

Э.Ш. АБЛЯЕВА, к.м.н., И.А. БЕНДУСОВ
Клиника «Мать и дитя» Кунцево, Москва

КОРИФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И КОМФОРТНОСТЬ ДЛЯ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА

Проведен анализ сравнения эффективности и безопасности единственного на сегодня препарата корифоллитропина альфа по сравнению с препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ), назначаемыми с целью стимуляции мультифолликулярного роста в рамках методов экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку. По результатам многочисленных источников сделан вывод о сравнимой эффективности в отношении частоты живорождения, клинической и прогрессирующей беременности между пациентками, применявшими корифоллитропин альфа, и пациентками, применявшими рФСГ в течение первых 7 дней стимуляции. Не выявлено статистической разницы между группами препаратов корифоллитропина альфа и рФСГ в отношении частоты эктопической и многоплодной беременности, риска развития СГСЯ, развития пороков эмбриона/плода. Не обнаружено клинически весомой частоты образования антител к корифоллитропину альфа. Выявлены статистические различия в выраженности овариального ответа между группами пациенток, применявших корифоллитропин альфа, и пациенток, применявших препараты рФСГ, выражающиеся в большем количестве получаемых комплексов ооцит-кумулус в группе корифоллитропин альфа. Показана большая удовлетворенность пациентов от приема корифоллитропина альфа по сравнению с препаратами рФСГ за счет снижения количества необходимых инъекций.

Ключевые слова:

корифоллитропин альфа

метаанализ

рандомизированное исследование

Проблема бесплодия во всем мире не становится менее актуальной. В структуре методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ICSI) занимают наиболее заметные позиции. За счет совершенствования технологии ЭКО увеличивается и результативность метода. Однако вопреки ожиданиям эффективность ЭКО значительно не увеличивается на протяжении последних лет. Сам же метод имеет ряд моментов, дискомфортных для пациенток: именно женщины, невзирая на фактор бесплодия, несут главные нагрузки (эмоциональные, временные, разнообразные медицинские риски и др.) при преодолении бесплодия. Женщина, решившая прибегнуть к помощи ЭКО, вынуждена часто в ходе цикла стимуляции посещать лечащего врача, проводить ряд сложных для нее манипуляций, осуществляемых в ряде случаев с ущербом для профессиональной деятельности. Большая часть дискомфорта при следовании назначениям врача приходится на ежедневные инъекции различных препаратов, применяемых в ходе проведения стимуляции. Отказ пациентов от продолжения лечения имеет весьма значительное отрицательное влияние на кумулятивные показатели наступления беременности.

По данным А.К. Schröder (2004) [1], 39,9% супружеских пар, не достигших наступления беременности в ходе цикла ЭКО, отказываются от дальнейших попыток использования данного вида ВРТ. После 4 неудачных протоколов ЭКО/ICSI данный показатель увеличивался до 62,2%. В ходе данного исследования 31% пациенток заявили о том, что необходимость ежедневных инъекций ограничивает их в повседневной жизни, а 57% высказывали разнообразные опасения в связи с процессом инъекционного введения препаратов. По результатам проспективного исследования, выполненного M.F. Verberg et al. [2], наиболее частыми причинами отказа от лечения были психологические и технические сложности проведения непосредственно самого цикла стимуляции. Из 384 супружеских пар 17% отказались от продолжения лечения именно в связи с вышеуказанной причиной. Исследователи отметили, что снижение нагрузки на пациентов, происходящее за счет уменьшения количества назначаемых препаратов, статистически уменьшало количество отказавшихся от лечения пар более чем вдвое. 93 пациента, опрошенных в ходе исследования L. Van den Wijngaard et al. [3], заявили, что наиболее важным для них при выборе метода ВРТ являлось количество необходимых инъекций. Уменьшение количества инъекций оказалось более весомым для большинства опрошенных женщин фактором, нежели риск отмены лечебного цикла ЭКО/ICSI ввиду отсутствия роста фолликулов и риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ). J. Boivin et al. [4] было опрошено 40 супружеских пар, большинство из которых указали на необходимость выполнения назначений врача как на

основной стрессовый момент всего лечения. В ходе исследования, проведенного M. Brandes et al. [5], из 1 391 супружеской пары 391 отказалась от проведения дальнейшего лечения. 22,9% пациентов лечение было прекращено в связи с эмоциональным дистрессом. A. Moini et al. [6] было обследовано 338 супружеских пар, отказавшихся от продолжения лечения. Стресс являлся причиной прекращения лечения методами ВРТ в 169 случаях (50%). 21 453 пациентки, участвовавшие в 22 исследованиях, были включены в обширный систематический обзор, по результатам которого 19,07% пациентов отказались от продолжения лечения, встретившись с трудностями самой процедуры ЭКО/ICSI, а 6,32% указали как на непосредственную причину отказа на физический дискомфорт в ходе проведения многочисленных инъекций [7].

За счет совершенствования технологии ЭКО увеличивается и результативность метода. Однако вопреки ожиданиям эффективность ЭКО значительно не увеличивается на протяжении последних лет

Уменьшение нежелательных эффектов от подобной загруженности пациента должно облегчить для него проведение ЭКО и настроить его более доброжелательно, мотивировать к продолжению или возобновлению лечения указанным методом, а соответственно, и увеличить кумулятивные показатели частоты наступления беременности.

