

Follitropin delta: ยาในกลุ่ม recombinant human follicle stimulating hormone สำหรับผู้หญิงที่ใช้เทคโนโลยีช่วยเจริญพันธุ์

Follitropin Delta: A Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone for Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies

สรารุช กิตติเกษมสุข, ภ.บ.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
e-mail: sarawut.k@chulahospital.org

Sarawut Kittikasemsook, B. Pharm.
Pharmacy Department,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
e-mail: sarawut.k@chulahospital.org

บทคัดย่อ

เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์เป็นกระบวนการทำให้คู่สมรสที่มีบุตรยากสามารถมีบุตรได้ ข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้หญิงประมาณ 1 ใน 5 หรือร้อยละ 19 ประสบกับปัญหานี้ สำหรับประเทศไทยพบว่าอัตราการเกิดมีชีวิตต่อผู้หญิง 1 คน ลดลงอย่างต่อเนื่อง ในปี พ.ศ. 2530 อัตราการเกิดมีชีวิต 2.429 คน ต่อผู้หญิง 1 คน ลดลงเหลือ 1.461 คน ต่อผู้หญิง 1 คน ในปี พ.ศ. 2566 การรักษาภาวะมีบุตรยากจึงมีความสำคัญเพิ่มขึ้นในยุคปัจจุบัน สำหรับการกระตุ้นไข่เป็นขั้นตอนที่สำคัญลำดับแรก โดยขั้นตอนจะเริ่มจากการกระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่ให้เจริญเติบโตเพื่อเก็บไข่แล้วนำมาปฏิสนธิกับเชื้ออสุจิภายนอกร่างกาย เมื่อเจริญเป็นตัวอ่อนจะนำตัวอ่อนใส่ในหลอดแก้วเพื่อฝังตัว โดยตัวอ่อนที่เหลือ สามารถนำไปแช่แข็งเพื่อใส่ในอนาคตได้ follitropin delta เป็น recombinant human follicle stimulating hormone ชนิดแรกที่ผลิตจาก human cell line ที่ใช้สำหรับการกระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่ จากการศึกษาประสิทธิภาพโดยการให้ follitropin delta ขนาดยาคงที่แบบเฉพาะเจาะจงแต่ละรายตามค่า anti-Mullerian hormone และน้ำหนักตัว โดยเปรียบเทียบกับ follitropin alfa หรือ follitropin beta ซึ่งผลการศึกษาพบว่าอัตราการตั้งครรภ์และจำนวนไข่ที่เก็บได้จากการใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญ-

Abstract

Assisted reproductive technology comprises various treatments that enable couples struggling with infertility to have children. Data from the United States show that approximately 1 in 5 women, or 19 percent, suffer from infertility. In Thailand, the number of live births per woman has been steadily decreasing, from 2.429 in 1987 to just 1.461 in 2023. As a result, infertility treatment has become increasingly important in the modern era. The first critical step in treatment is ovarian stimulation, which induces the development of multiple follicles in the ovaries. The matured eggs are then retrieved, fertilized with sperm outside the body, and implanted in the uterus. Any remaining fertilized eggs or embryos can be frozen for future use. Follitropin delta is the first recombinant human follicle-stimulating hormone produced in a human cell line, used to stimulate the development of multiple ovarian follicles. A study on the efficacy of follitropin delta found that administering an individualized fixed dose

รับบทความ: 8 ตุลาคม 2566

แก้ไข: 14 พฤษภาคม 2567

ตอบรับ: 5 กรกฎาคม 2567

พันธุ์ in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection ของ follitropin delta ไม่ได้ดีกว่า follitropin alfa และ follitropin beta แต่พบว่าอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการกระตุ้นรังไข่มากเกินไปต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การให้ follitropin delta แบบคงที่เฉพาะเจาะจงแต่ละราย มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาเดิมแต่มีความปลอดภัยมากกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษาใน phase 3 ยังไม่ครอบคลุมผู้หญิงที่มีบุตรยากบางกลุ่ม เช่น polycystic ovarian syndrome เป็นต้น จึงยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงขนาดยาที่ให้ต่อไป

based on anti-Mullerian hormone levels and body weight showed that the in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection, the pregnancy rates and the number of eggs retrieved with follitropin delta were comparable to those with follitropin alfa and follitropin beta. However, the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome was significantly lower in the follitropin delta group. This individualized fixed-dose administration of follitropin delta proved to be as effective as its predecessors but with improved safety. However, the phase III study did not include certain groups, such as those with polycystic ovarian syndrome, so further research is needed to determine the appropriate dosage for this population.

คำสำคัญ: เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์; มีบุตรยาก; follitropin delta; in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection; กลุ่มอาการกระตุ้นรังไข่มากเกินไป

Keyword: assisted reproductive technologies; infertility; follitropin delta; in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection; ovarian hyperstimulation syndrome

การอ้างอิงบทความ:

สรารุช กิตติเกษมสุข. Follitropin delta: ยาในกลุ่ม recombinant human follicle stimulating hormone สำหรับผู้หญิงที่ใช้เทคโนโลยีช่วยเจริญพันธุ์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567 ;34(2):201-17.

Citation:

Kittikasemsook S. Follitropin delta: a recombinant human follicle stimulating hormone for women undergoing assisted reproductive technologies. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):201-17.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายเกี่ยวกับ follitropin delta ในด้านคุณสมบัติของยา การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก และข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา
2. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ในการบริหารทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยได้

บทนำ

จากข้อมูลในสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้หญิงที่แต่งงานอายุระหว่าง 15-49 ปี ประมาณ 1 ใน 5 (ร้อยละ 19) ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้หลังจากการมีเพศสัมพันธ์อย่าง

สม่ำเสมอเป็นระยะเวลา 1 ปี¹ สำหรับประเทศไทยพบว่าอัตราการเกิดมีชีพต่อผู้หญิง 1 คน ลดลงอย่างต่อเนื่อง โดยในปี พ.ศ. 2530 อัตราการเกิดมีชีพ คือ 2.429 คน ต่อผู้หญิง 1 คน ลดลงเหลือ 1.461 คน ต่อผู้หญิง 1 คน ในปี

พ.ศ. 2566²

ความเสี่ยงของการมีบุตรยากของผู้หญิงจะเพิ่มขึ้นจาก อายุที่มากขึ้น การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป น้ำหนักตัวมากหรือน้อยเกินไป ความเครียด ซึ่งอาจส่งผลให้ไม่มีประจำเดือน โดยสาเหตุพบบ่อยที่สุด ในผู้หญิงมีบุตรยากคือกลุ่มอาการถุงน้ำหลายใบในรังไข่ (polycystic ovary syndrome; PCOS) ส่วนสาเหตุอื่น เกิดจากการทำงานของ hypothalamus และ pituitary gland ผิดปกติ รังไข่หยุดทำงาน รอบประจำเดือนผิดปกติ จำนวนไข่ที่ลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น

สำหรับฝ่ายชาย ความเสี่ยงของการมีบุตรยากจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป น้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน สูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์หรือใช้สารเสพติด มีประวัติการบาดเจ็บที่อัณฑะ การได้รับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน การฉายรังสี อัณฑะอยู่ในอุณหภูมิที่สูงเป็นประจำ การใช้ยาต่าง ๆ ได้แก่ flutamide, cyproterone, bicalutamide, spironolactone, ketoconazole หรือ cimetidine การสัมผัสสารพิษต่าง ๆ รวมถึงยาฆ่าแมลง ตะกั่ว แคดเมียม หรือปรอท โรคทางพันธุกรรม ความผิดปกติของฮอร์โมนและพันธุกรรม นอกจากนี้ อาจเกิดจากความผิดปกติในการสร้างอสุจิ การหลั่งน้ำอสุจิ ซึ่งการหาสาเหตุความผิดปกติทำได้โดยการตรวจน้ำอสุจิ ซึ่งจะดูทั้งปริมาณ จำนวน รูปร่างและการเคลื่อนไหว

แนวทางการรักษาภาวะมีบุตรยากทั้งในผู้ชายและผู้หญิงเริ่มจากการประเมินและปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิตเพื่อเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ และให้พิจารณาการรักษาหรือแก้ไขสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับภาวะมีบุตรยากทั้งนี้ การรักษาเบื้องต้น ได้แก่ การใช้ยากระตุ้นไข่ร่วมกับไข่ยาเหนี่ยวนำการตกไข่ โดยมีเป้าหมายคือทำให้มีไข่ตก 1-2 ใบในรอบเดือนนั้น อาจจะร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าโพรงมดลูก โดยไม่แนะนำให้กระตุ้นไข่ร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าโพรงมดลูกติดต่อกันมากกว่า 6 รอบเดือน เนื่องจากอัตราการประสบความสำเร็จไม่เพิ่มขึ้น

