

Клинико-экономический анализ применения высокоочищенных человеческих менопаузальных гонадотропинов при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона

Ю.С. Драпкина✉, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, julia.drapkina@gmail.com

Н.П. Макарова, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

В.Ю. Смольникова, <https://orcid.org/0000-0003-4866-8002>, v_smolnikova@oparina4.ru

Б.В. Зингеренко, <https://orcid.org/0000-0002-8784-5502>, b_zingerenko@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Для повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является актуальным проведение сравнительного анализа мочевых и рекомбинантных гонадотропинов. Особый интерес представляет анализ фармакоэкономической эффективности высокоочищенных человеческих менопаузальных гонадотропинов (ЧМГ) и выявление отдельных групп пациенток, для которых назначение указанных препаратов для овариальной стимуляции в программе ВРТ наиболее целесообразно и экономически обосновано.

Цель исследования. Провести клинико-экономический анализ применения препарата Менопур Мультидоза в дозировке 1200 МЕ для стимуляции функции яичников в стандартных протоколах ВРТ с агонистами и антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ и антГнРГ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 4080 женщин в возрасте от 20 до 43 лет. У 65,8% пациенток стимуляция функции яичников в программе ВРТ проводилась по протоколу с антГнРГ, у 34,2% женщин – по протоколу с аГнРГ с использованием препарата Менопур Мультидоза в дозировке 1200 МЕ, который по показаниям дополнялся препаратом Менопур в дозировке 75 МЕ.

Результаты и обсуждение. Были проанализированы клинико-лабораторные данные пациенток, параметры стимулированного цикла, характеристики эмбриологического этапа и результаты программы ВРТ. Характеристики эмбриологического этапа соответствовали критериям КР1, отражающим ключевые показатели эффективности лаборатории эмбриологии. Фармакоэкономический анализ показал высокую вовлеченность и приверженность пациенток к лечению. Кроме этого, было выявлено, что назначение ЧМГ рационально использует бюджет в рамках среднего тарифа ОМС и занимает 12% от общего объема тарифа.

Заключение. Назначение высокоочищенных ЧМГ (Менопур Мультидоза 1200 МЕ) для стимуляции функции яичников у пациенток разного возраста сопровождается получением адекватного количества зрелых ооцитов, blastocist хорошего качества, а также удовлетворительными показателями клинической беременности. Анализ клинико-экономической эффективности Менопур Мультидозы в дозировке 1200 МЕ показал, что назначение данного препарата клинически обосновано и экономически оправдано у пациенток разных возрастных групп.

Ключевые слова: ВРТ, гонадотропины, овариальная стимуляция, беременность, роды, ЧМГ, р-ФСГ, бесплодие, ОМС, экономический анализ

Для цитирования: Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Смольникова В.Ю., Зингеренко Б.В. Клинико-экономический анализ применения высокоочищенных человеческих менопаузальных гонадотропинов при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона. *Медицинский совет.* 2022;16(5):16–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-16-23>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A cost-effectiveness analysis of the use of highly purified human menopausal gonadotropins in assisted reproductive technology programs in gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist protocols

Julia S. Drapkina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, julia.drapkina@gmail.com

Natalya P. Makarova, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

Veronika Yu. Smolnikova, <https://orcid.org/0000-0003-4866-8002>, v_smolnikova@oparina4.ru

Boris V. Zingerenko, <https://orcid.org/0000-0002-8784-5502>, b_zingerenko@oparina4.ru

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. A comparative analysis of urinary and recombinant gonadotropins is relevant for the enhancement of the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) programs. Of particular interest is the analysis of the pharmacoeconomic efficiency of highly purified human menopausal gonadotropins (HMG) and the identification of individual groups of patients for whom the use of these drugs for ovarian stimulation in the ART program is most feasible and economically justified.

Aim. To conduct a cost-effectiveness analysis of the use of Menopur Multidose at a dosage of 1200 IU for ovarian function stimulation in the standard ART protocols with gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists (GnRH-a and GnRH-ant).

Materials and methods. The retrospective study included 4080 women aged 20 to 43 years. Stimulation of ovarian function in the ART program was carried out according to the GnRH antagonist protocol in 65.8% of patients and according to the GnRH-a protocol using Menopur Multidose at a dosage of 1200 IU supplemented with Menopur at a dosage of 75 IU used for its indications in 34.2% of women.

Results and discussion. The clinical and laboratory data of the patients, stimulated cycle parameters, characteristics of the embryological stage, and the results of the ART program were analysed. The characteristics of the embryological stage met the KPI criteria, reflecting the key performance indicators of the embryology laboratory. Pharmacoeconomic analysis showed high involvement and adherence of patients to the treatment. In addition, it was found that the use of HMG makes efficient use of the budget within the average compulsory health insurance (CHI) tariff and accounts for 12% of the total tariff.