Среди всех известных на сегодня гонадотропинов решению подобной задачи способствует использование корифоллитропина альфа. Первая информация о синтезе молекулы корифоллитропина альфа датируется 1992 г. [8]. Все тропные гормоны гипофиза: фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ), тиреотропный (ТТГ), а также хорионический гонадотропин (ХГЧ), который тоже относят к группе тропных гормонов, являются гликопротеинами-гетеродимерами, состоящими из двух субъединиц: α и β . Эти субъединицы соединены двумя дисульфидными мостиками, к каждой субъединице присоединены углеводные остатки. Альфа-субъединицы всех четырех гормонов (ФСГ, ЛГ, ТТГ и ХГЧ) – одинаковы, состоят из 92 аминокислотных остатков, а β -субъединицы различаются первичной структурой, строением олигосахаридных фрагментов. Различная структура олигосахаридных фрагментов влияет на биологическую активность и скорость разрушения гормона. Самым коротким является период полураспада у ЛГ – 20 мин, у ФСГ – 3–4 ч, самым продолжительным у ХГЧ – 24 ч. Биологическое действие тропных гормонов реализуется при объединении субъединиц в димер и определяет биологическую активность и специфичность действия каждого гормона [9] путем взаимодействия с мембранными рецепторами клеток. Альфа-субъединица корифоллитропина- α идентична α -субъединице гликопротеинов, а β -субъединица удлинена посредством объединения β -субъединицы ФСГ и карбокситерминального пептида. Химическая структура

корифоллитропина альфа приводит к ее более медленному всасыванию и более длительному выведению. Пиковая концентрация корифоллитропина альфа в крови отмечается через 2 дня после однократной инъекции и медленно снижается к 7-му дню. Период полувыведения корифоллитропина альфа составляет около 65 ч. Корифоллитропин альфа, подобно препаратам рекомбинантного ФСГ (рФСГ), взаимодействует с рецепторами ФСГ и не имеет активности ЛГ.

В отличие от прочих гонадотропинов корифоллитропин альфа является препаратом длительного действия, способным поддерживать множественный фолликулогенез в течение 1 нед. [10, 11], т. е. заменять 7 ежедневных инъекций препаратов рФСГ. Фармакодинамические свойства корифоллитропина альфа изучались по уровню концентрации гормонов у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом [12] и по уровню фолликулярного ответа и концентрации гормонов у здоровых женщин с гипоталамической супрессией [13], а также у пациенток с проявлениями олигоменореи и аменореи [14]. Инъекция корифоллитропина альфа обеспечивала значимое повышение уровня сывороточного ингибина В. У здоровых женщин с гипоталамической супрессией однократное инъекционное введение корифоллитропина альфа стимулирует рост и развитие нескольких фолликулов, при этом количество и диаметр фолликулов нарастают с увеличением дозы корифоллитропина альфа. При моделировании было выявлено, что вес тела является основной детерминантой воздействия корифоллитропина альфа и исхода терапии. Таким образом, были определены 2 дозы корифоллитропина альфа для клинических исследований: 100 мкг для пациентов с весом тела ≤ 60 кг и 150 мкг для женщин с весом > 60 кг [15]. В ранних исследованиях (до определения рациональности назначения дозировок в 100 и 150 мкг, назначаемых в зависимости от веса пациентки) применялись различные дозировки корифоллитропина альфа, отличные от 100 и 150 мкг, назначаемые вне зависимости от веса пациентки.

Возможность выбрать необходимую дозировку корифоллитропина альфа исходя из веса пациентки также является положительным аспектом, облегчающим деятельность врача.

У здоровых женщин с гипоталамической супрессией однократное инъекционное введение корифоллитропина альфа стимулирует рост и развитие нескольких фолликулов, при этом количество и диаметр фолликулов нарастают с увеличением дозы корифоллитропина альфа

Теоретическая вероятность того, что корифоллитропин альфа окажется иммуногенным [16] для человека, оценивается как низкая исходя из молекулярной структуры, чистоты и состава препарата [10]. Кроме того, препарат вводится только 1 раз за цикл. Согласно имеющимся на сегодня данным, до 4 инъекций 15 мкг корифоллитропина альфа у мужчин с гипогонадотропным гипогонадиз-

мом [12] или однократная инъекция 100 или 150 мкг корифоллитропина альфа у более чем 1 000 пациенток не индуцировали реакций гиперчувствительности или иммунного ответа.

Первоначально вероятность иммуногенных реакций на повторные введения корифоллитропина альфа, с учетом молекулярной структуры и степени очистки, оценивалась как незначительная. Однако с целью оценки иммуногенности корифоллитропина альфа было проведено крупное открытое многоцентровое клиническое неконтролируемое исследование Trust [17]. В исследование было включено 30 медицинских центров. Общее количество пациентов составило 682 человека. Возраст включенных в исследование пациенток варьировал от 18 до 39 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 29 кг/м², вес был ≥ 60 кг.

Основными исследуемыми показателями исхода были образование антител к корифоллитропину альфа, реакции гиперчувствительности, реакции местной непереносимости. Иммуногенность определяли при помощи высокочувствительного теста на антикорифоллитропин альфа антитела, при этом материал до и после лечения получали от каждой пациентки после каждого лечебного цикла, через 2 нед. после переноса эмбриона или через 2–3 нед. после прерывания цикла.