สำหรับการรักษาที่ต้องอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์การปฏิสนธิภายนอกร่างกาย ได้แก่ conventional in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm

injection (ICSI) การกระตุ้นไข่ด้วยยา ได้แก่ ยาฉีดกลุ่ม gonadotropin อาจใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยากลุ่ม selective estrogen receptor modulator (SERM) หรือ aromatase inhibitor (AI)³ โดยขั้นตอนการกระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่เป็นขั้นตอนที่สำคัญ จึงเป็นที่มาของการศึกษา follitropin delta ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม recombinant human follicle stimulating hormone ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับกระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิลในรังไข่

เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (assisted reproductive technology; ART)

ตามพระราชบัญญัติคุ้มครองเด็กที่เกิดโดยอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ทางการแพทย์ พ.ศ. 2558 หมายความว่า กรรมวิธีใด ๆ ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่นำอสุจิและไข่ออกจากร่างกายมนุษย์ เพื่อให้เกิดการตั้งครรภ์โดยไม่เป็นไปตามธรรมชาติรวมทั้งการผสมเทียม⁴

เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ ได้แก่

1. Intra-uterine insemination (IUI) เป็นการฉีดเชื้ออสุจิเข้าสู่โพรงมดลูกในช่วงเวลาที่ไข่ตก โดยอสุจิจะเข้าไปปฏิสนธิกับไข่ที่ท่อนำไข่เอง วิธีนี้คล้ายกับวิธีธรรมชาติ³
2. In vitro fertilization (IVF) เป็นวิธีการปฏิสนธิภายนอกร่างกาย โดยนำไข่และอสุจิมาปฏิสนธิกันในห้องทดลอง เมื่อได้ตัวอ่อนอายุ 3-5 วัน จะนำใส่กลับเข้าไปในมดลูกเข้าไปฝังตัวในเยื่อโพรงมดลูกตัวอ่อนสามารถแข็งแรงไว้สำหรับใส่ในอนาคตได้ ตัวอ่อนแช่แข็งที่นำมาละลายและใส่กลับเข้าไปในมดลูก เรียก ตัวอ่อนนี้ว่า frozen embryo transfer⁵
3. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) เป็น IVF ชนิดหนึ่ง มักใช้สำหรับคู่สมรสฝ่ายชายที่มีภาวะมีบุตรยาก เช่น ในกรณีที่อสุจิของฝ่ายชายมีปริมาณและลักษณะที่ผิดปกติ โดยนำอสุจิ 1 ตัว ฉีดเข้าไปในไข่⁵
4. Gamete intrafallopian transfer (GIFT) เป็นการนำไข่และอสุจิ ใส่เข้าไปในท่อนำไข่ โดยให้ไข่และอสุจิผสมกันเป็นตัวอ่อนภายในร่างกายและฝังตัวในโพรงมดลูก⁵

5. Zygote intrafallopian transfer (ZIFT) เป็นวิธีการปฏิสนธิในห้องทดลอง จากนั้นจะย้ายตัวอ่อนระยะเซลล์เดียวเข้าไปในโพรงไข่และให้มีการฝังตัวในโพรงมดลูก⁵

การควบคุมการเจริญเติบโตของฟองไข่ในรังไข่

ในระยะแรกฟองไข่อยู่ในระยะ primordial follicle ซึ่งเป็นระยะที่มี granulosa cell เป็นชั้นแบน ๆ เป็นช่วงที่ฟองไข่อยู่ในระยะสงบจนกว่าจะถูกกระตุ้นโดยรังไข่และเซลล์ข้างเคียง ซึ่งเป็นการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องและเป็นแบบสุม ฟองไข่จะพัฒนาต่อไปเป็นระยะ primary follicle การพัฒนาดังกล่าวเป็นลักษณะที่บ่งว่าฟองไข่นั้นได้รับการคัดเลือก เรียกช่วงนี้ว่า “initial recruitment” โดยเป็นระยะที่ไม่ต้องการการแสดงออกของ gonadotropin (gonadotropin-independent) หลังจากนั้นจะเริ่มเป็นช่วง “cyclic recruitment” ซึ่งต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของรังไข่และ gonadotropin โดยจะเริ่มมีการตอบสนองต่อ gonadotropin ดังที่จะเห็นได้จากการแสดงออกของตัวรับของ follicle stimulating hormone (FSH receptor) ใน primary follicle และจะพัฒนาต่อไปเป็นระยะ secondary follicle และเข้าสู่ระยะ preantral follicle ซึ่งมีการพัฒนาของ theca cell เป็นชั้นที่อยู่ล้อมรอบ granulosa cell โดยจะพบการแสดงออกของตัวรับ luteinizing hormone (LH receptor) มีการสร้างเส้นเลือดขึ้นและพัฒนาไปถึงระยะ antral follicle ซึ่งเป็นระยะ gonadotropin dependent ทั้งการแสดงออกของ FSH receptor และ LH receptor เมื่อฟองไข่ถึงระยะ antral follicle จะเข้าสู่กระบวนการคัดเลือก dominant follicle ซึ่งอาศัยการทำงานของ gonadotropin โดยในรอบธรรมชาติจะมี antral follicle เพียง 1 ใบ ที่มีความหนาแน่นของ FSH receptor สูงที่สุดจะสามารถพัฒนาไปเป็น dominant follicle โดย antral follicle ใบนั้น จะต้องมียกระดับ FSH ที่สูงกว่า FSH threshold และระดับ FSH ที่สูงกว่า threshold นี้ต้องอยู่ในระยะเวลาที่เหมาะสม เรียกว่า FSH window ดังนั้นในกระบวนการกระตุ้นไข่ที่ต้องการให้ได้เซลล์ไข่

จำนวนหลายใบ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ FSH จากภายนอกปริมาณที่มากกว่าและสูงกว่า FSH threshold และให้เป็นเวลาที่เหมาะสม เพื่อให้เกิด dominant follicle จำนวนหลายใบ นอกจากนี้ ระดับของ LH ก็มีความสำคัญ โดย LH ceiling คือ ระดับของ LH สูงที่สุดที่ไม่ทำให้ฟองไข่เกิดการฝ่อตัว⁶

แนวทางเวชปฏิบัติภาวะมีบุตรยาก

หลังจากแพทย์ทั่วไปทำการประเมินและแนะนำให้คู่สมรสปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดำเนินชีวิตเพื่อเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์และมีบุตรแล้ว คู่สมรสจะได้รับการส่งต่อสูตินรีแพทย์ ซึ่งอาจส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ต่อไป

การรักษาหรือแก้ไขจะพิจารณาตามสาเหตุที่สัมพันธ์กับภาวะมีบุตรยาก เช่น รักษาด้วยการผ่าตัดแก้ไขโรคในบริเวณที่เกี่ยวข้องกับภาวะมีบุตรยาก และให้การรักษาเบื้องต้น ได้แก่ การใช้ยากระตุ้นไข่หรือใช้ยาเหนี่ยวนำการตกไข่ โดยอาจรวมกับการฉีดอสุจิเข้าโพรงมดลูก ทั้งนี้เป้าหมายของการกระตุ้นไข่ด้วยยา คือ ทำให้มีไข่ตก 1-2 ใบในรอบเดือนนั้น

ยากระตุ้นไข่

1. ยากลุ่ม SERM คือ clomiphene citrate เป็นยากระตุ้นไข่ลำดับแรกที่แนะนำให้ใช้ในผู้หญิงที่มีบุตรยากที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุ พบอัตราไข่ตกร้อยละ 70-92 ขนาดยารับประทาน 50-150 mg/day เริ่มยาภายในวันที่ 5 ของรอบเดือน รับประทานติดต่อกัน 5 วัน ยากลุ่ม aromatase inhibitor (AI) คือ letrozole เป็นยากระตุ้นไข่ลำดับแรกที่แนะนำให้ใช้ในผู้หญิงที่มีภาวะมีบุตรยากจากโรค PCOS ขนาดยารับประทาน 2.5-7.5 mg/day เริ่มยาภายในวันที่ 5 ของรอบเดือน รับประทานติดต่อกัน 5 วัน

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค PCOS และมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน หรือดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร การใช้ยากลุ่ม insulin-sensitizing agents คือ metformin มีประสิทธิภาพในการลดภาวะ insulin resistance ใช้เป็นยาเสริมระหว่างใช้ยา