Conclusion. Prescription of highly purified HMG (Menopur Multidose 1200 IU) to stimulate ovarian function in patients of different ages is accompanied by an adequate number of mature oocytes, good quality blastocysts, as well as satisfactory indicators of clinical pregnancy. A cost-effectiveness analysis of the use of Menopur Multidose at a dosage of 1200 IU showed that the prescription of this drug is clinically justified and economically feasible in patients of different age groups.

Keywords: ART, gonadotropins, ovarian stimulation, pregnancy, childbirth, HMG, r-FSH, infertility, CHI, economic analysis

For citation: Drapkina J.S., Makarova N.P., Smolnikova V.Yu., Zingerenko B.V. A cost-effectiveness analysis of the use of highly purified human menopausal gonadotropins in assisted reproductive technology programs in gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist protocols. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-16-23>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным, представленным Федеральной службой государственной статистики в Российской Федерации, с 2016 г. отмечается естественная убыль населения, а коэффициент рождаемости продолжает стабильно снижаться¹. В настоящее время распространенность бесплодия среди супружеских пар на территории РФ составляет около 17,2%, а в некоторых регионах достигает 24% [1]. Одними из наиболее эффективных методов лечения бесплодия служат вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), тем не менее результативность одной попытки программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в среднем не превышает 40% даже

у молодых пациентов с сохраненным овариальным резервом, а частота родов живым плодом составляет около 33–35% на перенос [2]. Для повышения эффективности программ ВРТ внедряются современные высокотехнологичные методики селекции эмбриона, разрабатываются эффективные препараты для стимуляции функции яичников, критерии мониторинга лечения и персонализированные алгоритмы прогнозирования эффективности программы ВРТ.

Безусловно, важным аспектом в лечении бесплодия методом ВРТ служит клинико-экономическая эффективность проводимой программы. Затраты, связанные с лечением бесплодия методом ЭКО, включают обследование супружеской пары, использование препаратов для стимуляции яичников, получение и оплодотворение ооцитов, а также культивирование эмбрионов, их крио-

¹ Демография. Численность и состав населения. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.

консервацию и последующий перенос в криопроколе при отсутствии наступления беременности в стимулированном цикле. В связи с серьезной демографической ситуацией на территории РФ было принято решение о включении ВРТ в программу ОМС². Согласно данным наблюдательных исследований было показано, что основным источником финансирования программ ВРТ является Федеральный фонд ОМС (66% программ)³. В государственном секторе прямые медицинские затраты, необходимые для проведения программы ЭКО, находятся на уровне тарифа ОМС. Согласно классификации, принятой при составлении тарифов ОМС, процедуру ЭКО можно разделить на следующие условные этапы, имеющие различные индексы оплаты фондом ОМС: стимуляция функции яичников (1-й этап), получение ооцитов (2-й этап), ЭКО (3-й этап), культивирование эмбрионов (4-й этап), внутриматочное введение эмбрионов (5-й этап), осуществление криоконсервации эмбрионов (6-й этап)⁴.

В 2019 г. объем израсходованных средств на оказание медицинской помощи с применением ЭКО составил 9862,1 млрд руб. (103,3% от предусмотренных базовой программой ОМС (9550,7 млрд руб.). Размер иных расходов, возникающих при проведении программы ВРТ, не включенных в базовую программу ОМС, может варьироваться и в среднем составляет 50–80 тыс. рублей на один стимулированный цикл⁵. В зависимости от уровня каждого законченного случая в протоколе ЭКО оплата в рамках программы ОМС изменяется и составляет от 31 717 руб. за протокол переноса эмбрионов в криопроколе и до 321 172 руб. за программу ЭКО со стимуляцией яичников, переносом и криоконсервацией эмбрионов. В Счетной палате РФ был проведен финансовый анализ мероприятий, связанных с оказанием медицинской помощи с использованием ВРТ. В отчете было указано, что расход средств ОМС осуществлялся недостаточно эффективно⁶. На территории РФ средняя цена базовой программы ЭКО, проводимой за счет личных средств, со стимуляцией функции яичников составляет 160–200 тыс. руб. От общей суммы, потраченной на программу ЭКО, около 30–40 тыс. руб. (15–20%) приходится на препараты, необходимые для стимуляции функции яичников [3]. Среди наиболее широко применяемых препаратов для стимуляции функции яичников выделяют высокоочищенные препараты человеческих менопаузальных гонадотропинов (ЧМГ) с сохраненной активностью лютеинизирующего гормона (ЛГ) и препараты, созданные методом генной инже-

нерии и содержащие исключительно фолликулостимулирующий гормон (рекомбинантный ФСГ – р-ФСГ) [4]. На сегодняшний день однозначных доказательств преимущества определенного гонадотропина в общей популяции пациентов не получено [5].