Сыворотка после терапии была получена от не менее чем 97% пациенток по всем циклам. Все образцы, кроме одного, полученного после 2-го цикла, были отрицательными [17]. В последнем было выявлено значимое усиление связывания ($p < 0,05$) в антительном тесте, истощаемое при внесении корифоллитропина альфа и рФСГ, но не ЛГ или ХГЧ. Тем не менее в этом образце не было выявлено нейтрализующей активности или снижения биоактивности корифоллитропина альфа. Таким образом, результат не был расценен как клинически значимый [17].

После лечения с применением корифоллитропина альфа не было зарегистрировано ни одного случая реакций гиперчувствительности, связанных с препаратом. Сообщалось только о легких местных реакциях, которые наблюдались у 2,5, 4,3 и 2,5% пациенток в циклах 1, 2 и 3 соответственно.

Исследователи группы ENGAGE [18] сопоставили эффективность ежедневных инъекций 200 МЕ рФСГ и однократного введения 150 мкг корифоллитропина альфа, в протоколах ЭКО с антагонистами гонадолиберина (антГЛ). В исследовании приняли участие 1 506 пациенток в возрасте от 18 до 36 лет включительно, с весом от 60 до 90 кг и невыясненным фактором бесплодия. Исследователи выявили сопоставимую частоту наступления развивающейся беременности (38,1% пациенток, получавших рФСГ, и 39% пациенток, получавших корифоллитропин альфа).

Исследовательская группа Pursue в ходе рандомизированного двойного слепого исследования [19] провела сравнение эффективности корифоллитропина альфа и рФСГ в отношении частоты наступления жизнеспособной беременности у 1390 женщин в возрасте от 35 до 42 лет и весом от 50 кг (ИМТ от 18 до 32 кг/м²). По данным исследователей, эффективность однократной инъекции 150 мкг корифоллитропина альфа оказалась статистиче-

ски сопоставимой с ежедневными инъекциями 300 МЕ рФСГ на протяжении первых 7-ми дней стимуляции овуляции в отношении жизнеспособной беременности (23,9% в группе корифоллитропина альфа и 26,9% в группе рФСГ в расчете на начатый цикл). Сопоставимыми также оказались частота беременности, закончившейся родами (21,3% в группе пациенток, принимавших корифоллитропин альфа, и 23,4% в группе пациенток, принимавших рФСГ), среднее число полученных ооцитов (10,7 в группе корифоллитропина альфа и 10,3 в группе рФСГ) и частота нежелательных явлений, вызванных проведением стимуляции (0,4% в группе корифоллитропина альфа и 2,7 в группе рФСГ). Статистически не отличались: среднее количество дней стимуляции до введения ХГЧ, соотношение ооцитов метафазы II в перерасчете на общее количество полученных ооцитов, частота оплодотворения, число полученных и перенесенных эмбрионов и эмбрионов хорошего качества.

По данным исследователей, эффективность однократной инъекции 150 мкг корифоллитропина альфа оказалась статистически сопоставимой с ежедневными инъекциями 300 МЕ рФСГ на протяжении первых 7 дней стимуляции овуляции в отношении жизнеспособной беременности

В обоих вышеописанных исследованиях введение корифоллитропина альфа или рФСГ начиналось со 2-го или 3-го дня спонтанного менструального цикла. В дальнейшем введение рФСГ начиналось с 8-го дня стимуляции в группе корифоллитропина альфа и продолжалось в группе рФСГ до достижения критериев введения ХГЧ (более 3 фолликулов диаметром ≥ 17 мм). Стимуляция овуляции в данных исследованиях проводилась на фоне антГЛ (ганиреликс), который начинал вводиться с 5-го дня стимуляции. В исследовании группы Pursue 34% пациенток группы корифоллитропина альфа не понадобилось дополнительных инъекций рФСГ, т. е. на 8-й день проведения стимуляции (или до этого момента) были достигнуты критерии для введения ХГЧ (в группе рФСГ данный показатель достиг 40,5%). В исследовании ENGAGE 33% пациенток, принимавших корифоллитропин альфа, также не нуждались в дальнейшем приеме рФСГ в связи с достижением критериев назначения ХГЧ. В обоих исследованиях статистически не отличались частота возникновения СГСЯ, частота многоплодной и эктопической беременностей, частота отмены циклов из-за отсутствия ответа яичников на проводимую стимуляцию или отсутствия эмбрионов хорошего качества.

Несмотря на выявленную схожесть во влиянии на результативность ЭКО/ICSI в целом, фармакокинетика и фармакодинамика препаратов корифоллитропина альфа и рФСГ отличались.

По результатам фазы III исследования ENGAGE показатели фолликулогенеза у пациенток, принимавших корифоллитропин альфа, и пациенток, принимавших

рФСГ, статистически не различались на 5-й день стимуляции [20]. Однако на 8-й день стимуляции были выявлены отличия между данными группами. Так, было отмечено наличие большего количества фолликулов диаметром от 11 до 16 мм в группе пациенток, принимавших корифоллитропин альфа ($16,0 \pm 7,0$ в группе корифоллитропина альфа и $13,9 \pm 6,1$ в группе рФСГ). Также была отмечена тенденция к более частому получению комплексов кумулус-ооцит в группе корифоллитропина альфа в сравнении с группой рФСГ ($13,7 \pm 8,2$ и $12,5 \pm 6,8$ соответственно). Несмотря на незначительные различия в фолликулярном ответе между рассматриваемыми группами, данные различия оказались все же статистически достоверными. По результатам исследования высказано предположение касательно рациональности более осторожного назначения корифоллитропина альфа пациенткам с ожидаемым хорошим ответом яичников на стимуляцию и одновременно потенциальным преимуществом его назначения пациенткам старшей возрастной группы.