กระตุ้นไข่อกลุ่ม SERM หรือ AI พิจารณาให้ขนาดยาปรับ-
ประทาน 500-2,000 mg/day

2. ยากลุ่ม dopamine agonist คือ bromo-
criptine มีประสิทธิภาพในการลดระดับฮอร์โมนโปร-
แลคติน และกระตุ้นการสร้าง gonadotropin-releasing
hormone (GnRH) และสามารถชักนำให้เกิดการตกไข่ได้
ขนาดยาเริ่มต้นคือรับประทาน 1.25 mg/day และปรับ
เพิ่มขึ้นจนระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดปกติ จากนั้น
ให้ยาเหนี่ยวนำการตกไข่ ได้แก่ urinary human chorio-
nic gonadotropin (hCG) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื้อ 5,000 unit
เมื่อมีฟองไข่โตตั้งแต่ 18-20 mm ขึ้นไป หรือใช้ recom-
binant hCG ฉีดเข้าใต้ผิวหนังบริเวณหน้าท้อง ขนาด 250
mcg เมื่อมีฟองไข่โตตั้งแต่ 18-20 mm ขึ้นไป ยาฉีดกลุ่ม
gonadotropin ในผู้หญิงที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนอง
ต่อยากระตุ้นไข่อชนิดรับประทานน้อยกว่าที่คาดไว้ แนะนำ
ให้ใช้ gonadotropin ในขนาดต่ำ คือ เริ่มต้นที่ 37.5-75
unit/day และไม่เกิน 150 unit/day³

3. ยากลุ่ม GnRH antagonist

GnRH antagonist มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการ
หลั่ง gonadotropin จากต่อมใต้สมองโดยไปจับกับตัวรับ
GnRH ทำให้ลดการหลั่งฮอร์โมน FSH และ LH ภายใน
8 ชั่วโมง โดยมีผลลดการหลั่ง LH มากกว่า FSH และ
ป้องกันการเพิ่มสูงขึ้นของ LH อย่างไรก็ดีตาม การหลั่งของ
FSH และ LH จะกลับมาเป็นปกติอย่างรวดเร็วเมื่อหยุด
การใช้ GnRH antagonist ทั้งนี้ จะเริ่มให้ยาในวันที่คาด
ว่าจะมีการเพิ่มสูงขึ้นของ LH ระยะเวลาใช้ยาประมาณ
4-7 วัน GnRH antagonist ที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ gani-
relix และ cetrorelix ขนาดยา 0.25 มิลลิกรัม วันละ 1
ครั้ง⁶

4. ยากลุ่ม GnRH agonist

hCG ถือเป็นฮอร์โมนมาตรฐานที่ใช้ในการกระตุ้น
ให้ไข่อสุกในระยะสุดท้าย แต่การใช้ hCG มีค่าครึ่งชีวิตยาว
จะทำให้กระตุ้นการทำงานจนนำไปสู่ความเสี่ยงของการ
เกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป จากการกระตุ้นไข่อ
ด้วย GnRH antagonist ตามรูปแบบข้างต้น ทำให้พบว่า
การใช้ GnRH agonist รูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังสามารถ

กระตุ้นไข่อให้สุกได้เช่นเดียวกับ hCG โดย GnRH agonist
จะเข้าไปจับแทนที่ GnRH antagonist ที่บริเวณตัวรับ
ของฮอร์โมนทำให้ตัวรับถูกกระตุ้นเกิดการหลั่ง gonado-
tropin ออกมา การใช้ GnRH agonist จะทำให้เกิดการ
เพิ่มขึ้นของทั้งฮอร์โมน FSH และ LH ซึ่งมีความคล้ายคลึง
กับธรรมชาติมากกว่าการใช้ hCG และจะช่วยลดความ
เสี่ยงของการเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไปได้
เนื่องจากระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นกว่า hCG⁶

เทคโนโลยีทางการแพทย์

1. การฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก (intrauterine insemination; IUI)³

การฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก คือ การฉีดน้ำเชื้ออสุจิ
ที่ผ่านการเตรียมจากห้องปฏิบัติการเข้าสู่โพรงมดลูก
เป็นการรักษาเบื้องต้นที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะมีบุตร
ยากที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุ หรือมีความผิดปกติของ
อสุจิเพียงเล็กน้อย แนะนำให้ใช้ยาเหนี่ยวนำการตกไข่
ร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก ไม่แนะนำให้กระตุ้น
ไข่อร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูกติดต่อกันมากกว่า 6
รอบเดือนเนื่องจากอัตราการประสบความสำเร็จไม่เพิ่มขึ้น

2. การรักษาภาวะมีบุตรยากโดยอาศัยเทคโนโลยีทางการแพทย์ขั้นสูง³

การรักษาภาวะมีบุตรยากที่อาศัยเทคโนโลยีช่วย
การเจริญพันธุ์ การปฏิสนธิในอกร่างกาย ได้แก่ conven-
tional in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic
sperm injection (ICSI)

ยากระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่

ปัจจุบันมียาชนิดใหม่ที่เป็น FSH ของคนที่สัง-
เคราะห์ด้วยเทคโนโลยี recombinant (recombinant
human follicle stimulating hormone; rhFSH)^{7,8} ทำ
หน้าที่เช่นเดียวกับฮอร์โมน FSH จึงกระตุ้นฟอลลิเคิลใน
รังไข่

ผลิตภัณฑ์ rhFSH ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมี 3
ชนิด ได้แก่ follitropin alfa, follitropin beta, และ fol-
litropin delta ส่วน follitropin epsilon ยังอยู่ระหว่าง
การพัฒนา

Follitropin alfa และ follitropin beta ผลิตในเซลล์ของหนู Chinese hamster แต่ follitropin delta ผลิตจาก retina cell ของทารก rhFSH ทั้งสามชนิดมีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้น การให้ยาจะฉีดทุกวันร่วมกับการประเมินการตอบสนองของรังไข่

Follitropin delta⁸

โครงสร้างของ follitropin delta มี glycosylation ที่ $\alpha 2,3$ - และ $\alpha 2,6$ -linked sialic acid แตกต่างจาก follitropin alfa และ follitropin beta ที่มี $\alpha 2,3$ -linked sialic acid เท่านั้น ทำให้ follitropin delta มีโครงสร้างเหมือนกับ human FSH ทำให้มี potency สูงกว่า

เภสัชวิทยาของ follitropin delta⁹

Follitropin delta เป็น FSH ตัวแรกทีผลิตด้วยวิธี DNA recombinant technology จาก human cell โดยการเรียงกรดอะมิโนของ FSH 2 subunit ใน follitropin delta ให้เหมือนกับ endogenous human FSH จึงทำให้ follitropin delta มี potency สูงกว่าและ clearance ช้ากว่าเมื่อเทียบกับ follitropin alfa

Follitropin delta เป็นยาตัวแรกที่ใช้หลักการให้ยาแบบ individualized dosing regimen โดยเป็นการหาขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายจากการใช้ค่าความเข้มข้นของฮอร์โมน anti-Mullerian hormone ในซีรัมและน้ำหนักตัวของผู้หญิง ทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่เหมาะสม

Anti-Mullerian hormone (AMH)¹⁰ สารยับยั้ง Mullerian ใช้บอกถึงการทำงานของรังไข่ สร้างจากเซลล์ granulosa ของฟองไข่ ค่า AMH จึงนำมาใช้ในการบอกถึงการทำงานของฟองไข่ที่เหลือ ระดับของ AMH จะลดลงตามอายุ พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมากระหว่างระดับของ AMH ต่อการตอบสนองการกระตุ้นไข่ และนำมาใช้ในการบอกถึงเซลล์ไข่ที่เหลือ

Follitropin delta ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในข้อบ่งใช้เพื่อกระตุ้นการตอบสนองของรังไข่ในผู้หญิงที่ใช้เทคโนโลยีช่วยเจริญ-

พันธุ์ ได้แก่ การปฏิสนธิในหลอดทดลอง หรือการฉีดเชื้อ-อสุจิเข้าไปในไข่

เภสัชพลศาสตร์ของ follitropin delta⁹

Follitropin delta มีกลไกการออกฤทธิ์กระตุ้นการเจริญของฟองไข่ในผู้หญิงที่รังไข่ยังทำงาน

เภสัชจลนศาสตร์ของ follitropin delta⁹

การดูดซึมยา

หลังจากให้ follitropin delta ฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังครั้งเดียว พบว่าได้ระดับความเข้มข้นสูงสุดในซีรัมที่เวลา 20 ชั่วโมง แต่หลังจากให้วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน พบว่าได้ระดับความเข้มข้นสูงสุดในซีรัมที่เวลา 10 ชั่วโมง มีชีวประสิทธิผลสมบูรณ์ ร้อยละ 64

การกระจายยา

ปริมาตรการกระจายยาหลังจากฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังมีค่าเท่ากับ 25 ลิตร และปริมาตรการกระจายยาคงที่หลังจากฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำมีค่าเท่ากับ 9 ลิตร