Продолжают проводиться исследования, направленные на анализ не только клинической, но и клинико-экономической эффективности различных видов гонадотропинов у пациенток, проходящих лечение бесплодия методом ВРТ. Для фармакоэкономического анализа эффективности высокоочищенных ЧМГ (Менопур Мультидоза 1200 МЕ), а также определения группы пациенток, для которых назначение данного препарата будет наиболее экономически выгодным, было проведено крупное наблюдательное исследование, включающее 53 исследовательских Центра в 7 федеральных округах РФ. Главными научными кураторами программы выступили академик РАН, д.м.н., директор Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии) Г.Т. Сухих и д.м.н., профессор, президент Российской ассоциации репродукции человека В.С. Корсак

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное многоцентровое наблюдательное исследование ретроспективно было включено 4080 пациенток, удовлетворяющих показаниям к проведению программы ВРТ в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»⁷.

Женщинам, проходящим лечение бесплодия методом ВРТ, назначался препарат Менопур Мультидоза 1200 МЕ, который по показаниям мог дополняться препаратом Менопур 75 МЕ в протоколе стимуляции функции яичников с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ, антГнРГ).

В исследовании 76,7% пациенток проходили лечение бесплодия методом ВРТ в рамках программы ОМС, 22,9% составляли группу пациентов, проходящих лечение за счет личных средств. У 65,8% пациенток стимуляция функции яичников в программе ВРТ проводилась по протоколу с антГнРГ, у 34,2% женщин – по протоколу с аГнРГ («длинный» протокол, подразумевающий назначение аГнРГ на 21 день менструального цикла с целью десенситизации гипофиза). По достижении диаметра фолликулов ≥ 17 мм пациенткам был назначен триггер финального созревания ооцитов. Замена триггера финального созревания ооцитов на аГнРГ у пациенток в группе с антГнРГ была выполнена у 10,8% женщин, в остальных случаях использовался препарат хорионического гонадотропина (ХГ). Через 35 ч после введения триггера овуляции при

² Письмо Минздрава России №15-0/10/1-7577, ФОМС №12573/30-4/и от 22.12.2016 «О повышении эффективности процедуры ЭКО за счет средств ОМС». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210224.

³ Письмо от 26.01.2017 руководителям органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья от Директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Е.Н. Байбаринной.

⁴ Постановление Правительства РФ от 22.11.2021 №2005 «О внесении изменения в методику распределения субвенций, предоставляемых из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования на осуществление переданных органам государственной власти субъектов Российской Федерации полномочий Российской Федерации в сфере обязательного медицинского страхования». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_400980.

⁵ Данные Федеральной службы государственной статистики по состоянию на 26.04.2018 г.

⁶ Отчет о результатах экспертно-аналитического мероприятия «Анализ эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в 2019 году и истекшем периоде 2020 года при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения». Счетная палата Российской Федерации. Режим доступа: <https://ach.gov.ru/upload/iblock/9b0/9b06bc06ddeb49a807822ad7cd21621.pdf>.

⁷ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Режим доступа: <http://zdravalt.ru/upload/iblock/114/803n.pdf>.

помощи трансвагинальной пункции фолликулов производился забор ооцитов с последующей оценкой их качества. Оплодотворение полученных ооцитов было выполнено методом ЭКО (48,5%) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ, 51,5%). Все этапы культивирования в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии проводили в мультигазовых инкубаторах COOK (Ирландия) в каплях по 25 мкл под маслом (Irvine Sc., USA). На 3–5-е сутки после оплодотворения осуществлялся перенос эмбриона/эмбрионов в полость матки с помощью мягкого катетера Wallace (Германия) или Cook (Австралия). Оставшиеся эмбрионы, подходящие по качеству для дальнейшего применения в криопротоколе, витрифицировали. Поддержка лютеиновой фазы, а также ведение посттрансферного периода осуществлялись согласно общепринятой методике [6]. На 14-й день после переноса эмбрионов производилась оценка уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ). При положительном результате β -ХГЧ через 21 день после переноса пациенткам выполнялось УЗИ малого таза для диагностики клинической беременности. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось индивидуально в каждом конкретном случае.

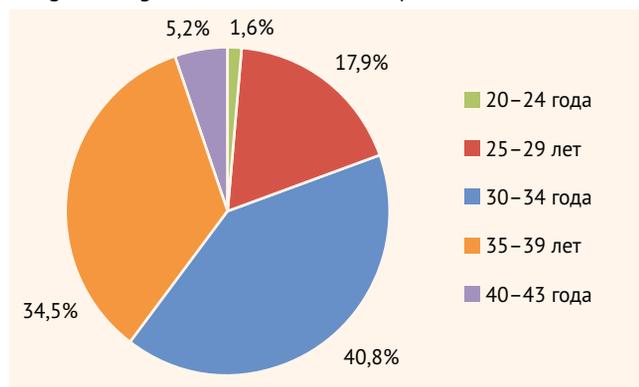
РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки, включенные в исследование, были разделены на 5 групп в зависимости от возраста: группа 1 (20–24 года, $n = 65$), группа 2 (25–29 лет, $n = 731$), группа 3 (30–34 года, $n = 1665$), группа 4 (35–39 лет, $n = 1407$), группа 5 (40–43 года, $n = 212$). Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 33,2 года, 39,6% женщин были старше 35 лет (рис. 1).

