

Клинический опыт применения различных лекарственных форм эстрадиола в программах ЭКО с переносом размороженных эмбрионов

К.м.н. О.С. БАЛАХОНЦЕВА, д.м.н., проф. Т.А. НАЗАРЕНКО

ООО «Центр лечения бесплодия «ЭКО», Москва, Россия

Цель исследования — провести сравнительный анализ применения препаратов, содержащих эстрадиол, в двух лекарственных формах — пероральной и трансдермальной при подготовке пациенток к переносу размороженных эмбрионов.

Материал и методы. В исследование включены 50 женщин в возрасте 28—40 лет с бесплодием, которым планировалось выполнение программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с переносом размороженных эмбрионов. Произвольным способом сформированы группы: пациентки 1-й группы ($n=25$) получали содержащий эстрадиол препарат прогинова (пероральная форма) со 2—5-го дня менструального цикла в дозе 4—8 мг/сут; пациентки 2-й группы ($n=25$) получали содержащий эстрадиол препарат дивигель (трансдермальная форма) со 2—5-го дня менструального цикла в дозе 2—3 мг/сут. Оценку эффективности проводили на основании изменения толщины эндометрия, определяемой при ультразвуковом исследовании матки (М-эхо), а также по уровню эстрадиола в плазме крови и частоте наступления беременности.

Результаты. По данным проведенных исследований не выявлено статистически значимых различий в толщине эндометрия и уровня эстрадиола в плазме крови у пациенток 1-й и 2-й групп. У пациенток 1-й группы частота наступления беременности, подтвержденная УЗИ, составила 36%, 2-й группы — 40%.

Выводы. Обе лекарственные формы препаратов, содержащих эстрадиол, одинаково эффективны для обеспечения необходимой толщины эндометрия и уровня половых гормонов в программах ЭКО с переносом размороженных эмбрионов. При этом применение трансдермальной лекарственной формы позволяет использовать меньшую дозу (2—3 мг/сут) по сравнению с пероральной лекарственной формой (4—8 мг/сут). Отмечена большая удовлетворенность пациенток, принимающих препарат, содержащий эстрадиол, в трансдермальной лекарственной форме.

Ключевые слова: трансдермальная лекарственная форма препарата, содержащего эстрадиол, пероральная лекарственная форма препарата, содержащего эстрадиол, перенос размороженных эмбрионов, заместительная гормональная терапия в цикле криопереноса.

Clinical experience of different forms of estrogen supplementation in cryo-IVF-cycle

O.S. BALACHONTSEVA, T.A. NAZARENKO

Center of infertility care EKO, Moscow, Russia

Objective — to test the effectiveness, acceptability and safety of oral and transdermal forms of estrogens used to prepare a patients for cryo-thawed embryo transfer.

Material and methods. A comparative study included 50 infertile patients 28—40 years old who needed estrogen replacement therapy to prepare for cryo-thawed embryo transfer. Patients were divided into groups in a random way: 1 Group (25 women) received an oral form of estrogen (Proginona) 4—8 mg/day from 2—5 day of menstrual cycle; 2 Group (25 women) received transdermal form of estrogen (Divigel) 2—3 mg/day from 2—5 day of menstrual cycle. The efficacy evaluation was made by ultrasound dynamic of endometrium thinness, levels of serum estradiol, and reproductive outcomes.

Results. Levels of endometrium thinness and serum estradiol in the comparison groups did not differ significantly. Clinical pregnancy rate was 36% in group 1, and 40% — in group 2.

Conclusion. Both forms of estrogen are equally effective for preparing patients for cryo-thawed embryo transfer. Transdermal form allows to use lower dose of estrogen (2—3 mg/day of Divigel vs 4—8 mg/day of Proginona). Transdermal not oral form was shown to have better treatment satisfaction.

Keywords: transdermal form of estrogen, cryo-thawed embryo transfer, hormone replacement therapy in cryo-IVF-cycle.