การกำจัดยา

หลังจากฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังค่าการกำจัดยาเท่ากับ 0.6 L/h และหลังจากฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำค่าการกำจัดยาเท่ากับ 0.3 L/h ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาหลังจากฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังครั้งเดียวเท่ากับ 40 ชั่วโมงและหลังจากฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังหลายครั้งเท่ากับ 28 ชั่วโมง follitropin delta มีการขจัดยาเหมือนกับ follitropin ชนิดอื่น ๆ โดยขจัดออกทางไตเป็นหลักและถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงประมาณร้อยละ 9

การใช้ follitropin delta ในประชากรกลุ่มพิเศษ⁹

ผู้สูงอายุ

ไม่มีการศึกษาการใช้ follitropin delta ในผู้สูงอายุ

ผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และเภสัชจลนศาสตร์ของ follitropin delta ในผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่อง ถึงแม้ว่าข้อมูลจะมีจำกัด ก็ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ผู้ที่มีภาวะถุงน้ำหลายใบในรังไข่ (polycystic ovary syndrome: PCOS) หรือผู้ที่มีภาวะไข่ไม่ตก (anovulatory disorders)

ไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไข่ไม่ตกพร้อมกับภาวะถุงน้ำหลายใบในรังไข่ สำหรับผู้ที่มีไข่ตกพร้อมกับภาวะถุงน้ำหลายใบในรังไข่มีการศึกษาการให้ follitropin delta พบว่ามีอุบัติการณ์เกิด early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) และ/หรือ preventive intervention สำหรับ early OHSS 7.7% เทียบกับ follitropin alfa 26.7%

สตรีตั้งครรภ์

Follitropin delta ไม่มีข้อบ่งใช้ในสตรีตั้งครรภ์ไม่มีรายงานการเกิดทารกวิรูปจากการใช้ follitropin กระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่ ไม่มีข้อมูลการศึกษาการให้ follitropin delta แก่สตรีตั้งครรภ์ แต่มีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่แสดงให้เห็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในขนาดที่มากกว่าขนาดสูงสุดในมนุษย์

มารดาให้นมบุตร

Follitropin delta ไม่มีข้อบ่งใช้ในมารดาที่อยู่ระหว่างให้นมบุตร

ภาวะเจริญพันธุ์

Follitropin delta มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ที่มีภาวะมีบุตรยาก

กลุ่มอาการที่รังไข่ตอบสนองการกระตุ้นมากเกินไป

ภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS)^{11,12} คือ การที่รังไข่มีการตอบสนองมากเกินไปต่อการกระตุ้นไข่ในกระบวนการเทคโนโลยีช่วยเจริญพันธุ์ โดยพบภาวะที่มีของเหลวรั่วซึมออกมาจากระบบหลอดเลือด มีการเพิ่มขึ้นของการซึมผ่านเส้นเลือดฝอยขนาดเล็ก ในรายที่มีอาการรุนแรงพบรังไข่มีขนาดขยายใหญ่ขึ้น มีน้ำคั่งในช่องเยื่อหุ้มปอดและในช่องท้อง ปัสสาวะน้อยลง อาการที่แสดงมีตั้งแต่ อึดอัดไม่สบายท้อง แน่นท้อง หน้าท้องขยายคลีนไส้ อาเจียน ท้องเสีย ในรายที่มีอาการรุนแรงจะมีอาการแน่นหน้าอก ปัสสาวะออกน้อย ภาวะเลือดข้น มี

hematocrit มากกว่าร้อยละ 45 และโปรตีนในเลือดต่ำ

ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ OHSS ได้แก่ การมีระดับ AMH สูงตั้งแต่ 3.36 ng/mL ขึ้นไป การมีจำนวน antral follicle count (AFC) > 14 ใบ ผู้ที่มีประวัติการเกิด OHSS มาก่อน ผู้ที่มีภาวะ PCOS ผู้ที่อายุน้อยกว่า 33 ปี ผู้ที่มีจำนวนฟอลลิเคิลขนาดโตกว่า 11 mm มากกว่า 14 ใบ ค่าระดับ estradiol มากกว่า 4,500 ng/L ผู้ที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ inhibin-B การรักษาถ้ามีอาการน้อยจะให้การรักษาตามอาการในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจจะต้องเจาะน้ำออกจากช่องท้อง ให้น้ำเกลือทางหลอดเลือดดำในอัตรา 100-150 mL/h ถ้ายังพบว่ามีอาการขาดน้ำควรให้ albumin ร่วมด้วย

ข้อมูลความปลอดภัยของ follitropin delta

ในการศึกษา ESTHER-1⁹ การให้ยา follitropin delta ขนาดตาม individualized AMH-stratified dosing algorithm พบว่ามีอัตราการเกิด OHSS any grade and/or preventive intervention น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 5.6 เทียบกับ ร้อยละ 8, p -value = 0.037 และเมื่อดู sub group ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด OHSS สูง เช่น ovulatory PCOS พบว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin delta เกิด early OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

สำหรับภาวะรังไข่บวมและภาวะลิ่มเลือดอุดตันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบน้อยจากการกระตุ้นไข่

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา⁹

ยังไม่มีข้อมูลการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

ข้อมูลการศึกษาของ follitropin delta

การศึกษา phase 3 ของ follitropin delta

มี 3 การศึกษา ของ follitropin delta เปรียบเทียบกับ follitropin alfa หรือ follitropin beta (ตารางที่ 2) ดังนี้

1. การศึกษา ESTHER-1¹³ เป็นการศึกษา randomized, multicenter, assessor-blinded, noninferiority trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความ

ปลอดภัยของ follitropin delta individualized fixed dose regimen และ conventional follitropin alfa dosing ในผู้หญิงที่ทำ IVF ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,326 ราย อายุ 18-40 ปี แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ขนาดยาที่ให้ปรับตาม serum AMH และน้ำหนักตัว โดย AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day และกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa ขนาดยา 150 IU/day สามารถปรับขนาดยาได้สูงสุดไม่เกิน 450 IU/day ผลลัพธ์การศึกษาหลักคือ กำหนด non-inferiority margin มีค่า -8.0% พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ (ongoing pregnancy rate) ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta เท่ากับ 30.7% เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa คือ 31.6% ซึ่งต่างกัน -0.9% [95% confidence interval (CI): -5.9% ถึง 4.1%] ส่วนอัตราการฝังตัว (ongoing implantation rate) เป็น 35.2% กับ 35.8% ซึ่งต่างกัน -0.6% [95%CI: -6.1% ถึง 4.8%] ตามลำดับ ผลลัพธ์การศึกษารองคือ อัตราการเกิดของทารกที่มีชีวิต (live birth rate) พบในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta 29.8% กลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa 30.7% ซึ่งต่างกัน -0.9% [95%CI: -5.8% ถึง 4.0%] อัตราการเกิด OHSS ในกลุ่ม any grade and/or preventive intervention ของ follitropin delta

น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 5.6% กับ 8.0% (p -value=0.037) รวมทั้งในกลุ่มที่เกิด OHSS ระดับปานกลางและรุนแรงก็พบในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta น้อยกว่า follitropin alfa อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 4.4% กับ 6.7% (p -value=0.013) ค่า p -value มาจากการ adjust ใน multivariate model สรุปได้ว่า การให้ยาแบบ individualized dosing ทำให้ได้ประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการให้ยาแบบดั้งเดิมและช่วยให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้น้อยลงในการกระตุ้นการเจริญของรังไข่ไม่มากเกินไป

2. การศึกษา STORK¹⁴ เป็นการศึกษา randomized, multicenter, assessor-blinded, noninferiority trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ follitropin delta individualized fixed dose regimen และ conventional follitropin beta dosing ในผู้หญิงชาวญี่ปุ่นที่ทำ IVF หรือ ICSI ผู้เข้าร่วมการศึกษา 347 รายแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ขนาดยาที่ให้ปรับตาม serum AMH และน้ำหนักตัว โดย AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day ขนาดยาต่ำสุด 6 mcg/day และขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day และกลุ่มที่ได้รับ follitropin beta ขนาดยา 150 IU/day ใน 5 วันแรกร่วมกับการปรับขนาดยาตาม

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ follitropin delta ในการศึกษาทางคลินิก⁹

ระบบของอวัยวะในร่างกาย	พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10)	พบไม่บ่อย (≥1/1,000 ถึง <1/100)
ความผิดปกติทางจิตเวช		อารมณ์แปรปรวน
ความผิดปกติทางของระบบประสาท	ปวดศีรษะ	ง่วงนอน เวียนศีรษะ
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	คลื่นไส้	ท้องเสีย อาเจียน ท้องผูก ไม่สบายท้อง
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ และเต้านม	OHSS, ปวดท้องน้อย ปวดปีก- มดลูก รู้สึกไม่สบายท้องน้อย	เลือดออกจากช่องคลอด ปวดเต้านม คัดตึงเต้านม
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณฉีดยา	อ่อนเพลีย	