Стоит отметить, что для 2282 пациенток (55,9%) использовался только препарат Менопур Мультидоза 1200 МЕ без дополнительного применения Менопура 75 МЕ для овариальной стимуляции с аГнРГ или антГнРГ, что является наиболее экономически эффективной стратегией.

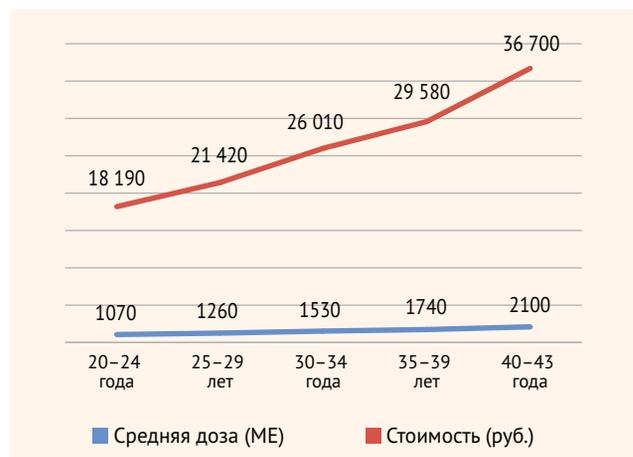
Для сравнительной оценки экономической целесообразности применения препарата было осуществлено фармакоэкономическое исследование, которое проводилось в несколько этапов: на 1-м этапе был проанализирован расчет средней стоимости Менопур Мультидозы

● **Рисунок 1.** Распределение пациенток по возрасту
● **Figure 1.** Age-distribution of female patients



● **Рисунок 2.** Расчет средней стоимости препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ

● **Figure 2.** Calculation of the average cost of Menopur Multidose 1200 IU



1200 МЕ, а также средняя доза препарата, необходимая для получения качественных ооцитов в зависимости от возрастной группы пациенток. В 1-й группе средняя доза составила 1070 МЕ, во 2-й группе – 1260 МЕ, в 3-й группе пациенток – 1530 МЕ, в 4-й группе – 1740 МЕ, и в группе пациенток старшего репродуктивного возраста средняя доза высокоочищенного ЧМГ составляла 2100 МЕ (рис. 2). Стоит отметить, что в связи со снижением овариального резерва доза ЧМГ, необходимая для стимуляции функции яичников, повышается с увеличением возраста пациенток, принимающих участие в данном исследовании. В зависимости от возраста пациенток была также проанализирована средняя стоимость препарата, рассчитанная на один лечебный цикл ЭКО. В 1-й группе средняя стоимость ЧМГ составила 18 190 руб., во 2-й группе – 21 420 руб., в 3-й группе – 26 010 руб., в 4-й группе – 29 580 руб. и в старшей возрастной группе средняя стоимость стимуляции функции яичников с помощью препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ, включая дополнительное введение Менопура 75 МЕ, не превышала 36 700 руб. (рис. 2).

На 2-м этапе был проведен анализ соотношения затраты–полезность, который применялся для определения уровня затрат на 1 единицу полезности и позволял отразить восприятие пациенткой важности проводимого лечения. Согласно опроснику, который заполняли все пациентки, проходящие лечение бесплодия с применением препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ п/к с использованием препарата Менопур 75 МЕ п/к по показаниям или без него, у большинства пациенток вне зависимости от возрастной группы не возникало никаких сложностей с введением препарата. Большинство пациенток могли вводить препарат самостоятельно под кожу живота и не нуждались в дополнительной помощи медсестры. Анализ опросников показал, что уколы были безболезненными и удобными для ежедневного применения.

На 3-м этапе был проведен фармакоэкономический анализ эффективности высокоочищенных ЧМГ, который выражался соотношением прогнозируемой частоты успешных родов к средним затратам на одну участницу исследо-

вания, составляющим 48 886 руб. Фармакоэкономический анализ был проведен с учетом комбинации факторов влияния: тип протокола, количество переносимых эмбрионов, продолжительность стимуляции и возраст пациентки. Было обнаружено, что максимальная эффективность отмечалась в группе пациенток в возрасте 20–24 лет при стимуляции функции яичников менее 10 дн. по протоколу с аГнРГ и переносе 2 или 3 эмбрионов (51,7 и 60,9% соответственно). Средняя стоимость успешных родов в данном случае составила 94 508 руб. (перенос 2 эмбрионов) и 80 230 руб. (перенос 3 эмбрионов) в государственной клинике, 79 694 руб. и 67 654 руб. соответственно – в коммерческом центре. Для повышения эффективности программ ВРТ и частоты наступления беременности некоторым пациенткам данной возрастной группы был проведен перенос 2 и более эмбрионов. Показаниями к этому являлись неудачные попытки ЭКО в анамнезе, получение эмбрионов низкого качества или настойчивое желание супружеской пары. Необходимо подчеркнуть, что перенос в полость матки более 1 эмбриона, особенно у пациенток молодого возраста, может повысить частоту наступления беременности в программах ВРТ, однако многоплодная беременность сопряжена с высоким риском прерывания, осложнений и рождения недоношенных детей. В данном наблюдательном исследовании частота переноса двоих эмбрионов в полость матки была относительно высокая даже у наиболее перспективных групп пациенток (52% в группе 20–24 лет и 49% в группе 25–29 лет) (табл.).