В 2015 г. был опубликован результат метаанализа, включавшего 6 рандомизированных исследований (P. Devroey, 2004 [21], N.P. Koper 2008 [22], ENGAGE, 2009, ENSURE, 2010 [23], Pursue, 2012, V. Sioulas, 2011) [24, 25]. Все указанные исследования имели своей целью сравнение эффективности однократного введения корифоллитропина альфа и 7 ежедневных инъекций рФСГ. В ходе исследований применялись дозировки корифоллитропина альфа, варьирующие от 60 до 240 мкг. Ежедневные дозы рФСГ составляли от 150 до 300 МЕ. В метаанализ было включено 3 753 женщины с бесплодием неясного генеза, в возрасте от 18 до 42 лет и ИМТ от 17 до 32 кг/м² (вес пациенток варьировал от 50 до 90 кг). В 5 исследованиях, включенных в метаанализ, использовался протокол на анТГЛ, тогда как в 6-м исследовании применялись как анТГЛ, так и агонисты гонадолиберина. Все включенные в анализ исследования были стандартизованы по времени начала стимуляции (2-й или 3-й день спонтанного менструального цикла), времени начала введения ганиреликса (5-й или 6-й день проведения стимуляции) и критериям назначения ХГЧ (наличие более 3 фолликулов диаметром ≥ 17 мм).

В ходе метаанализа все пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от дозировки корифоллитропина альфа. 1-ю группу составили пациентки, принимавшие от 60 до 120 мкг («низкая доза»). Во 2-ю группу вошли пациентки, принимавшие от 150 до 180 мкг корифоллитропина альфа («средняя доза»). 3-ю группу составили пациентки, принимавшие 240 мкг препарата («высокая доза»).

Основными целями анализа являлись частота живорождения (наступившей и закончившейся родами в сроке более 20 нед. беременности) и частота развития СГСЯ. Второстепенными целями исследования были частота клинической беременности (визуализация плодного яйца в полости матки вне зависимости от факта определения сердцебиения), частота прогрессирующей беременности (визуализация сердцебиения эмбриона на сроке 12 нед. гестации), частота многоплодной беремен-

ности, частота эктопической беременности и частота пороков развития эмбриона/плода.

По результатам данного метаанализа исследователями был сделан ряд выводов. Так, не было обнаружено статистических различий при сравнении применения корифоллитропина альфа и рФСГ в отношении частоты живорождения в группах пациенток, принимавших средние и высокие дозы корифоллитропина альфа в течение первых 7 дней стимуляции. В отношении группы пациенток, принимавших низкие дозы корифоллитропина альфа, была выявлена более низкая частота живорождения по сравнению с пациентками, принимавшими рФСГ. Касательно частоты развития СГСЯ не было отмечено статистической разницы между группами рФСГ и корифоллитропина альфа независимо от дозы последнего. При анализе второстепенных целей исследователи затруднились дать ответ в отношении разницы частоты наступления клинической беременности и частоты пороков развития эмбриона/плода при сравнении эффекта от применения рФСГ и больших доз (240 мкг) корифоллитропина альфа (в связи с малым количеством пациентов в группе, по результатам одного рандомизированного исследования). Между тем не было выявлено статистических различий в отношении частоты наступления клинической беременности (малые и средние дозы), прогрессирующей беременности (независимо от дозы), многоплодной беременности (независимо от дозы), пороков развития эмбриона/плода (малые и средние дозы).

Исследователи на основании вышеописанного метаанализа пришли к заключению об отсутствии различий влияния на основные показатели применения 150 мкг корифоллитропина альфа и рФСГ в течение первых 7 дней стимуляции, направленной на мультифолликулярный рост в ходе осуществления ЭКО/ICSI.

Еще один метаанализ был выполнен S. Fensore et al. [26]. В анализ было включено 7 рандомизированных контролируемых исследований. Суммарное количество пациенток составило 3 926. Возраст женщин, включенных в анализ, варьировал от 18 до 45 лет, ИМТ – от 17 до 32 кг/м². Причина бесплодия учтена не была. Дозировка корифоллитропина альфа составляла от 60 до 240 мкг. рФСГ в дозировке от 150 до 450 МЕ ежедневно вводился, начиная с 8-го дня стимуляции, в основной группе (при необходимости) и с начала стимуляции в группе сравнения. В основную группу (корифоллитропин альфа) вошло 2 138 женщин, в группу сравнения (рФСГ) – 1 788. В ходе анализа не было выявлено статистических различий между группами рФСГ и корифоллитропина альфа в отношении частоты живорождения, частоты клинической и прогрессирующей беременности. Тем не менее было выявлено статистически значимое увеличение количества получаемых зрелых ооцитов и количества эмбрионов в группе пациенток, принимавших корифоллитропин альфа, по сравнению с пациентками, использующими рФСГ. Из данного метаанализа, в отличие от описанных ранее, не исключались добровольные анонимные доноры ооцитов и пациентки с прогнозируемым бедным ответом.