В последние годы программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с переносом размороженных эмбрионов прочно вошли в клиническую практику. С каждым годом увеличивается число программ ЭКО, предусматривающих выполнение либо криоконсервации оставшихся эмбрионов, либо сегментации цикла с криоконсервацией всех полученных эм-

брионов по медицинским показаниям, прежде всего по причине высокого риска развития синдрома гиперстимуляции яичников. Доказана высокая эффективность переноса эмбрионов в криопротоколах; по данным некоторых авторов [1], частота наступления беременности даже выше, чем в лечебном цикле.

Преимуществами такого переноса являются отсутствие гормональной стимуляции и сохранение физиологического гормонального фона пациентки. Тем

не менее по сведениям большинства специалистов, около 70% циклов проходит на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ), предполагающей моделирование условий для криопереноса, в частности назначение препаратов эстрогенов в течение заместительного цикла с добавлением препаратов прогестеронового ряда для формирования лютеиновой фазы [2]. Как правило, перенос эмбрионов осуществляют на 5—6-й день, считая от дня назначения прогестерона. Несмотря на то что давно известно о возможности использования половых стероидов с целью заместительной гормональной терапии, нет единого мнения по вопросам, касающимся доз этих препаратов и форм их введения [3].

Этой проблеме посвящены многочисленные исследования, результаты которых нашли отражение, в частности, в научно-практических рекомендациях Российской Ассоциации репродукции человека, в которых обращено внимание специалистов на использование эстрогенов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

В настоящее время в клинической практике на территории РФ широко применяются две лекарственные формы препаратов, содержащих эстрадиол: трансдермальная и пероральная. Результаты оценки сравнительной эффективности, переносимости и безопасности этих форм недостаточно представлены в литературе [4, 5], что вызывает определенный интерес у специалистов к этому вопросу.

Цель исследования — провести сравнительный анализ применения препаратов, содержащих эстрадиол, в двух лекарственных формах — пероральной и трансдермальной при подготовке пациенток к переносу размороженных эмбрионов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 50 женщин в возрасте 28—40 лет с бесплодием, которым планировалось выполнение программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с переносом размороженных эмбрионов. Критерии включения в исследование: возраст женщин до 40 лет; наличие замороженных 5-суточных эмбрионов класса А/АВ. Критерии исключения из исследования: наличие в анамнезе лечения по поводу внутриматочной патологии, включая атипичскую гиперплазию эндометрия, начальную форму рака эндометрия, тяжелые формы аденомиоза; случаи, когда при визуальной оценке качества размороженной бластоцисты отмечено, что она разморозилась менее чем на 80%.

Произвольным способом сформированы две группы: пациентки 1-й группы ($n=25$) получали содержащий эстрадиол препарат прогинова (пероральная лекарственная форма) со 2—5-го дня менструального цикла в дозе 4—8 мг/сут; пациентки 2-й группы ($n=25$) получали содержащий эстрадиол препарат дивигель

(трансдермальная лекарственная форма) со 2—5-го дня менструального цикла в дозе 2—3 мг/сут.

Пациенткам обеих групп проводили оценку увеличения толщины эндометрия (М-эхо) в динамике с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) на 8, 12, 14-й день менструального цикла и в день переноса эмбрионов (ПЭ); определяли уровень эстрадиола в плазме крови на 12—14-й день менструального цикла и в день ПЭ. Пациенткам обеих групп при достижении эндометрием толщины 9,5—10,5 мм и визуализации трехслойной структуры назначали микронизированный прогестерон в дозе 600 мг вагинально. Перенос эмбрионов осуществляли на 5—6-й день от дня назначения прогестерона. Перенос 1 эмбриона выполнен у 32% пациенток 1-й группы и у 40% — 2-й группы; перенос 2 эмбрионов — у 68% пациенток 1-й группы и у 60% — 2-й группы.