Минимальная эффективность была получена у пациенток старшей возрастной группы при овариальной стимуляции более 10 дн. и переносе 1 эмбриона (11,8%) по протоколу с антГнРГ. Стоимость одних успешных родов у пациенток в данной группе составила примерно 415 091 руб. в государственной клинике и 350 026 руб. в частной клинике.

На заключительном этапе был проведен анализ влияния использования высокоочищенных ЧМГ на бюджет в рамках среднего тарифа ОМС на проведение процедуры ЭКО (1–4-й этапы). Для анализа был рассчитан средний тариф ОМС, который составил 205 000 руб., при этом доля высокоочищенного ЧМГ, необходимого для овариальной стимуляции, в объемах тарифа соответствует примерно 26 000 руб. (12%).

● **Таблица.** Количество перенесенных эмбрионов в полость матки у пациенток разного возраста

● **Table.** The number of embryos transferred to the uterus in female patients of different ages

Возраст	Количество участников	Суммарное количество перенесенных эмбрионов	Среднее количество перенесенных эмбрионов
20–24	58	88	1,52
25–29	688	1025	1,49
30–34	1588	2418	1,52
35–39	1344	2047	1,52
40–43	200	301	1,50

В качестве основного оценочного критерия клинической эффективности терапии была взята доля пациенток, которым в протоколе ЭКО был произведен перенос эмбриона. Отмена переноса эмбриона у пациенток, включенных в исследование, была выполнена в 202 циклах (4,9%) по причине риска синдрома гиперстимуляции яичников (83 пациентки, 41,1%), неудовлетворительного качества эмбрионов (70 пациенток, 34,7%), патологии эндометрия (38 пациенток, 18,8%), аномального оплодотворения (2 пациентки, 1,0%) и неудовлетворительного качества ооцитов (2 пациентки, 1,0%). У пациенток с переносом эмбриона в стимулированном цикле был проведен анализ таких клинических показателей эффективности, как число полученных ооцитов MII, частота оплодотворения, дробления, получения хороших/отличных бластоцист, частота наступления беременности (ЧНБ) и частота родоразрешений.

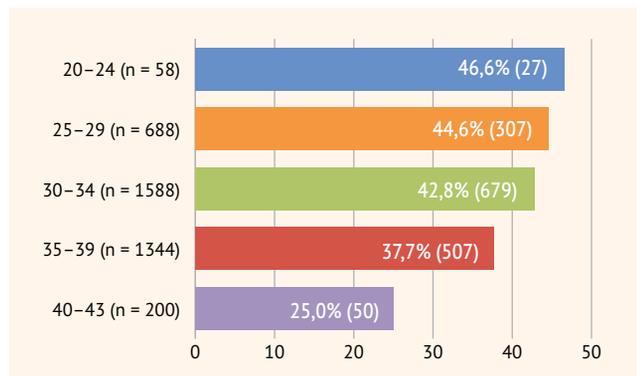
Эмбриологический этап у пациенток, получающих Менопур Мультидозу 1200 МЕ с использованием препарата Менопур 75 МЕ по показаниям или без него, соответствовал удовлетворительным показателям. Частота получения ооцитов MII в каждой возрастной группе находилась в рамках значений КРП (ключевые показатели эффективности). Частота получения дегенеративных ооцитов была одинаковой в каждой возрастной группе и не превышала 5%. Частота оплодотворения и дробления во всех возрастных группах оставалась также удовлетворительной и составляла 84,3 и 96,2% соответственно даже в наименее перспективных группах пациенток (группа старшего репродуктивного возраста). Относительное количество бластоцист хорошего качества соответствовало 59,9%, при этом у пациенток в старшей возрастной группы данный показатель составлял 54,6%.

Для дополнительной оценки клинической эффективности была проанализирована частота наступления клинической беременности из расчета на перенос эмбриона в разных возрастных группах. Частота наступления клинической беременности составляла 46,6% в 1-й группе (20–24 года), 44,4% во 2-й группе (25–29 лет), 42,8% в 3-й группе (30–34 года), 37,7% в 4-й группе (35–39 лет) и 25,0% в 5-й группе (40–43 года) (рис. 3).