В метаанализ, выполненный М.А.М. Youssef et al. [27] на основании 4 рандомизированных исследований, было включено в общей сложности 2 326 пациенток. Не было выявлено статистических различий между группами пациенток, применявших корифоллитропин альфа и препараты рФСГ, в отношении частоты прогрессирующей беременности. Однако были получены свидетельства более выраженного овариального ответа на стимуляцию и увеличение риска развития СГСЯ в группе корифоллитропина альфа по сравнению с группой рФСГ.

N.P. Polyzos et al. (COMPORT) [28] провели рандомизированное исследование с вовлечением 150 пациенток в возрасте до 40 лет. Основной целью исследования было сравнение эффективности применения сочетания корифоллитропина альфа с препаратами рФСГ или человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) у пациенток с ожидаемым бедным ответом. Всем пациентам корифоллитропин альфа в дозировке 150 мкг вводился на 2-й день спонтанного менструального цикла. С 6-го дня стимуляции начинались ежедневные инъекции ганиреликса. С 8-го дня стимуляции пациенткам группы А назначался чМГ в дозировке 300 МЕ/сут. Пациенткам группы В с 8-го дня стимуляции начинали вводить по 300 МЕ рФСГ/сут. В качестве триггера финального дозревания ооцитов применялся рекомбинантный ЛГ (рЛГ), который вводился при достижении 2 фолликулов диаметром в 17 мм. При наличии всего одного фолликула при достижении им диаметра 17 мм проводилась искусственная инсеминация. Исследователями была выявлена статистическая разница в отношении частоты прогрессирующей беременности (наличие сердцебиения эмбриона на сроке 9–10 нед.) между группами корифоллитропина альфа в комбинации с рФСГ (8,5%) или с чМГ (28%).

Несмотря на выявленное большее значение уровня ЛГ, определяемое на 8-й день стимуляции и в день назначения ХГЧ, в крови пациенток, применявших корифоллитропин альфа, по сравнению с группой пациенток, принимавших рФСГ, исследовательской группой K.J. Doody [29] не было получено данных о статистических различиях между данными группами в отношении частоты наступления клинической беременности, количества получаемых комплексов ооцит-кумулус и уровня прогестерона, определяемого в крови в день введения ХГЧ.

Не было обнаружено статистических различий при сравнении применения корифоллитропина альфа и рФСГ в отношении частоты живорождения в группах пациенток, принимавших средние и высокие дозы корифоллитропина альфа в течение первых 7 дней стимуляции

Ряд исследователей начинали введение корифоллитропина альфа с 4-го дня спонтанного менструального цикла в попытке уменьшить время проведения стимуляции и снизить количество дополнительных инъекций рФСГ, вводимых с 8-го дня стимуляции. С. Blockeel [30] et al. сравнивали эффективность введения 150 мкг корифол-

литропина альфа на 2-й и 4-й дни спонтанного менструального цикла. В исследование было включено 111 пациенток в возрасте ≤ 36 лет и весом ≥ 60 кг (ИМТ ≤ 29 кг/м²). Пациенты с прогнозируемым бедным ответом и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) были исключены из исследования. В основную группу исследования вошло 59 пациенток, которым назначался корифоллитропин альфа в дозировке 150 мкг с 4-го дня спонтанного менструального цикла. В группе сравнения 52 пациентам корифоллитропин альфа назначался со 2-го дня спонтанного менструального цикла. Дополнительное введение рФСГ в дозировке 200 МЕ/сут при необходимости начиналось с 8-го дня стимуляции и продолжалось до введения триггера овуляции (ХГЧ 10 000 МЕ, при наличии 3 фолликулов диаметром ≥ 17 мм). Спонтанный пик ЛГ подавлялся за счет введения ганиреликса с 7-го дня менструального цикла. По результатам исследования не было выявлено статистических различий между исследуемыми группами в отношении частоты прогрессирующей беременности и количества полученных комплексов ооцит-кумулус. Между тем дозировка необходимого дополнительного введения рФСГ была статистически значимо ниже в группе пациенток, применявших корифоллитропин альфа с 4-го дня менструального цикла по сравнению с началом приема препарата на 2-й день менструального цикла (173 и 324 МЕ соответственно, разница составила в среднем 151 МЕ рФСГ). В группе пациентов, начавших прием корифоллитропина альфа с 4-го дня менструального цикла, 56% не потребовалось дополнительных инъекций рФСГ, тогда как в группе пациентов, применявших корифоллитропин альфа со 2-го дня менструального цикла, данный показатель был ниже более чем в 2 раза и составил 20%.

В исследовании, проведенном A. Revelli et al [31], приняли участие 122 пациентки: 61 из них корифоллитропин альфа в дозировке 100 или 150 мкг (в зависимости от веса) назначался на 4-й день менструального цикла. В дальнейшем при необходимости с 8-го дня менструального цикла проводились дополнительные ежедневные инъекции рФСГ в дозировке 150–200 МЕ. В группе сравнения 61 пациентке с 4-го дня спонтанного менструального цикла начиналось ежедневное введение рФСГ в дозировке 100–150 МЕ. По результатам исследования не было выявлено статистической разницы в отношении частоты клинической беременности между исследуемыми группами. В группе корифоллитропина альфа у 60% пациентов дополнительного введения препаратов рФСГ не потребовалось.

