

У жінок фертильність зберігається тільки протягом певного обмеженого періоду. На 10 подружніх пар зустрічається одна родина з небажаною бездітністю. Причиною цього може бути як жіноча безплідність, наприклад внаслідок непрохідності або відсутності фалопієвих труб, полікістозної хвороби яєчника, так і чоловіча безплідність, наприклад внаслідок недостатньої рухливості сперматозоїдів.

Для подолання цієї проблеми жінки в безплідних парах проходять курс стимулювання циклу роботи яєчників гонадотропінами, такими як HMG (людський менопаузальний гонадотропін), FSH (гормон стимулювання фолікулів) або антиестрогеном *clomiphene* і гонадотропінами. Цим лікуванням стимулюють ріст групи з 6-12 фолікулів і овоцитів, щоб гарантувати запліднення достатньої кількості овоцитів за допомогою спеціалізованих лабораторних технологій. Цією процедурою запобігають передчасній овуляції, на яку вказує підвищення LH і прогестерону, шляхом застосування LHRH аналогів, тобто LHRH антагоністів або LHRH агоністів.

Згідно з відомими процедурами лікування HMG призначають на другий день менструального циклу. Разову чи кілька разових доз від 0,25мг до 5мг LHRH антагоніста *Cetrorelix* призначали для запобігання підвищення LH на п'ятий день з дня стимулювання овуляції за допомогою HCG (включаючи сам цей день). (Hum. Reprod. 1994 May; 9(5):788-91, Hum. Reprod. 1995 Jun; 10(6): 1382-6, Fertil. Steril. 1997; 67:917-22, Hum. Reprod. 1998 Sep; 13(9):2411-4).

У заявці PCT WO 98/58657 LHRH дозу 0,125-1мг антагоніста *ganirelix* призначають з метою запобігання передчасному підвищенню LH у жінок, які проходять курс контрольованого гіперстимулювання циклу роботи яєчників у поєднанні з зовнішнім FSH.

У EP 161063 також йдеться про гормон антагоніста, що вивільняє гонадотропін, для приготування фармацевтичної сполуки, яка містить гонадотропін, вибраний з HMG і FSH, при лікуванні жіночої безплідності для зниження мінливості естрогену, і під час цього лікування сполуку антагоніста застосовують у достатній кількості разом зі сполукою гонадотропіну.

Звичайно для контрольованого стимулювання овуляції й остаточного дозрівання фолікула застосовують HCG (людський хоріонічний гонадотропін). Через 36 годин після цього роблять відбір овоцитів (OPU) шляхом вагінальної або лапароскопічної пункції фолікула.

Для запліднення декількох овоцитів сперматозоїдами чоловіка застосовують способи штучного розмноження (ART), такі як IVF (запліднення *in-vitro*), ICSI (інтрацитоплазматичне введення сперматозоїдів), GIFT (перенесення гамет до фалопієвих труб) або ZIFT (перенесення зиготи до фалопієвих труб) у спеціалізованих лабораторіях у день відбору овоцитів (OPU).

Звичайно через два-чотири дні після штучного запліднення здійснюють перенесення ембріона шляхом розміщення декількох ембріонів у *cavum uteri* для отримання вагітності.

Оскільки внаслідок лікування способом контрольованого стимулювання Циклу роботи яєчників (COS) розвивається багато фолікулів, то відбувається збільшення яєчників і кількості овоцитів, які відбираються. Тому процедури відбору овоцитів повинні здійснюватися в операційній і з застосуванням загальної або місцевої анестезії.

Таким чином, здійснення способів штучного розмноження проводиться кваліфікованим персоналом у спеціалізованих лабораторіях.

Найкраще, щоб ці процедури були включені до звичайних планів роботи операційної з понеділка по п'ятницю. Операцій з відбору овоцитів чи перенесення ембріонів у вихідні або свята потрібно уникати через нестачу досить кваліфікованого чергового персоналу в більшості клінік. Більш того, деякі лікарні проводять ці процедури всього декілька днів на місяць для того, щоб процедури відбору овоцитів і запліднення здійснювалися висококваліфікованою бригадою для збільшення кількості отриманих овоцитів і процентних показників запліднень, а також кількості якісних ембріонів. Тому застосовуються програмовані процедури стимулювання циклу роботи яєчників.

Даний винахід особливо стосується вдосконалення способу програмування процедур стимулювання циклу роботи яєчників, тобто застосування LHRH антагоністів у процесі контрольованого стимулювання циклу роботи яєчників, при якому начало менструального циклу й стимулювання циклу роботи яєчників програмують.

Під час процедури контрольованого стимулювання циклу роботи яєчників, що проводиться з застосуванням LHRH антагоніста для запобігання передчасній овуляції, введення гонадотропіну починають на перший-третій день менструального циклу і продовжують до дня HCG, коли розвивається достатня кількість великих фолікулів.

LHRH антагоніст застосовують у дні ризику передчасної овуляції. Під час цих циклів лікування період стимулювання циклу роботи яєчників триває звичайно десять днів.

Щоб здійснювати процедури відбору овоцитів і запліднення в дні з понеділка по п'ятницю, програмують початок менструального циклу і COS.