Частота прогрессирующей беременности по данным УЗИ малого таза на сроке 12–13 нед. из числа наступивших составляла 92,6% в 1-й группе (20–24 года), 86,0% во 2-й группе (25–29 лет), 82,3% в 3-й группе (30–34 года), 76,3% в 4-й группе (35–39 лет) и 66,0% в 5-й группе (40–43 года) (рис. 4). Средняя частота родов на перенос эмбрионов без деления на протоколы соответствовала 31,5%.

Таким образом, терапия препаратом Менопур Мультидоза 1200 МЕ эффективна независимо от возрастных параметров пациенток, в т. ч. и в группе пациенток старшего репродуктивного возраста, о чем свидетельствует высокий процент наступления клинической беременности, а также рождение живым плодом. По результатам проведенного клинико-экономического анализа применение препарата в перерасчете на одну пациентку остается эффективным не только с точки зрения финансовых затрат, но и с учетом основных показателей клинической эффективности программы ВРТ.

- **Рисунок 3.** Средняя частота наступления клинической беременности без деления на протоколы, %
- **Figure 3.** Average clinical pregnancy rate without division into protocols, %

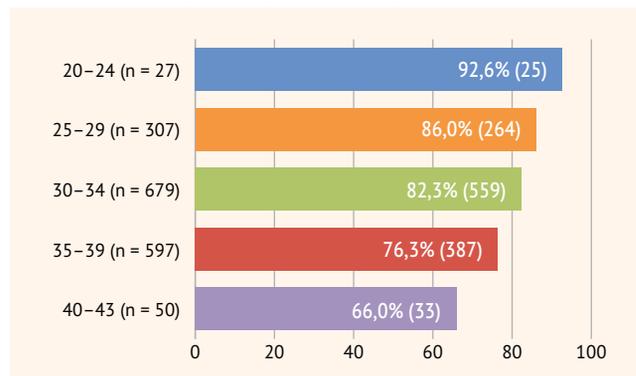


ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с демографическим спадом и наличием стабильного ежегодного увеличения количества циклов ЭКО в России было принято решение о включении этой процедуры в программу ОМС⁸. Протоколы, используемые для стимуляции функции яичников у пациенток, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО, отличаются друг от друга продолжительностью стимуляции и назначаемыми препаратами [7, 8]. Одним из основополагающих факторов успешного наступления беременности служит рациональный выбор гонадотропина. В настоящее время для стимуляции овариальной функции наиболее широко используются р-ФСГ и высокоочищенные ЧМГ, т. к. они зарекомендовали себя как наиболее эффективные и безопасные препараты [9]. Стоит отметить, что средняя ЧНБ у пациенток в группе Менопур Мультидоза 1200 МЕ в данном наблюдательном исследовании составила 39,3%, в наименее перспективной группе пациенток ЧНБ соответствовала 25%, что отражает высокие показатели эффективности программы ВРТ [9]. Данные, опубликованные в Кокрановском обзоре, проведенном в 2017 г., показывают, что у женщин со сниженными показателями овариального резерва назначение ЛГ-компонента позволяет получить более зрелые, качественные ооциты и может быть более оправданным [10]. Тем не менее большинство исследователей полагают, что даже при сниженных показателях эндогенного ЛГ физиологические свойства данного гормона сохраняются и обеспечивают адекватный фолликулогенез и получение качественных ооцитов. Следовательно, высокоочищенные ЧМГ не уступают р-ФСГ, что было продемонстрировано в данном исследовании, и, вероятно, не превышают их эффективность в отношении получения зрелых ооцитов, качественных бластоцист, ЧНБ и частоте родоразрешений [11–13]. Учитывая сопоставимую эффективность и безопасность высокоочищенных ЧМГ и р-ФСГ, анализ затрат на проведение программы ВРТ с точки зрения фармакоэкономической эффективности представляется крайне актуальным.

⁸ Письмо Минздрава России №15-0/10/1-7577, ФОМС №12573/30-4/и от 22.12.2016 «О повышении эффективности процедуры ЭКО за счет средств ОМС». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210224/

- **Рисунок 4.** Частота прогрессирующей беременности по данным УЗИ на сроке 12–13 нед.
- **Figure 4.** The progressive pregnancy rate according to ultrasound findings at a gestational age of 12–13 weeks



При определении критериев эффективности в данном исследовании были использованы конечные точки, обладающие высокой степенью убедительности при проведении фармакоэкономического анализа и отражающие эффективность проводимой программы ВРТ [14]. К наиболее значимым конечным точкам были отнесены такие показатели, как частота получения зрелых ооцитов, частота оплодотворения и дробления, частота формирования бластоцист, ЧНБ и частота родов в разных возрастных группах. В данном наблюдательном исследовании была показана удовлетворительная эффективность, соответствующая критериям КРІ. Стоит подчеркнуть, что критерии КРІ являются ключевыми показателями деятельности эмбриологической лаборатории, позволяющими измерить степень достижения целей или оптимальность процесса, результативность и эффективность проводимых программ ВРТ.