В отношении эффективности применения корифоллитропина альфа среди пациентов с ожидаемым бедным ответом E.M. Kolibianakis et al. [32] было проведено рандомизированное исследование. В нем приняли участие 79 пациенток с бедным ответом в анамнезе в возрасте до 45 лет и ИМТ от 18 до 32 кг/м². 40 пациенткам основной группы на 2-й день менструального цикла вводился корифоллитропин альфа в дозировке 150 мкг. Ежедневные инъекции рФСГ в дозировке 450 МЕ начинались при необходимости с 8-го дня стимуляции в основной группе

и со 2-го дня в группе сравнения, в которую было включено 39 женщин. Стимуляцию проводили на фоне блокады преждевременного пика уровня ЛГ за счет введения ганиреликса. Препарат рЛГ назначался в качестве триггера овуляции при достижении 2 фолликулами диаметра ≥ 17 мм. По результатам проведенного исследования не было выявлено статистической разницы в отношении частоты живорождения и количества получаемых комплексов кумулюс-ооцит.

Однократное введение корифоллитропина альфа в течение первых 7 дней стимуляции может считаться более простым и приемлемым для пациента, что должно положительно отразиться на его восприятии проведения ЭКО/ICSI в целом, уменьшить его негативное отношение к необходимости самостоятельного инъекционного введения препаратов, используемых в ходе лечения

N.P. Polyzos et al. [33] было проведено исследование, в которое было включено 210 пациенток в возрасте от 18 до 44 лет и ИМТ от 17 до 40 кг/м². Основная цель данного исследования – выявление прогностических показателей бедного и излишнего ответа яичников на стимуляцию, проводимую корифоллитропином альфа. Протокол стимуляции начинался с введения 100 или 150 мкг корифоллитропина альфа на 2-й день менструального цикла. Причем 150 мкг препарата могло применяться у женщин с весом менее 60 кг, но ожидаемым бедным ответом. При необходимости дополнительное введение рФСГ или чМГ в дозировке 100–300 МЕ/сут начиналось с 8-го дня стимуляции. Ежедневное введение ганиреликса с целью блокады преждевременного пика ЛГ начиналось с 5-го дня стимуляции. В ходе исследования 150 мкг препарата было назначено 181 пациентке, тогда как 100 мкг – 29 женщинам. По данным УЗИ, были исследованы антимюллеров гормон (АМГ) и количество антральных фолликулов как возможные прогностические в отношении бедного и излишнего ответа на стимуляцию. По результатам исследования был выявлен риск бедного ответа при показателях уровня АМГ $\leq 1,37$ нг/мл и определении ≤ 8 фолликулов по данным УЗИ. В отношении прогноза излишнего ответа на стимуляцию уровень АМГ составил $\geq 3,52$ нг/мл и/или ≥ 16 фолликулов по данным УЗИ.

По результатам исследования [34], включавшего 257 протоколов стимуляции суперовуляции, проводимого в рамках программы донорства ооцитов, не было выявлено статистической разницы в отношении частоты наступления клинической беременности и длительности проведения стимуляции суперовуляции между группами доноров, применявших ежедневные инъекции рФСГ (208 проведенных циклов), и доноров, применявших корифоллитропин альфа (49 проведенных циклов). В группе рФСГ было получено достоверно большее количество комплексов «ооцит – кумулюс» (29 ± 11 против 25 ± 12 в группе корифоллитропина альфа). Однако при учете полученных


ооцитов, находившихся на стадии МII, было выявлено достоверно большее количество последних в группе корифоллитропина альфа ($20,8 \pm 11$ против 15 ± 7 в группе рФСГ, что составило соответственно 84 против 52% относительно общего количества полученных ооцитов). Стимуляция суперовуляции проводилась в протоколе с использованием анГЛ. В качестве триггера овуляции применялся рекомбинантный ЛГ или агонГЛ (в зависимости от количества фолликулов, определяемых в день назначения триггера). Выбор дозировки корифоллитропина альфа зависел от веса донора (100 мкг препарата было назначено 9 донорам с весом < 60 кг, 150 мкг – 40 донорам с весом ≥ 60 кг).

A. Requena et al. [35] был проведен опрос 131 добровольного анонимного донора ооцитов. 63 донора применяли в течение первых 7 дней стимуляции корифоллитропин альфа в виде однократной подкожной инъекции, вводимой в первый день стимуляции. 68 доноров на протяжении всего цикла стимуляции использовали рФСГ в виде ежедневных инъекций. По результатам данного опроса не было выявлено серьезной разницы в удовлетворенности доноров от технологии проведения стимуляции. Однако, когда было опрошено 16 доноров, применявших в ходе исследования корифоллитропин альфа и имевших ранее опыт применения рФСГ, 75% из них остались более довольны использованием корифоллитропина альфа.

Резюмируя результаты всех вышеперечисленных исследований, можно сказать, что применение корифоллитропина альфа в течение первых 7 дней является не менее эффективным при проведении лечения методами ЭКО/ICSI, нежели назначение препаратов рФСГ.