Эффективность проводимой терапии оценена по показателю частоты наступления беременности. Наступившей беременностью считали наличие плодного яйца в полости матки. Переносимость препаратов оценивали на основании мнения пациенток, которое выясняли с помощью специально разработанного опросника.

Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 6,0; различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных $32,2\pm 2,3$ года. Цель исследования, а именно сравнительная оценка эффективности эстрогенов в двух лекарственных формах, предполагает достаточно четкое выполнение ряда условий по рандомизации как самих пациенток, так и качества размороженных эмбрионов. В этой связи в обе группы включены женщины, которые не различались между собой по возрасту, факторам бесплодия, наличию гинекологической, эндокринной и соматической патологии. Анализ ранее проведенных циклов ЭКО также не выявил различия между пациентками по следующим параметрам: ответ яичников на гонадотропную стимуляцию; число полученных эмбрионов; толщина эндометрия в день переноса эмбрионов. Кроме того, качество криоконсервированных бластоцист для пациенток обеих групп также не различалось и составило 78 и 22% качества А и А/В соответственно.

При исследовании увеличения толщины эндометрия в цикле заместительной гормональной терапии у пациенток 1-й группы получены следующие результаты: на 8-й день менструального цикла средний показатель М-эха составил $7,26\pm 1,4$ мм (6—8 мм), на 12—14-й день — $8,9\pm 0,9$ мм (8—11 мм) и в день ПЭ — $11,2\pm 1,8$ мм (9—13 мм). Уровень эстрадиола в сыворотке крови на 12—14 день менструального цикла — $169,9\pm 49,2$ пг/мл (61—350 пг/мл), в день ПЭ — $217,3\pm 150,7$ пг/мл (61—360 пг/мл) (см. таблицу). У 9 (36%)

Результаты применения эстрадиола в различных лекарственных формах у обследованных женщин

Группа	Показатель				
	М-эхо (мм)		Эстрадиол (пг/мл)		
	8-й день МЦ	12—14-й день МЦ	День ПЭ	12—14-й день МЦ	День ПЭ
1-я (n=25)	7,26±1,4	8,9±0,9	11,2±1,8	169,9±49,2	217,3±150,7
2-я (n=25)	6,5±1,7	8,4±0,9	10,1±1,7	140±62	260±78

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$; $p < 0,001$. М-эхо — толщина эндометрия, определяемая при ультразвуковом исследовании; МЦ — менструальный цикл.

пациенток наступила беременность, подтвержденная методом УЗИ.

У пациенток 2-й группы получены следующие результаты: на 8-й день менструального цикла средний размер М-эха соответствовал $6,5 \pm 1,7$ мм (5,5—8,5 мм), на 12—14-й день — $8,4 \pm 0,9$ мм (7,5—9 мм) и в день ПЭ — $10,1 \pm 1,7$ мм (9—13 мм). Уровень эстрадиола в сыворотке крови на 12—14-й день менструального цикла составлял 140 ± 62 пг/мл (67—248 пг/мл), в день ПЭ — 260 ± 78 пг/мл (115—460 пг/мл). У 10 (40%) женщин подтверждена беременность методом УЗИ (см. таблицу).

При проведении сравнительного анализа эффективности приема препаратов эстрадиола в различных лекарственных формах нами не выявлено статистически значимых различий в показателях роста эндометрия, уровне эстрадиола в сыворотке крови, а также в частоте наступления беременности у пациенток 1-й и 2-й групп.

При анализе мнения пациенток статистически значимых различий в их приверженности к тому или иному препарату не выявлено. Тем не менее 1 (4%) пациентка 1-й группы отмечала головную боль в первые дни приема пероральной формы препарата, 2 (8%) пациентки этой же группы предъявляли жалобы на диспепсические расстройства в виде тошноты и диареи. Эти явления купировались практически у всех пациенток и были не настолько выражены, чтобы отменять лечение. 1 пациентка 1-й группы предъявляла жалобы на выраженную тошноту и тянущие боли в правом подреберье, что обусловило необходимость перехода на применение трансдермальной лекарственной формы препарата.