Результаты данного исследования показали, что большинство пациенток были полностью удовлетворены препаратом, назначенным им для овариальной стимуляции в протоколе ЭКО, и не нуждались в дополнительной помощи для ежедневных инъекций. Кроме этого, было показано, что большинству пациенток (55,6%) не потребовалось введение дополнительных ежедневных инъекций Менопура 75 МЕ п/к, несмотря на то, что 39,6% женщин, включенных в исследование, были старше 35 лет.

Итоговое значение анализа затрат складывалось из стоимости высокоочищенного ЧМГ, необходимого для одного курса овариальной стимуляции в разных возрастных группах. Учитывая, что пациентки старшего репродуктивного возраста со сниженными показателями овариального резерва, как правило, нуждаются в более высоких дозах гонадотропинов, средняя дозировка Менопур Мультидоза составила 2100 МЕ, что эквивалентно затратам 36 700 руб. Согласно проведенному анализу затрат на закупку препаратов у пациенток в аналогичной группе и с предполагаемым субоптимальным ответом яичников на стимуляцию, средняя стоимость препаратов, содержащих р-ФСГ, на 1 цикл стимуляции составила 56000 руб. при средней дозировке 4320 МЕ [15]. В данном исследовании была также проанализирована средняя доза высокоочищенных

ЧМГ, необходимая для получения качественных ооцитов, в разных возрастных группах. У молодых пациенток (группы 1 и 2) средняя доза составила 1070 ЕД и 1260 ЕД, что соответствует невысоким дозам, необходимым для овариальной стимуляции. Стоит отметить, что в некоторых исследованиях было показано, что средняя суммарная доза гонадотропинов, содержащих р-ФСГ, в одном стимулированном цикле составляет около $2027,8 \pm 133,2$ ЕД [15]. У пациенток старшего репродуктивного возраста, которые нуждаются, как правило, в более высоких дозах гонадотропинов, средняя доза высокоочищенного ЧМГ в данном исследовании составила 2100 ЕД. Результаты исследования, в которое были включены пациентки из аналогичной возрастной группы, показали, что средняя доза, необходимая для получения качественных ооцитов у пациенток старшего репродуктивного возраста со сниженными показателями овариального резерва для фоллитропина альфа, составила в среднем 4320 ЕД [15]. Тем не менее необходимо подчеркнуть, что из данного наблюдательного исследования были исключены все пациентки с низким овариальным резервом, поэтому сравнительно невысокая доза высокоочищенных ЧМГ, назначенная для овариальной стимуляции в данной группе пациенток, может быть целесообразной.

Анализ влияния на бюджет в рамках среднего тарифа ОМС показал, что использование высокоочищенного ЧМГ в доле среднего тарифа ОМС составляет только 12%. Результаты, включающие анализ влияния на бюджет других препаратов (корифоллитропин альфа, фоллитропин альфа, фоллитропин бета), показали, что данные препараты занимают 18, 19 и 23% соответственно [3]. Однако средняя стоимость тарифа ОМС по включенным в анализ регионам составляла 122 993 руб., в отличие от данного наблюдательного исследования. При перерасчете на средний тариф ОМС на настоящий момент высокоочищенные ЧМГ и препараты р-ФСГ занимают сопоставимую долю в объеме тарифа.

Завершая обсуждение преимуществ какого-либо определенного гонадотропина, необходимо отметить, что

анализ сравнительной клинической эффективности применения препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ не выявил существенных различий по основным клиническим показателям эффективности по сравнению с р-ФСГ (число полученных ооцитов МII, частота оплодотворения, дробления, получения бластоцист хорошего/отличного качества, ЧНБ и частота родов) [11–13]. Назначение высокоочищенных ЧМГ пациенткам, проходящим лечение бесплодия методом ВРТ, обеспечивает эффективное использование тарифа ОМС и личных средств на проведение ЭКО, а также имеет невысокую и сопоставимую с другими гонадотропинами долю в стоимости данного тарифа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование схем овариальной стимуляции и необходимость повышения результативности программ ВРТ приводят к тщательному анализу эффективности гонадотропинов в зависимости от способа их получения. Результаты многих исследований и метаанализов не показали достоверной разницы в отношении ЧНБ и родов живым плодом при использовании препаратов ЧМГ или р-ФСГ. Назначение высокоочищенных ЧМГ (Менопур Мультидоза 1200 МЕ) для овариальной стимуляции у пациенток разных возрастных групп сопровождается хорошими показателями эмбриологического этапа, соответствующими критериям КРП, а также ЧНБ и родоразрешений. Однако в современных условиях необходимо принимать во внимание и экономическую целесообразность назначаемых препаратов. Анализ клинико-экономической эффективности Менопур Мультидозы 1200 МЕ показал, что назначение данного препарата клинически обоснованно и экономически оправдано у пациенток разных возрастных групп. 

