших дозах, чем Гонал-Ф (различия препаратов по средним суточным дозам статистически значимы). Но при этом за счет меньшей длительности стимуляции Фоллитропом общие курсовые дозы сравниваемых препаратов достоверно не различались. Уровни эстрадиола в группах в день введения триггера

Оптимальное решение



ФОЛЛИТРОП®

Фоллитропин альфа



- Доказанная эффективность и безопасность
- Конкурентно привлекательная цена
- Рентабельность для ОМС
- Включен в стандарт ВРТ
- Необходимость диверсификации препаратов

119435, Москва, Большой Саввинский переулок, д.12, стр.16. Тел.: +7 495 984 28 40
Для корреспонденции: 119435, Москва, а/я 46 ООО «Мир-Фарм»
E-mail: info@mirpharm.ru • www.mirpharm.ru

Таблица 1

Параметры протоколов контролируемой овариальной стимуляции яичников в группах исследования

Параметры	Группа 1 (Фоллитроп, n = 25)	Группа 2 (Гонал-Ф, n = 25)	P
Средняя суточная доза, МЕ	178,46	140,43	0,001
Курсовая доза, МЕ	1498,44	1345,50	0,074
Длительность стимуляции, дни	8,44	9,64	0,001
Средний уровень эстрадиола в день введения триггера, пг/мл	2030,88	2073,25	0,430
Количество фолликулов	9,72	13,0	0,016

Таблица 2

Особенности эмбриологических протоколов в группах исследования

Параметры	Группа 1 (Фоллитроп, n = 25)	Группа 2 (Гонал-Ф, n = 25)	P
Всего яйцеклеток	7,48	9,48	0,059
Зрелые яйцеклетки (MII)	5,12	7,32	0,010
Всего эмбрионов	4,48	5,48	0,100
Эмбрионы высокого качества	1,96	1,60	0,209

Таблица 3

Качественные характеристики эмбриологических протоколов в группах исследования, %

Параметры	Группа 1 (Фоллитроп, n = 25)	Группа 2 (Гонал-Ф, n = 25)	P
Частота наступления беременности	40,0	44,0	0,390
Частота имплантации	28,9	27,9	0,415

были сопоставимы. Выявлено большее количество растущих и «отпунктированных» фолликулов при использовании препарата Гонал-Ф ($p < 0,05$).

Основные особенности эмбриологических протоколов представлены в таблице 2. Несмотря на значительно большее количество фолликулов во второй группе (Гонал-Ф), по общему числу полученных яйцеклеток группы оказались сопоставимы, однако зрелых ооцитов категории MII также было больше во второй группе ($p = 0,01$). При этом общее число эмбрионов в группах не различалось. Количество эмбрионов высокого качества (7–8 бластомеров на 3-и сутки дробления) в исследуемых группах было сопоставимым.

Количественные характеристики эмбриологических протоколов и протоколов стимуляции являются важными, но не определяющими параметрами. Основной интерес для врачей-репродуктологов представляют качественные характеристики, которые в программах ЭКО определяются частотой наступления беременности и частотой имплантации. Данные по этим показателям приведены в таблице 3. Из них очевидно, что сравниваемые препараты не имеют статистически значимых различий ни по частоте наступления беременности, ни по частоте имплантации.

В ходе проведения исследования не было отмечено побочных эффектов и аллергических реакций, связанных с приемом препаратов.

Проанализировав полученные данные, можно сделать следующие выводы:

- 1) особенностями Фоллитропа являются меньшая, чем у препарата Гонал-Ф, средняя продолжительность КОС в программах ЭКО при большей суточной и сопоставимой курсовой дозировке и меньшем числе растущих фолликулов;

- 2) количество эмбрионов высокого качества, полученных в результате стимуляции препаратом Фоллитроп, достоверно не отличается от количества качественных эмбрионов, полученных в результате стимуляции препаратом Гонал-Ф;
- 3) в результате КОС, проведенной препаратом Фоллитроп, частота наступления беременности и частота имплантации сопоставимы с аналогичными показателями при использовании препарата Гонал-Ф, что позволяет рекомендовать Фоллитроп для широкого применения в клинической практике;
- 4) отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций, связанных с приемом Фоллитропа, свидетельствует о его хорошей переносимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что Фоллитроп и Гонал-Ф являются безопасными фолликулостимулирующими средствами и имеют сопоставимо высокую клиническую эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аншина М. Б., Шамугия Н. Л., Смирнова А. А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности триггеров овуляции в программах ВРТ // Пробл. репродукции. 2011. № 5. С. 70–72.
2. Бекетова А. Н., Краснопольская К. В., Назаренко Т. А., Кабанова Д. И. Мочевые и рекомбинантные гонадотропины в про-

граммах ЭКО (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2014. № 3. С. 45–52.

3. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с.
4. Боярский К. Ю. Влияние гликозилирования молекулы ФСГ на фолликулярную динамику и овариальную стимуляцию в про-

- граммах ЭКО/ИКСИ (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2012. № 4. С. 40–44.
5. Корсак В. С., Лутонина И. В., Смирнова А. А., Шурыгина О. В. 17-й ежегодный ретроспективный отчет с 1995 г. URL: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/rahr_14.pdf (дата обращения — 15.08.2015).
 6. Краснополянская К. В., Калугина А. С. Феномен бедного ответа яичников на стимуляторы овуляции в программах ЭКО (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2004. № 1. С. 51–58.
 7. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова, Л. Н. Кузьмичева. М.: МИА, 2005. 592 с.
 8. Назаренко Т. А., Краснополянская К. В. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. М.: МЕДпрессинформ, 2012. 28 с.
 9. Назаренко Т. А., Мамедова Н. Р., Монахова И. В., Амирова А. А. Принципы выбора препаратов для стимуляции яичников у пациенток программ ЭКО // Пробл. репродукции. 2012. № 3. С. 45–49.
 10. Назаренко Т. А., Смирнова А. А. Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг // Пробл. репродукции. 2004. № 1. С. 36–42.
 11. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 1072 с.
 12. Цагареишвили Г. Г., Хонелидзе Н. Л. Стартовые дозы рекомбинантного ФСГ (Гонал-Ф): результаты рандомизированного сравнительного исследования у женщин в программе ЭКО // Пробл. репродукции. 2005. № 2. С. 5–8.
 13. Al-Inany H., Aboulghar M., Mansour R., Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update // Hum. Reprod. 2003. Vol. 18. N 2. P. 305–313.
 14. Broekmans F. J., Verweij P. J. M., Eijkemans M. J. C., Mannaerts B. M. J. L. et al. Prognostic models for high and low ovarian responses in controlled ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. N 8. P. 1688–1697.
 15. Corifollitropin Alfa Dose-finding Study Group. Randomized dose-response trial of a single injection of corifollitropin alfa to sustain multifollicular growth during controlled ovarian stimulation // Hum. Reprod. 2008. Vol. 23. N 11. P. 2484–2492.
 16. Fauser B. C. J. M., Nargund G., Andersen A. N., Norman R. et al. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. N 11. P. 2678–2684. ■

Библиографическая ссылка:

Башмакова Н. В., Мазуров Д. О., Чермянинова О. В., Кожекина Ю. Н. Эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа в циклах экстракорпорального оплодотворения // Доктор.Ру. Гинекология. 2015. № 11 (112). С. 17–21.