Это вполне объяснимо, так как известно, что при приеме внутрь лекарственное средство, всасываясь из желудка и кишечника, через портальную вену поступает в печень. Первичное прохождение через печень характерно для пероральных форм лекарственных средств. И, хотя те пациентки, которые получают лечение по поводу бесплодия в основном здоровы, но среди них есть женщины, имеющие дискинезию желчевыводящих путей и другие заболевания пищеварительной системы. В этих случаях предпочтительно назначать препараты в трансдермальной лекарственной форме.

Пациентки 2-й группы, принимающие препарат трансдермально, не отмечали никаких побочных эффектов. По нашим данным, уровень эстрадиола у па-

циенток 1-й и 2-й групп существенно не различался, хотя среди них были женщины, имеющие избыточную массу тела с выраженной подкожной жировой клетчаткой.

В исследовании не участвовали женщины, имеющие варикозную болезнь, тромбоз или ишемическую болезнь сердца, хотя именно этой категории женщин в большей степени показано введение эстрогенов в трансдермальной лекарственной форме. Данные, имеющиеся в литературе, подтверждают наши выводы. Так, в сравнительном исследовании эффективности приема трансдермальной и пероральной лекарственных форм препаратов эстрогенов при заместительной гормональной терапии приняли участие по 27 018 женщин в каждой группе. При трансдермальном введении эстрогенов развитие венозной тромбоэмболии зарегистрировано у 115, а при пероральном приеме — у 164 пациенток. Таким образом, при трансдермальном применении эстрогенов риск развития венозной тромбоэмболии в среднем на 27% ниже по сравнению с использованием пероральной лекарственной формы [6, 7]. Взаимосвязи между дозами, составом и лекарственными формами препаратов для заместительной гормональной терапии и риском развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы проанализированы в крупномасштабном исследовании «Инициатива по охране здоровья женщины» (Womens Health Initiative): 93 676 женщин в возрасте от 50 до 79 лет находились под наблюдением в течение 10 лет. Трансдермальное применение эстрадиола ассоциировано с более низким риском развития ишемической болезни сердца по сравнению с пероральным приемом [8, 9].

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования показали, что абсорбция трансдермального препарата в количестве 1 г (доза эстрадиола — 1 мг) сопоставима с одной таблеткой перорального средства (доза эстрадиола — 2 мг) [10—12]. В этой связи рекомендовано при переходе с одной лекарственной формы на другую учитывать, что 1 мг 17β -эстрадиола в виде 1 г геля для трансдермального приема равнозначен 1 таблетке (2 мг) эстрадиола валерата для перорального приема [13, 14].

Необходимо отметить, что при опросе пациенток не обнаружено каких-либо предпочтений, касающихся приема препаратов в той или иной лекарственной форме, за исключением единичных случаев плохой

переносимости пероральных препаратов. Характерно, что у женщин не вызвала возражений необходимость наносить препарат на кожу, все пациентки продемонстрировали отличную комплаентность.

ВЫВОДЫ

Препараты, содержащие эстрогены, независимо от лекарственной формы (трансдермальная или пероральная), являются эффективными для достижения необходимой толщины эндометрия и уровня половых гормонов в программах ЭКО с переносом размороженных эмбрионов, что подтверждается достоверно не различающейся частотой наступления беременности у пациенток 1-й и 2-й групп. При этом применение трансдермальной лекарственной формы (Дивигель) позволяет использовать меньшую дозу (2–3 мг/сут) по сравнению с пероральной (Прогинова) лекарственной формой (4–8 мг/сут).

Препараты в трансдермальной лекарственной форме хорошо переносятся, характеризуются лучшим про-

филем безопасности и поэтому рекомендуются женщинам, имеющим дискинезию желчных путей, патологию печени, заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, а также патологию сосудов (варикозное расширение вен нижних конечностей, тромбофлебит и/или тромбозы в анамнезе).