Поступила / Received 17.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2022

Принята в печать / Accepted 21.02.2022

Список литературы / References

1. Корсак В.С., Долгушина Н.В., Корнеева И.В., Колода Ю.А., Смирнова А.А., Аншина М.Б. и др. *Женское бесплодие: клинические рекомендации*. М.; 2021. 81 с. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-ZHenskoe-besplodie.pdf>. Korsak V.S., Dolgushina N.V., Korneeva I.V., Koloda Yu.A., Smirnova A.A., Anshina M.B. et al. *Female infertility: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-ZHenskoe-besplodie.pdf>.
2. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурьгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год. *Проблемы репродукции*. 2021;27(6):14–29. <https://doi.org/10.17116/repro20212706114>. Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. ART Register of RAHR, 2019. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(6):14–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20212706114>.
3. Боярский К.Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения разных препаратов фолликулостимулирующего гормона для стимуляции овуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения с препаратами антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. *Акушерство и гинекология*. 2018;(11):128–136. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.128-136>. Boyarskiy K.Yu. Comparative pharmacoeconomic analysis of using different follicle-stimulating hormone preparations for ovulation stimulation in
4. Setti L.P.E., Alviggi C., Colombo G.L., Pisanelli C., Ripellino C., Longobardi S. et al. Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (HMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: a literature review and cost evaluation. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(5):497–503. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0204-4>.
5. Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(1):81–88. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60559-7](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60559-7).
6. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A.M., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD009154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3>.
7. Alper M.M., Fauser B.C. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? *Reprod Biomed Online*. 2017;34(4):345–353. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010>.
8. Howie R., Kay V. Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(4):194–199. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.4.194>.

9. Gleicher N., Kushnir V.A., Barad D.H. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(3):hoz017. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz017>.
10. Mochtar M.H., Danhof N.A., Ayeleke R.O., der Veen F.V., van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD005070. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005070.pub3>.
11. Balasch J., Fábregues F. LH in the follicular phase: neither too high nor too low. *Reprod Biomed Online*. 2006;12(4):406–415. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61991-8](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61991-8).
12. Cabrera R.A., Stadtmayer L., Mayer J.F., Gibbons W.E., Oehninger S. Follicular phase serum levels of luteinizing hormone do not influence delivery rates in in vitro fertilization cycles down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and stimulated with recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 2005;83(1):42–48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.050>.
13. Hompes P.G.A., Broekmans F.J., Hoozemans D.A., Schats R., FIRM group. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1685–1693. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.039>.
14. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. *Методологические основы фармакоэкономического анализа*. М.: Медицина; 2011. 128 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19560061>.
15. Habriev R.U., Kulikov A.Yu., Arinina E.E. *Methodological bases of pharmacoeconomic analysis*. Moscow: Medicine; 2011. 128 p. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19560061>.
16. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крылов В.А. Фармакоэкономический анализ лечения бесплодия у женщин с субоптимальным ответом яичников. *Акушерство и гинекология*. 2018;6(7):77–84. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.77-84>.
17. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Krylov V.A. Pharmacoeconomic analysis of infertility treatment in women with a suboptimal ovarian response. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(6):77–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.77-84>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Макарова Н.П., Драпкина Ю.С., Смольникова В.Ю.

Написание текста – Драпкина Ю.С., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П.

Обзор литературы – Смольникова В.Ю., Драпкина Ю.С.

Перевод на английский язык – Драпкина Ю.С.

Анализ материала – Смольникова В.Ю., Зингеренко Б.В., Макарова Н.П., Драпкина Ю.С.

Статистическая обработка – Макарова Н.П., Зингеренко Б.В., Драпкина Ю.С.

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalya P. Makarova, Julia S. Drapkina, Veronika Yu. Smolnikova

Text development – Julia S. Drapkina, Veronika Yu. Smolnikova, Natalya P. Makarova

Literature review – Veronika Yu. Smolnikova, Julia S. Drapkina

Translation into English – Julia S. Drapkina

Material analysis – Veronika Yu. Smolnikova, Boris V. Zingerenko, Natalya P. Makarova, Julia S. Drapkina

Statistical processing – Natalya P. Makarova, Boris V. Zingerenko, Julia S. Drapkina

Информация об авторах:

Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; julia.drapkina@gmail.com

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., ведущий научный сотрудник, старший эмбриолог, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; np_makarova@oparina4.ru

Смольникова Вероника Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; v_smolnikova@oparina4.ru

Зингеренко Борис Владимирович, врач акушер-гинеколог, младший научный сотрудник, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; b_zingerenko@oparina4.ru

Information about the authors:

Julia S. Drapkina, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; julia.drapkina@gmail.com

Natalya P. Makarova, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Senior Embryologist, Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; np_makarova@oparina4.ru

Veronika Yu. Smolnikova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; v_smolnikova@oparina4.ru

Boris V. Zingerenko, Obstetrician-gynecologist, Junior Researcher, Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; b_zingerenko@oparina4.ru