ความเห็นของแพทย์ ผลลัพธ์การศึกษาหลักคือจำนวนไข่ที่เก็บได้ (number of oocytes retrieved) โดยกำหนด non-inferiority margin คือ -3.0 oocytes ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ได้ไข่ 9.3 ใบ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ follitropin beta ได้ไข่ 10.5 ใบ [95%CI: -2.3 ถึง -0.1] อุบัติการณ์การเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (OHSS) ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ต่ำกว่า follitropin beta อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกระยะคือ 11.2% และ 19.8% ตามลำดับ (p -value=0.021) และ 7.1% และ 14.1% ตามลำดับ (p -value=0.027) สำหรับภาวะ OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรง ผลสรุปของการศึกษานี้คือ การให้ follitropin delta แบบ individualized dosing ในผู้หญิงชาวญี่ปุ่น ไม่ด้อยกว่าการให้ follitropin beta ในรูปแบบ conventional dosing ต่อจำนวนไข่ที่เก็บได้จากการกระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่ ในการให้ยาแบบ individualized dosing นั้นแสดงให้เห็นว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของ OHSS ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3. การศึกษา GRAPE¹⁵ เป็นการศึกษาแบบ randomized, controlled, assessor-blinded, parallel groups, multicenter, noninferiority trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ follitropin delta individualized fixed dose regimen และ conventional follitropin alfa dosing ในผู้หญิงเอเชียที่ทำ IVF หรือ ICSI ผู้หญิงเอเชียส่วนใหญ่เป็นชาวจีน เกาหลีใต้ เวียดนาม ไต้หวัน 1,009 ราย ที่ทำ IVF/ICSI ครั้งแรก จัดกลุ่มตามอายุ <35 ปี 35-37 ปี 38-40 ปี แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ขนาดยาที่ให้ปรับตาม serum AMH และน้ำหนักตัว โดย AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day ขนาดยาค่าสุด 6 mcg/day และขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day และกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa ขนาดยา 150 IU/day ใน 5 วันแรกร่วมกับการปรับขนาดยาตามความเห็นของแพทย์ โดยกำหนด non-inferiority margin เท่ากับ -10.0% ผลลัพธ์การศึกษาหลักคืออัตราการตั้งครรภ์ ซึ่งอัตราการ

ตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta 31.3% และกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa คือ 25.7% [95%CI: -0.2% ถึง 11.0%] อัตราการเกิดของทารกที่มีชีวิตในกลุ่ม follitropin delta คือ 31.3% และในกลุ่ม follitropin alfa คือ 24.7% [95%CI: 0.9% ถึง 11.9%] (p -value=0.023) อุบัติการณ์ของ OHSS ในระยะ early พบในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ต่ำกว่า follitropin beta อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 5.0% และ 9.6% ตามลำดับ (p -value=0.004) ผลการศึกษาสรุปได้ว่าในกระบวนการกระตุ้นรังไข่ การให้ follitropin delta แบบ individualized dosing ให้ผลลัพธ์ต่ออัตราการตั้งครรภ์ไม่ด้อยกว่าการให้ follitropin alfa แบบ conventional dosing แต่ให้ผลลัพธ์ดีกว่าต่ออัตราการเกิดของทารกที่มีชีวิต (live birth rate) และลดอุบัติการณ์เกิด OHSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาทางคลินิกของ follitropin delta

มี 2 การศึกษา ได้แก่

1. การศึกษา PROFILE¹⁶ เป็น real-world, prospective multicenter, observational study เก็บข้อมูลการใช้ follitropin delta ในผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,013 ราย 34 sites ใน 10 ประเทศ ผลลัพธ์พบว่ามีอัตราการตั้งครรภ์ที่ดีและเกิดภาวะ OHSS ต่ำ ใน cycle แรกของการกระตุ้น โดยแพทย์ใช้ขนาดยาตามคำแนะนำ 94.5% จำนวนไข่ที่เก็บได้ 10.1 ± 7.03 ใบ อัตราการตั้งครรภ์ใน cycle แรก 27.0% ซึ่งอัตราการตั้งครรภ์แนวโน้มใกล้เคียงกับการศึกษา phase 3 ที่ผ่านมา

2. การศึกษาย้อนหลังให้ follitropin delta ตามแนวทางของ ESHRE และ ASRM¹⁷ ผู้เข้าร่วมการศึกษา อายุ 21-42 ปี 157 ราย ที่ได้รับ follitropin delta สำหรับ IUI ตั้งแต่ มกราคม ค.ศ. 2017 ถึง มีนาคม ค.ศ. 2020 จากมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง เก็บข้อมูลการกระตุ้นล้มเหลว การกระตุ้นเหมาะสม หรือการกระตุ้นที่มากเกินไป ที่กำหนดให้ไม่เกิน 2 ฟอลลิเคิล การศึกษาจัดกลุ่มผู้ป่วยตาม AFC, AMH และน้ำหนักตัว การศึกษาให้ขนาดยาเริ่มต้นต่างกัน ผู้หญิงที่น้ำหนักตัว < 80 กิโลกรัม หรือ AMH ≥ 1.5 ng/mL หรือ AFC ≥ 10 ใบ ขนาดยาเริ่มต้น

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลการศึกษา phase 3 ของ follitropin delta

การศึกษา	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	ชนิดและขนาดยาที่ใช้	การวัดผลลัพธ์หลัก	ผลการศึกษา
ESTHER-1 ¹³	ผู้หญิงอายุ 18-40 ปี จำนวน 1,326 ราย ที่ทำ IVF/CSI cycle แรก และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะมีบุตรยากไม่ทราบสาเหตุ มีบุตรยากจากท่อไข่ ตับตัน endometriosis stage I/II หรือภาวะมีบุตรยากจากคู่สมรสฝ่ายชาย BMI 17.5-32.0 kg/m ² รอบประจำเดือน 24-35 วัน ระดับ FSH 1-15 IU/L	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม • Follitropin delta: AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day • Follitropin alfa 150 IU/day ขนาดยาปรับได้สูงสุด 450 IU/day	- Ongoing pregnancy rate - Ongoing implantation rate	ผลลัพธ์การศึกษาหลัก กำหนด non-inferiority margin -8.0% พบว่า อัตราการตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta เท่ากับ 30.7% เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa คือ 31.6% ซึ่งต่างกัน -0.9% [95%CI -5.9% ถึง 4.1%] อัตราการฝังตัว 35.2% กับ 35.8% ตามลำดับ ซึ่งต่างกัน -0.6% [95%CI -6.1% ถึง 4.8%] ผลลัพธ์การศึกษารอง คือ อัตราการเกิดของทารกที่มีชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta 29.8% และกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa 30.7% ซึ่งต่างกัน -0.9% [95%CI -5.8% ถึง 4.0%] อัตราการเกิด OHSS ในกลุ่ม any grade and/or preventive intervention ของ follitropin delta น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa คือ 5.6% กับ 8.0%, p-value =0.037
STORK ¹⁴	ผู้หญิงอายุ 20-40 ปี จำนวน 347 ราย ที่ทำ IVF/CSI cycle แรก และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะมีบุตรยากไม่ทราบสาเหตุ มีบุตรยากจากท่อไข่ ตับตัน endometriosis stage I/II หรือภาวะมีบุตรยากจากคู่สมรสฝ่ายชาย BMI 17.5-32.0 kg/m ² รอบประจำเดือน 24-35 วัน ระดับ FSH 1-15 IU/L	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม • Follitropin delta: AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day • Follitropin beta 150 IU/day ขนาดยาปรับได้สูงสุด 450 IU/day	Number of oocytes retrieved	ผลลัพธ์การศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ได้ไข่ 9.3 ใบเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ follitropin beta ได้ไข่ 10.5 ใบ [95%CI -2.3 ถึง -0.1] พบว่า อุบัติการณ์ของ OHSS ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ต่ำกว่า follitropin beta อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกระยะคือ 11.2% และ 19.8% ตามลำดับ (p-value=0.021) และ 7.1% และ 14.1% ตามลำดับ (p-value=0.027) สำหรับภาวะ OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรง

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลการศึกษา phase 3 ของ follitropin delta (ต่อ)