При этом однократное введение корифоллитропина альфа в течение первых 7 дней стимуляции может считаться более простым и приемлемым для пациента, что должно положительно отразиться на его восприятии проведения ЭКО/ICSI в целом, уменьшить его негативное отношение к необходимости самостоятельного инъекционного введения препаратов, используемых в ходе лечения. Профессиональная деятельность большинства пациентов не позволяет им легко, без волнения и потери времени проводить каждодневные инъекции гонадотропинов. Сфера деятельности ряда пациенток требует высокого напряжения, ответственности, значительной мобильности и смены часовых поясов (медицинские работники, сотрудники авиа- и железнодорожного транспорта, развлекательных учреждений и др.), что, в свою очередь, требует от женщины необходимости постоянно иметь при себе препараты гонадотропинов, уделять время и высчитывать его верное значение с учетом часового пояса, находить подходящее место для проведения инъекций, что далеко не всегда возможно. Снижение стрессовой нагрузки, связанной со всеми этими факторами, должно благоприятно отразиться на отношении женщины к проводимому ей лечению, снизить частоту отказа пациентов от продолжения лечения, что, в свою очередь, должно положительно отразиться на кумулятивной частоте наступления беременности.

Требуют дальнейшего уточнения противоречивые данные различных исследований, касающиеся более выраженного овариального ответа и увеличения риска развития СГСЯ у пациенток с выраженным овариальным резер-

вом при применении у них корифоллитропина альфа по сравнению с применением рФСГ. Следует с осторожностью относиться к выбору корифоллитропина альфа у пациенток с СПКЯ и чрезмерным фолликулярным резервом. 