Для програмування початку менструального циклу і процедур контрольованого стимулювання циклу роботи яєчників застосовують оральні контрацептиви або препарати, які містять тільки прогестоген, у фолікулярній фазі, найкраще, починаючи з першого чи другого дня менструального циклу, або в останній лютеальній фазі попереднього менструального циклу.

Раніше для цих цілей також успішно використовували LHRH антагоніст *Cetrorelix*, коли призначали 1мг у лютеальній фазі, щоб спричинити лютеальний регрес, і менструація починалася на 2-4 дні пізніше.

Тривалість застосування оральних контрацептивів або прогестогену повинна становити мінімум 10 і максимум 25 днів. Вживання останньої таблетки повинно здійснюватися переважно в дні з понеділка по четвер, щоб менструальна кровотеча й лікування зі стимулювання циклу роботи яєчників розпочалися у дні з п'ятниці по понеділок. Після цього відбір овоцитів і подальші процедури ART можуть плануватися й проводитися в дні з понеділка по четвер. У процедурі контрольованого стимулювання циклу роботи яєчників LHRH антагоністом для запобігання передчасній овуляції може бути, наприклад, *cetrorelix*, *teverelix*, *ganirelix*, *antide* чи *abarelix*.

До обсягу винаходу входить також те, що програмування COS і ART процедур виконують пероральним вживанням препаратів прогестогену, *ethinylestradiol* і прогестогену, комбінованих одно- дво- і трифазних контрацептивних препаратів, які містять контрацептивні препарати, *mestranol* і прогестоген, а також

підшкірним введенням LHRH антагоністів. LHRH антагоністами можуть бути cetrorelix, teverelix, ganirelix, antide чи abarelix, і вони повинні призначатися протягом лютеальної фази в дозі від 0,5мг до 10мг. Стимулювання циклу роботи яєчників здійснюють шляхом введення сечових або рекомбінантних FSH чи HMG, з рекомбінантною LH або без неї та з антиестрогенами, наприклад, clomiphene, а також у поєднанні антиестрогенів, наприклад clomiphene з гонадотропінами.

Приклад

Матеріал і способи

Загалом 30 пацієнок, по 15 з кожного Німецького дослідницького центру, були відібрані для одного циклу лікування. У циклі попереднього лікування кожна пацієнтка отримала таблетки однофазного орального контрацептива (ОК), які містять 30мг Estradiol у сполученні з levonogastrel. Застосування Gonal-F® почали з дози 150 IU або 225 IU в перший день затримки кровотечі після лікування за допомогою ОК. Cetrotide® 0,25мг застосовували щодня з вечора п'ятого дня стимулювання (ДС)/ранку шостого ДС до дня, що передує дню застосування HCG. На основі ультразвукових досліджень, виконаних на 9/10 ДС, і обчислення фолікулярного росту на 2мм в день, застосовували HCG для того, щоб спричинити овуляцію (коли спостерігалось >2 фолікулів >8мм).

Оцінка ефективності кінцевих результатів включала в себе кількість фолікулів >18мм на 9/10 ДС, загальну кількість використаних пляшечок Cetrotide® і ампул Gonal-F®, тривалість лікування за допомогою Cetrotide® і Gonal-F®, кількість пацієнок, які отримували HCG, пацієнок, які пройшли процедуру відбору овоцитів, кількість відібраних овоцитів, вірогідність прогнозування дня відбору овоцитів та відсоток вагітностей. Були зазначені межі безпеки та можливість побічної дії.

Результати

Попередні результати 17 пацієнок показують, що середня кількість фолікулів >18мм на 9/10 ДС становила 2,2. В останній день призначення Cetrotide® середня кількість фолікулів з діаметрами <14мм, 15-17мм і >18мм становила 2,7, 4,9 і 2,7, відповідно. Середня кількість із 24 ампул Gonal-F®, еквівалентна 75 IU, вводилися протягом 10,0 днів, а щоденні ін'єкції Cetrotide® 0,25мг вводилися протягом 5,7 днів у середньому, відповідно. У всіх 17 жінок, яким призначали HCG, здійснювали відбір яйцеклітин і перенесення ембріона. В цілому, було відібрано в середньому 8,8 овоцитів та в середньому 2 ембріони було перенесено.

Показник вагітності за одну спробу/цикл становив 41 %. Різниця між прогнозованим і фактичним днем OPU в середньому становила 2 дні. Не було ні випадків синдрому гіперстимулювання яєчників, ні побічних дій.

Це перші результати використання Cetrotide® у циклах COS, програмованих за допомогою ОК. В цілому, результати стимулювання схожі на результати, що спостерігаються в непрограмованих циклах. Cetrotide® здається ефективним у програмованих циклах ОК, є добре засвоюваним і дозволяє надійно передбачити день відбору овоцитів. Таким чином використання Cetrotide® у програмованих циклах стимулювання являє собою ще один крок до добре засвоюваних, ефективних і зручних процедур ART. Cetrotide® є зареєстрованим товарним знаком для LHRH антагоніста cetrorelix.

Різні втілення, які були описані в цьому документі, наведені як зразки, а не обмеження, оскільки в даному винаході можуть бути зроблені різні зміни й модифікації, не порушуючи його предмету та суті.