การศึกษา	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	ชนิดและขนาดยาที่ใช้	การวัดผลลัพธ์หลัก	ผลการศึกษา
GRAPE ¹⁵	ผู้หญิงอายุ 20-40 ปี จำนวน 1,009 ราย ที่ทำ IVF/ ICSI cycle แรก และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะมีบุตรยากไม่ทราบสาเหตุ มีบุตรยากจากท่อนำไข่ตีบตัน endometriosis stage I/II หรือภาวะมีบุตรยากจากคู่สมรสฝ่ายชาย BMI 17.5-32.0 kg/m ² รอบประจำเดือน 24-35 วัน ระดับ FSH 1-15 IU/L	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม - Follitropin delta: AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day จนขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day - Follitropin alfa 150 IU/day ขนาดยาปรับได้สูงสุด 450 IU/day	Ongoing pregnancy rate	ผลลัพธ์การศึกษาหลัก คือ อัตราการตั้งครรภ์ กำหนด non-inferiority margin เท่ากับ -10.0% พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ตั้งครรภ์ 31.3% และกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa คือ 25.7% [95%CI: -0.2% ถึง 11.0%] อัตราการเกิดของทารกที่มีชีวิตในกลุ่ม follitropin delta คือ 31.3% และในกลุ่ม follitropin alfa คือ 24.7% [95%CI: 0.9% ถึง 11.9%] (p-value=0.023) อุบัติการณ์ของ OHSS ระยะ early ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ต่ำกว่า follitropin alfa อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 5.0% และ 9.6% ตามลำดับ (p-value=0.004)

AMH = anti-Mullerian hormone
FSH = follicle stimulating hormone
OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome

BMI = body mass index
ICSI = intracytoplasmic sperm injection

CI = confidence interval
IVF = in vitro fertilization

ของ follitropin delta 2.0 ถึง 3.0 mcg/day ผู้หญิงที่มี AFC 6-9 ใบ จะให้ follitropin delta 3.0 mcg/day ผู้หญิงที่มี AFC < 6 ใบหรือ AMH < 1.5 ng/mL จะให้ 3.0-4.0 mcg/day ผู้หญิงที่น้ำหนัก > 80 กิโลกรัมจะเริ่มต้นด้วยขนาดยา 4.0-6.0 mcg/day ผลการศึกษาพบว่าสามารถกระตุ้นไข่ได้เหมาะสมร้อยละ 49 กระตุ้นไข่ล้ม-เหลวร้อยละ 5.6 และกระตุ้นไข่มากเกินไป ร้อยละ 45.4 ผลการศึกษาพบว่า follitropin delta สามารถใช้กระตุ้นไข่ได้ตามแนวทางการรักษาในปัจจุบันได้

ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่แนะนำ

Follitropin delta มีข้อบ่งใช้เพื่อควบคุมการกระตุ้นรังไข่เพื่อให้มีการเจริญของฟอลลิเคิลหลาย ๆ ฟอลลิเคิลในสตรีที่ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ เช่น IVF หรือ ICSI

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกของ follitropin delta ใน GnRH agonist protocol

การเริ่มใช้ยาควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ที่มีประสบการณ์การรักษาภาวะมีบุตรยาก โดยขนาดยาของ follitropin delta กำหนดอย่างจำเพาะเจาะจงเพื่อให้มีประสิทธิภาพและปลอดภัยจากกระบวนการกระตุ้นรังไข่ โดยมีจุดประสงค์เพื่อให้ได้จำนวนไข่ที่ต้องการและป้องกันการเกิดภาวะ OHSS ขนาดยา follitropin delta มีหน่วยเป็นไมโครกรัม ขนาดยาที่แนะนำไม่สามารถนำไปใช้กับ gonadotropin ชนิดอื่นได้

สำหรับการให้การรักษาใน cycle แรก ให้ขนาดยาต่อวันแบบเฉพาะเจาะจงในผู้หญิงแต่ละรายตามค่า AMH และน้ำหนักตัว ค่า AMH ล่าสุดที่วัดได้ควรอยู่ภายใน 12 เดือน ซึ่งวัดโดยชุดทดสอบของ Roche: ELECSYS AMH

plus immunoassay ขนาดยาต่อวันของแต่ละรายจะคงที่ตลอดช่วงการกระตุ้นรังไข่ สำหรับสตรีที่มีค่า AMH < 15 pmol/L ขนาดยาต่อวันเท่า 12 ไมโครกรัมโดยไม่ขึ้นกับน้ำหนักตัว สตรีที่มีค่า AMH ≥ 15 pmol/L ขนาดยาต่อวันจะลดลงถ้าความเข้มข้นของ AMH เพิ่มขึ้น ตั้งแต่ 0.19 ถึง 0.10 mcg/kg ดังแสดงในตารางที่ 3 ขนาดยาควรปรับให้ลงด้วย 0.33 mcg ซึ่งเป็นช่องในสเกลของปากกาสำหรับฉีด ขนาดยาสูงสุดต่อวันสำหรับ cycle แรกคือ 12 ไมโครกรัม

ความเข้มข้นของ AMH แสดงในหน่วย pmol/L ถ้าความเข้มข้นของ AMH แสดงในหน่วย ng/ml ให้ปรับเป็น pmol/L โดยการคูณด้วย 7.14 ก่อน: ng/ml x 7.14 = pmol/L

ข้อห้ามใช้

ข้อห้ามใช้มีดังนี้

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้สารออกฤทธิ์หรือสารประกอบอื่น ๆ
- ห้ามใช้ในผู้ที่มึนงงจากไฮโปทาลามัสหรือต่อมใต้สมอง
- ห้ามใช้ในผู้ที่มีรังไข่โตหรือถุงน้ำรังไข่เนื่องจากภาวะ PCOS
- ห้ามใช้ในผู้ที่มีเลือดออกที่โพรงมดลูกโดยไม่ทราบสาเหตุ
- ห้ามใช้ในผู้ที่เป็นมะเร็งรังไข่ มดลูก เต้านม

คำเตือนและข้อควรระวัง

Follitropin delta เป็น gonadotropin ที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เล็กน้อยจนถึงรุนแรงได้ การให้ยาควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่อง

ตารางที่ 3 ขนาดยา follitropin delta ที่ใช้ใน cycle แรก

AMH (pmol/L)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
ขนาดยาคงที่ต่อวัน	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
หน่วย	mcg	mcg/kg									

ภาวะมีบุตรยากและสามารถแก้ไขจัดการอาการไม่พึง-
ประสงค์ที่เกิดขึ้นได้ แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์
ควรมีการติดตามการใช้ยาอย่างเหมาะสม ติดตามประ-
สิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ follitropin
delta การตอบสนองของรังไข่อาจจะใช้วิธีการอัลตรา-
ซาวด์อย่างเดียวหรือร่วมกับการวัดระดับ estradiol ใน
ซีรัม ขนาด follitropin delta ที่กำหนดขึ้นอย่างจำเพาะ
เจาะจงเพื่อให้ประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อการ
ตอบสนองของรังไข่เหมาะสม ก่อนเริ่มการให้ยา คู่สามี
ภรรยาที่มีภาวะมีบุตรยากควรได้รับการประเมินความ
เหมาะสมและข้อห้ามสำหรับการตั้งครรภ์ ภาวะฮอร์โมน
ไทรอยด์ต่ำ ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง ถ้าพบภาวะดัง-
กล่าวควรให้การรักษาอย่างเหมาะสม⁹

สำหรับการหาขนาดยา follitropin delta ไม่
แนะนำให้ใช้ผล AMH จากชุดทดสอบปริมาณด้วยวิธีอื่น ๆ
นอกเหนือจากวิธี ELECSYS AMH plus immunoassay
ของ Roche เนื่องจากยังไม่มีมีการเทียบมาตรฐาน สำหรับ
ผู้ที่ได้รับการกระตุ้นให้มีการเจริญของฟอลลิเคิลจะทำให้
รังไข่มีขนาดใหญ่ขึ้นและมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ
OHSS การใช้ขนาดยา follitropin delta ตามคำแนะนำ
และติดตามอย่างใกล้ชิดจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด
เหตุการณ์ดังกล่าวได้⁹

การใช้ยานี้อาจจะมีผลทำให้เกิดการตั้งครรภ์แฝด
แนะนำให้ผู้ป่วยรับทราบถึงความเสี่ยงก่อนที่จะเริ่มใช้ยา¹⁸

**ขั้นตอนการใช้ปากกาฉีดยาพร้อมใช้ follitropin
delta มีดังนี้⁹**

Follitropin delta เป็นปากกาฉีดยาพร้อมใช้ สา-
มารถปรับเพื่อให้ได้ขนาดยาตั้งแต่ 0.33 ถึง 20 mcg โดย
สามารถปรับขนาดยาขึ้นได้ครั้งละ 0.33 mcg เมื่อหมุน
ปรับขนาดยาจะได้ยินเสียงคลิก