ЛИТЕРАТУРА

- Schröder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reproductive Biomedicine Online*, 2004, 8(5): 600-6.
- Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BC, Macklon NS. Why do couples drop-out IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod*, 2008 Sep, 23(9): 2050-5. doi: 10.
- L. van den Wijngaard, ICM Rodijk, F van der Veen, MHW Gooskens-van Erven, CAM Koks, HR Verhoeve, BWJ. Mol, M van Wely, and MH Mochtar. Patient preference for a long-acting recombinant FSH product in ovarian hyperstimulation in IVF: a discrete choice experiment. *Hum Reprod*, 2015 Feb, 30(2): 331-7. doi: 10.1093/humrep/deu307. Epub 2014 Nov 28.
- Jacky Boivin, Lena Andersson, Agneta Skoog-Svanberg, Anna Hjelmstedt, Aila Collins, Torbjörn Bergh. Psychological reactions during in-vitro fertilization: similar response pattern in husbands and wives. *Hum Reprod*, 1998 Nov, 13(11): 3262-7.
- M Brandes, JOM van der Streen, SB Bokdam, CJC Hamilton, JP de Bruin, WLDN Nelen, JAM Kremer. When and why do couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Hum Reprod*, 2009 Dec, 24(12): 3127-35. doi: 10.1093/humrep/dep340. Epub 2009 Sep 26.
- Ashraf Moini, Sahar Salehizadeh, Farzaneh Moosavi, Kianokht Kiani, Soraya Khafri. Discontinuation Decision in Assisted Reproductive Techniques. *Hum Reprod Update*, 2012 Nov, 18(6): 652-669. Published online 2012 Aug 6. doi: 10.1093/humupd/dms031.
- S Gameiro, J Boivin, L Peronace and CM Verhaak. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update*, 2012 Nov, 18(6): 652-669. Published online 2012 Aug 6. doi: 10.1093/humupd/dms031.
- Fares FA, Suganuma N, Nishimori K, LaPolit PS, Hsueh AJ, Boime I. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(10): 4304-4308.
- Strauss JF III, Barbieri R. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2004.
- Fauser BC, Mannaerts BM, Devroey P, Leader A, Boime I, Baird DT. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Hum Reprod Update*, 2009, 15: 309-21.
- Devroey P, Boostanfar R, Koper NP et al. 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(12): 3063-3072.
- Bouloux PM, Handelsman DJ, Jockenhövel F, et al. First human exposure to FSH-CTP in hypogonadotrophic hypogonadal males. *Hum Reprod*, 2001, 16(8): 1592-1597.
- Duijkers IJ, Klipping C, Boerrigter PJ et al. Single dose pharmacokinetics and effects on follicular growth and serum hormones of a long-acting recombinant FSH preparation (FSH-CTP) in healthy pituitary-suppressed females. *Hum Reprod*, 2002, 17(8): 1987-1993.
- Balen AH, Mulders AG, Fauser BC, et al. Pharmacodynamics of a single low dose of longacting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-carboxy terminal peptide, corifollitropin alfa) in women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(12): 6297-6304.
- de Greef R, Zandvliet AS, de Haan AF, et al. Dose selection of corifollitropin alfa by modeling and simulation in controlled ovarian stimulation. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(1): 79-87.
- Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov*, 2002 Jun, 1(6): 457-62.
- Norman RJ, Zegers-Hochschild F, Salle BS, et al. Repeated ovarian stimulation with corifollitropin alfa in patients in a GnRH antagonist protocol: no concern for immunogenicity. *Hum Reprod*, 2011, 26(8): 2200-2208.
- Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ljerman-Boon PC, Fauser BC. 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: 3063-72. Corrigendum: *Hum Reprod*, 2014, 29: 1116-20.
- Boostanfar R, Yeko T, Shapiro B, Elbers J, Witjes H, Mannaerts B. A large double-blind efficacy and safety trial of corifollitropin alfa versus daily recombinant FSH in women 35 to 42 years of age undergoing ovarian stimulation prior to IVF or ICSI (pursue trial). *Fertility and Sterility*, 2012, 98(Suppl 1): S34.
- Fauser BC, Alper MM, Ledger W, Schoolcraft WB, Zandvliet A, Mannaerts BM, Engage Investigators. Pharmacokinetics and follicular dynamics of corifollitropin alfa versus recombinant FSH during ovarian stimulation for IVF. *Reproductive BioMedicine Online*, 2010, 21(5): 593-601.
- Devroey P, Fauser BC, Platteau P et al. Induction of multiple follicular development by a single dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-CTP, corifollitropin alfa) for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2062-2070.
- Corifollitropin Alfa Dose-finding Study Group: Abyholm T, Andersen AN, Balen AH, Braat DD, Devroey P, D'Hooghe TH, Felberbaum R, Fauser BJ, Fridström M, Hillensjö T, Keck C, Kurunmäki H, Lindenberg S, Ombelet W, Tapanainen J, Varila E, Wrambsy H, Koper NP, de Haan AF, Struys MJ. A randomized dose-response trial of a single injection of corifollitropin alfa to sustain multifollicular growth during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod*, 2008 Nov, 23(11): 2484-92. doi: 10.1093/humrep/den288. Epub 2008 Aug 6.
- Corifollitropin alfa Ensure Study Group: Obrucica A, Schenk M, Tews G, Mardesic T, Mrázek M, Meinertz H, Hedon B, Barrière P, Kim C, Koong M, Yoon T, Koziol K, Kuczynski W, Bernabeu R, Balda JA, Bergh C, Hillensjö T, Huang HY, Yang YS, von Mauw E, Elbers J, Witjes H, Zandvliet AS, Mannaerts B. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. *Reprod Biomed Online*, 2010 Jul, 21(1): 66-76. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.03.019. Epub 2010 Mar 28.
- V Sioulas, C Siristatidis, C Chrelia, E Alexiou, T Vrantza, D Kassinou. Corifollitropin alfa vs. recombinant follicle stimulating hormone in ovarian stimulation of women undergoing in vitro fertilization: preliminary results. *Fertility and Sterility*, 2011, 96, 3: S181.
- Annefloor W Power, Cindy Farquhar, Jan AM Kremer. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction (Review). Copying©2015. *The Cochrane Collaboration*. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- Stefania Fensore, Marco Di Marzio and Gian Mario Tiboni. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis. *Journal of Ovarian Research*, 2015 Jun 3, 8: 33. doi: 10.1186/s13048-015-0160-4.
- Mohamed Abdelfattah Mahmoud Youssef, Madelon van Wely, Ismail Aboulfoutouh, Walid El-Khyat, Fulco van der Veen, Hesham Al-Inany. Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI cycles? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2012 Apr, 97(4): 876-85. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.092. Epub 2012 Jan 23.
- Nikolaos P Polyzos, Michel Camus, Joaquin Llacer, Konstantinos Pantos, Herman Tournaye. Corifollitropin a followed by menotropin for poor ovarian responders' trial (COMPORT): a protocol of a multicentre randomised trial. *BMJ Open*, 2013, 3: e002938. doi:10.1136/bmjopen-2013-002938.
- Kevin J Doody, Paul Devroey, Arthur Leader, Han Witjes, Bernadette M Mannaerts. No association between endogenous LH and pregnancy in a GnRH antagonist protocol: part I, corifollitropin alfa. *Reprod Biomed Online*, 2011 Oct, 23(4): 449-56. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.015. Epub 2011 Jul 7.
- C Blockeel, NP Polyzos, L Derksen, M De Brucker, V Vloeberghs, A van de Vijver, M De Vos and H Tournaye. Administration of corifollitropin alfa on Day 2 versus Day 4 of the cycle in a GnRH antagonist protocol: A randomized controlled pilot study. *Hum Reprod*, 2014 Jul, 29(7): 1500-7. Epub 2014 May 9.
- Alberto Revelli & Giulia Pittatore & Simona Casano & Stefano Canosa & Francesca Evangelista & Chiara Benedetto. Efficacy and safety of late-start Corifollitropin-alfa administration for controlled ovarian hyperstimulation in IVF: a cohort, case-control study. *J Assist Reprod Genet*, 2015 Mar, 32(3): 429-34. doi: 10.1007/s10815-014-0426-6. Epub 2015 Jan 15.
- EM Kolibianakis, CA Venetis, JK Bosdog, L Zepiridis, K Chatzimeletiou, A Makedos, S Masouridou, S Triantafyllidis, A Mitsoli and BC Tarlatzis. Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2015 Feb, 30(2): 432-40. doi: 10.1093/humrep/deu301. Epub 2014 Dec 9.
- Nikolaos P Polyzos, Herman Tournaye, Luis Guzman, Michel Camus, Scott M Nelson. Predictors of ovarian response in women treated with corifollitropin alfa for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 2013 Aug, 100(2): 430-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.029. Epub 2013 May 10.
- Габараева В.В., Калугина А.С. Сравнительная эффективность препаратов корифоллитропина альфа в программе донорства ооцитов. *Проблемы репродукции*, 2015, 21(5): 58-62. doi: 10.17116/repro.201521558-62.
- Antonio Requena, María Cruz, Diana Collado, Alexandra Izquierdo, Agustín Ballesteros, Manuel Mun-oz, Juan Antonio García-Velasco. Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin α. *Reprod Biomed Online*, 2013 Mar, 26(3): 253-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.11.015. Epub 2012 Dec 5.