1. ล้างมือ ตรวจสอบปากกาฉีดยาพร้อมใช้ คู่มือ
ยาและคู่มืออนุภาคปนเปื้อน ห้ามใช้ปากกาฉีดยาพร้อม
ใช้ที่มีอนุภาคปนเปื้อนหรือยาที่มีลักษณะขุ่น ตรวจสอบ
วันหมดอายุบนฉลากปากกาฉีดยาพร้อมใช้

2. การประกอบเข็ม ใช้เข็มใหม่สำหรับการฉีด
แต่ละครั้ง ดึงฝาครอบปากกาฉีดยาพร้อมใช้ออก ดึง

ฟอยล์ออกจากเข็ม ประกอบเข็ม หมุนเข็มจนรู้สึกถึงแรง
ต้านเล็กน้อย แสดงว่าใส่ได้อย่างแน่นหนาและปลอดภัย
ดึงฝาครอบเข็มด้านนอกออก ห้ามทิ้งฝาครอบเข็มด้าน
นอก เพราะจะใช้น้ำมันอีกครั้งเพื่อทึงเข็มหลังฉีดยา ดึงฝา
ครอบเข็มด้านในออกและทิ้ง

3. การฉีดยานำ (priming) ก่อนการใช้ปากกาฉีด-
ยาพร้อมใช้ครั้งแรก ให้ไล่ฟองอากาศออกจากส่วนที่บรรจุ
ยา การฉีดยานำทำเฉพาะครั้งแรกของการฉีดยาเท่านั้น
หมุนปุ่มปรับขนาดยาตามเข็มนาฬิกาจนกระทั่งสัญ-
ลักษณ์หยดน้ำปรากฏตรงกับตัวชี้ขนาดยา สามารถปรับ
ขนาดยาแก้ไขให้ถูกต้องได้ด้วยการหมุนปุ่มปรับไปทิศ
ทางใดทิศทางหนึ่ง จับปากกาในลักษณะชี้ขึ้น เคาะส่วน
ที่บรรจุยาด้วยนิ้ว เพื่อให้ฟองอากาศในส่วนที่บรรจุยาขึ้น
สู่ด้านบน กดปุ่มฉีดยาจนสุด จนกระทั่งเห็นเลข 0 ที่ตัวชี้
ขนาดยา ตรวจสอบว่ามีหยดของเหลวปรากฏที่ปลายเข็ม
หากไม่มีหยดน้ำให้ทำซ้ำขั้นตอนเดิม หากทำแล้ว 5 ครั้ง
ยังไม่มีหยดของเหลวให้ประกอบเข็มอันใหม่

4. การปรับขนาดฉีดยา หมุนปุ่มปรับขนาดยา
ตามเข็มนาฬิกาจนกระทั่งขนาดยาที่ต้องการตรงกับตัวชี้
ขนาดยาในช่องแสดงขนาดยา สามารถปรับขนาดยาแก้ไข
ให้ถูกต้องได้ด้วยการหมุนปุ่มปรับไปทิศทางใดทิศทาง
หนึ่ง

5. การฉีดยา ให้ฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง (subcuta-
neous) ในบริเวณหน้าท้อง เช็ดทำความสะอาดผิวหนัง
ตรงตำแหน่งที่จะฉีดด้วยแผ่นทำความสะอาดชุบ
แอลกอฮอล์ จับปากกาฉีดยาพร้อมใช้ให้เห็นช่องแสดง
ขนาดยาได้ระหว่างการฉีดยา ดึงผิวหนังขึ้นมาและแทง
เข็มเข้าสู่ผิวหนังตรง ๆ หลังจากเข็มฉีดยาแทงเข้าสู่ผิวหนัง
แล้ว กดปุ่มฉีดยาให้สุดและค้างไว้จนเห็นเลข 0 ให้รอจน
ครบ 5 วินาทีเพื่อให้แน่ใจว่าได้รับขนาดยาครบถ้วน ปลด
ปุ่มฉีดยาแล้วดึงเข็มออกช้า ๆ ในแนวตรง หากพบมีเลือด
ออกในตำแหน่งที่ฉีดยา ให้กดด้วยผ้าก๊อชหรือสำลีตรง
ตำแหน่งที่ฉีดยาเบาๆ เปลี่ยนบริเวณฉีดยาใหม่สำหรับการ
ฉีดแต่ละครั้ง เพื่อลดการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง เช่น
รอยแดงและการระคายเคือง

6. การทิ้งเข็ม ให้ใส่ฝาครอบเข็มฉีดยาอย่างระ-

มัตระวัง กดให้แน่น คลายเกลียวเข็มฉีดยาในทิศทางเข้มนานาฬิกา เพื่อนำเข็มออกจากปากกา ทิ้งเข็มฉีดยา จากนั้นใส่ฝาครอบปากกา

การเก็บรักษา⁹

ก่อนการใช้: เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2 °C ถึง 8 °C ห้ามแช่แข็ง

หลังการเปิดใช้ครั้งแรก: เก็บได้นานถึง 28 วัน ที่อุณหภูมิ 2 °C ถึง 25 °C

อภิปราย

การกระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่ในภาวะมีบุตรยากเป็นกระบวนการที่มีความสำคัญ ส่งผลต่อจำนวนไข่ที่เก็บได้ การกระตุ้นที่มากเกินไปจะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ OHSS สำหรับ follitropin delta เป็น rhFSH ที่แตกต่างจากตัวอื่น ๆ เพราะผลิตจาก human cell line มีความคล้ายคลึงกับฮอร์โมนของมนุษย์มากกว่า จากการศึกษาใน phase 3 พบว่าการให้ยา follitropin delta แบบ fixed dose individualized เปรียบเทียบกับการให้แบบ conventional dose (follitropin alfa และ beta) ที่แพทย์สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้ตามความเห็นแพทย์โดยไม่เกินขนาดยาสูงสุด ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของ follitropin delta ไม่ด้อยกว่า follitropin alfa และ follitropin beta แต่พบว่ามีอุบัติการณ์เกิดภาวะ OHSS น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{13-15,22} บ่งบอกถึงการให้ยาด้วย fixed dose จะให้ผลเรื่องความปลอดภัยดีกว่าการให้แบบสามารถปรับขนาดยาได้ โดยการใช้ค่า AMH ร่วมกับน้ำหนักตัว มากำหนดขนาดยา follitropin delta นั้น มีข้อมูลการศึกษาว่า AMH เป็นตัวทำนายที่ดีในการทำนายการตอบสนองของรังไข่^{23,24} โดยแสดงข้อมูลของ recombinant FSH แต่ละชนิดดังตารางที่ 4 สำหรับการกระตุ้นไข่ที่เหมาะสมจะเป็น

การใช้ gonadotropin ในปริมาณที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ปริมาณไข่ที่เพียงพอโดยเกิดอาการข้างเคียงที่น้อยที่สุด ซึ่งในผู้หญิงแต่ละคนอาจจะได้รับปริมาณยาไม่เท่ากัน จึงอาจจะเปรียบเทียบความคุ้มค่าของ rhFSH แต่ละตัวได้ยาก สำหรับการการศึกษาใน phase 3 พบว่าไม่ได้มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย PCOS เนื่องจาก PCOS เป็นสาเหตุหนึ่งของการมีภาวะมีบุตรยาก ต่อมาได้มีการศึกษาแบบย้อนหลังโดย Trio fertility ในผู้หญิง 74 ราย ที่มีภาวะ PCOS พบว่าในกลุ่ม PCOS phenotype B (hyper-androgenism และ ovulatory disorder) จำนวนไข่ที่เก็บได้ค่อนข้างน้อย²⁵ ที่เป็นเช่นนี้อาจเกิดจากผู้ที่เป็น PCOS จะมีค่า AMH สูง ทำให้ขนาดยาที่คำนวณได้ต่ำกว่าที่ควรจะเป็น ดังนั้น การใช้ follitropin delta ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรพิจารณาถึงการตอบสนองและเป้าหมายของจำนวนไข่ที่ต้องการ

บทสรุป

การกระตุ้นไข่เป็นขั้นตอนที่สำคัญ เนื่องจากการกระตุ้นไข่ที่เหมาะสมจะทำให้มีผลต่อความสำเร็จในกระบวนการปฏิสนธิในร่างกาย การใช้ gonadotropin ในขนาดที่เพียงพอที่จะทำให้ได้จำนวนไข่ในปริมาณที่เหมาะสม ทำให้อัตราการเกิดมีชีพสูงและมีภาวะแทรกซ้อนจากกระบวนการรักษาน้อยที่สุด สำหรับ follitropin delta นั้นเป็น recombinant human FSH ที่ผลิตมาจาก human cell line ทำให้อมี potency สูงกว่า follitropin ที่ได้จาก Chinese hamster มีประสิทธิภาพที่ดีและเกิดภาวะ OHSS น้อยกว่า สามารถใช้กระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิลในกระบวนการ IVF/ICSI การให้ขนาดยาแบบ individualized fixed dose อาจจะมีเหมาะสมเพื่อลด OHSS แต่อาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงขนาดยาต่อผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ต่อไปในอนาคต

ตารางที่ 4 ความแตกต่างของ recombinant FSH แต่ละชนิดสำหรับข้อบ่งใช้ กระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิลในรังไข่
ในผู้หญิงที่ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์

Recombinant FSH	Follitropin alfa ²⁰	Follitropin beta ²¹	Follitropin delta ⁹
ชื่อทางการค้า	Gonal-f®	Puregon®	Rekovelle®
บริษัทผู้ผลิต	Merck Serono S.p.A	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG
บริษัทผู้รับอนุญาต	Merck Ltd.	Organon (Thailand) Ltd.	Ferring Pharmaceuticals Co., Ltd.
บริษัทผู้จำหน่าย	DKSH (Thailand) Ltd.	Zuellig Pharma Ltd.	DKSH (Thailand) Ltd.
ชนิดของเซลล์ที่ใช้ผลิต	Chinese hamster cell line	Chinese hamster cell line	Human cell line
การบริหารยา	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous
ขนาดยาเริ่มต้น/วัน	150-225 IU	150-225 IU	AMH ≥ 15 pmol/L : 0.1-0.19 mcg/kg AMH < 15 pmol/L : 12 mcg
ขนาดยาสูงสุด/วัน	450 IU	450 IU	24 mcg
กลไกการออกฤทธิ์	ผู้หญิง: กระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิลในรังไข่ ผู้ชาย: กระตุ้นการสร้างสเปิร์ม	ผู้หญิง: กระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิลในรังไข่ ผู้ชาย: กระตุ้นการสร้างสเปิร์ม	ผู้หญิง: กระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิลในรังไข่ ผู้ชาย: กระตุ้นการสร้างสเปิร์ม
ขนาดยาเทียบเท่า ¹³	150 IU	150 IU	10 mcg
รูปแบบ	Pre-filled multidose pen delivers	Solution for injection use with pen	Pre-filled multidose pen delivers
การเก็บรักษา	- เก็บที่อุณหภูมิตู้เย็น 2°C - 8°C ห้ามแช่แข็ง - เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ได้ไม่เกิน 3 เดือน - กรณีเปิดใช้แล้ว เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ได้ไม่เกิน 28 วัน	- เก็บที่อุณหภูมิตู้เย็น 2°C - 8°C ห้ามแช่แข็ง - เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ได้ไม่เกิน 3 เดือน - กรณีเปิดใช้แล้ว เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ได้ไม่เกิน 28 วัน	- เก็บที่อุณหภูมิตู้เย็น 2°C - 8°C ห้ามแช่แข็ง - ไม่มีการศึกษาการเก็บที่อุณหภูมิห้อง - กรณีเปิดใช้แล้ว เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ได้ไม่เกิน 28 วัน

เอกสารอ้างอิง

1. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. What is infertility? [Internet]. n.p.: U.S. Center for Disease Control and Prevention; 2023 [cited 2023 Aug 29]. Available from: https://www.cdc.gov/reproductive-health/infertility-faq/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm
2. www.macrotrends.net. Thailand fertility rate 1950-2024 [Internet]. n.p.: Macrotrends LLC; 2024 [cited 2024 May 11]. Available from: <https://www.macrotrends.net/global-metrics/countries/THA/thailand/fertility-rate>
3. ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทยร่วมกับกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะมีบุตรยากฉบับ พ.ศ. 2566 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักอนามัยการเจริญพันธุ์ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข; 2566 [สืบค้นเมื่อ 11 พ.ค. 2567]. สืบค้นจาก: <https://rh.anamai.moph.go.th/th/manual>
4. พระราชบัญญัติคุ้มครองเด็กที่เกิดโดยอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ทางการแพทย์ พ.ศ. 2558 [สืบค้นเมื่อ 28 ส.ค. 2566]. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 132 ตอนที่ 38 ก (ลงวันที่ 1 พฤษภาคม 2558). สืบค้นจาก: https://hss.moph.go.th/fileupload_doc/2015-10-19-15662082.pdf
5. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2. What is assisted reproductive technology (ART)? In: Assisted Reproductive Technology (ART) [Internet]. n.p.: U.S. Center for Disease Control and Prevention; 2023 [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/art/reports/2021/questions.html>
6. พันธกวี ดันติวิริยะพันธุ์. การกระตุ้นไข่. ใน: วิสันต์ เสรีภาพวงศ์, พรทิพย์ สิริยาภรณ์, พันธกวี ดันติวิริยะพันธุ์, ชนกานต์ สืบ-ถวิลกุล, ปวีณา ธวัชนุติ, ณัฐนันท์ ปัญญาวงศ์อุดม, บรรณารักษ์-การ. Infertility et cetera. ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2566. หน้า 131-70.
7. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Alam V, D'Hooghe T, Sunkara SK. The development of gonadotropins for clinical use in the treatment of infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:429. doi:10.3389/fendo.2019.00429.
8. Olsson H, Sandström R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(11):1299-307. doi: 10.1002/jcph.328.
9. Ferring Pharmaceuticals A/S. Rekovelle. Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021 [cited 2023 Aug 27]. Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekovele-epar-product-information_en.pdf
10. Shahrokh Tehraninezhad E, Mehrabi F, Taati R, Kalantar V, Azimineko E, Tarafdari A. Analysis of ovarian reserve markers (AMH, FSH, AFC) in different age strata in IVF/ICSI patients. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(8):501-6. PMID: 27679824.
11. Delvigne A, Kostyla K, Leener AD, Lejeune B, Cantiniaux B, Bergmann P, et al. Metabolic characteristics of women who developed ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 2002;17(8):1994-6. doi: 10.1093/humrep/17.8.1994.
12. Mathur R, Kailasam C, Jenkins J. Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)*. 2007;10(2):75-85. doi: 10.1080/14647270601111239.
13. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, Garcia-Velasco JA, Klein BM, Arce JC; ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril*. 2017;107(2):387-96.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.033.
14. Ishihara O, Arce JC; Japanese Follitropin Delta Phase 3 Trial (STORK) Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(5):909-18. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.01.023.

15. Qiao J, Zhang Y, Liang X, Ho T, Huang HY, Kim SH, et al. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Hum Reprod*. 2021;36(9):2452-62. doi: 10.1093/humrep/deab155.
16. Blockeel C, Griesinger G, Rago R, Larsson P, Sonderregger YLY, Rivière S, et al. Prospective multicenter non-interventional real-world study to assess the patterns of use, effectiveness and safety of follitropin delta in routine clinical practice (the PROFILE study). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:992677. doi: 10.3389/fendo.2022.992677.
17. Arab S, Frank R, Ruiter J, Dahan MH. How to dose follitropin delta for the first insemination cycle according to the ESHRE and ASRM guidelines; a retrospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):24. doi: 10.1186/s13048-022-01079-w.
18. Lexicomp Inc. Follitropin delta [Drug information]. n.p.: UpToDate Inc.; 2023 [cited 2024 May 14]. Available from: www.uptodate.com/contents/follitropin-delta-recombinant-human-follicle-stimulating-hormone-united-states-not-available-drug-information [Subscriber is required]
19. Merck Europe B.V. Gonal-f. Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2010 [cited 2023 Aug 27]. Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gonal-f-epar-product-information_en.pdf
20. N.V. Organon. Puregon. Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency. 2006 [cited 2023 Aug 27]. Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/puregon-epar-product-information_en.pdf
21. Arce J-C, Larsson P, Garcia-Velasco JA. Establishing the follitropin delta dose that provides a comparable ovarian response to 150 IU/day follitropin alfa. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(4):616-22. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.006.
22. Doroftei B, Ilie OD, Anton N, Marcu OA, Scripcariu IS, Ilea C. A narrative review discussing the efficiency of personalized dosing algorithm of follitropin delta for ovarian stimulation and the reproductive and clinical outcomes. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):177. doi: 10.3390/diagnostics13020177.
23. Huang J, Lin J, Gao H, Wang Y, Zhu X, Lu X, et al. Anti-Müllerian hormone for the prediction of ovarian response in progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:325. doi: 10.3389/fendo.2019.00325.
24. Kozłowski IF, Carneiro MC, Rosa VBD, Schuffner A. Correlation between anti-Müllerian hormone, age, and number of oocytes: a retrospective study in a Brazilian in vitro fertilization center. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(2):214-21. doi: 10.5935/1518-0557.20210083.
25. Yacoub S, Cadesky K, Casper RF. Low risk of OHSS with follitropin delta use in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: a retrospective case series. *J Ovarian Res*. 2021;14(1):31. doi: 10.1186/s13048-021-00773-5.