При выборе лекарственной формы необходимо исходить из фармакодинамических показателей препаратов и соотносить их как 1 мг 17β-эстрадиола в виде 1 г геля для трансдермального применения с 1 таблеткой (2 мг) эстрадиола валерата для перорального приема.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — О.Б., Т.Н.

Сбор и обработка материала — О.Б.

Статистическая обработка — О.Б.

Написание текста — О.Б.

Редактирование — Т.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. Под ред. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010;505-516. [Besploдниi brak. Sovremennii podchody k diagnostike i lecheniy: rukovodstvo. Pod red. Suhikh GT, Nasarenko TA. M.: GEOTAR-Media; 2010;505-516. (In Russ.)].
2. Вейсман А. Перенос криоэмбрионов (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010;16(2):34-40. [Weisman A. Cryoembryo transfer. *Problemy reproduksii*. 2010;16(2):34-40. (In Russ.)].
3. Groenewoud ER, Macklon NS, Cohlen BJ; ANTARCTICA trial study group. Cryo-thawed embryo transfer: natural versus artificial cycle. A non-inferiority trial. (ANTARCTICA trial). *BMC Women's Health*. 2012;12:27. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-12-27>
4. *Методические рекомендации Российской Ассоциации репродукции человека. Вспомогательные репродуктивные технологии*. СПб.: 2007. Доступно по http://www.rahr.ru/d_pech_mat_metod/mrIVF_07.pdf Ссылка активна на 02.06.18 [Metodicheskie rekomendacii Rossijskoj Associacii reprodukcii cheloveka. Vspomogatelnie reproduktivnie tehnologii. SPb.: 2007. Accessed June 2, 2018. (In Russ.)]. Available at: http://www.rahr.ru/d_pech_mat_metod/mrIVF_07.pdf
5. Научно-практические рекомендации Российской Ассоциации репродукции человека. Применение эстрогенов в программах ВРТ. СПб. 2015. Доступно по http://www.rahr.ru/d_pech_mat_metod/estrogen.pdf Ссылка активна на 02.06.18 [Nauchno-practicheskie rekomendacii Rossijskoj Associacii reprodukcii cheloveka. Primenenie estrogenov v programmah VRT. SPb.: 2015. Accessed June 2, 2018. (In Russ.)]. Available at: http://www.rahr.ru/d_pech_mat_metod/estrogen.pdf
6. Шефер К., Шпилман Х., Феттер К. *Лекарственная терапия в период беременности и лактации*. М.: Логосфера; 2010. [Schaefer C, Shpil'man H, Fetter K. *Drugs during pregnancy and lactation*. М.: Logosfera; 2010. (In Russ.)].
7. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(9):1741-1753.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Лиманова О.А., Серов В.Н. Молекулярно-фармакологические механизмы стимуляции гиперкоагуляции препаратами пероральных и трансдермальных эстрогенов. *Гинекология*. 2014;16(2):22-28. [Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK, Limanova OA, Serov VN. Molecular and pharmacological mechanisms of hypercoagulation stimulation by means of peroral and transdermal estrogen forms. *Ginekologiya*. 2014;16(2):22-28. (In Russ.)].
9. Юренева С.В. Оптимизация рисков МГТ: монотерапия трансдермальными эстрогенами или в комбинации с микронизированным прогестероном. Преимущества в отношении венозной тромбоэмболии и рака молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2015;5:19-25. [Yureneva SV. Optimization of MGT risks: monotherapy with transdermal estrogens or in combination with micronized progesterone. Benefits for venous thromboembolism and breast cancer. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;5:19-25. (In Russ.)].
10. Jarvinen A, Nykanen S, Paasiniemi L. Absorption and bioavailability of oestradiol from a gel, a patch and a tablet. *Maturitas*. 1999;32(2):103-113.
11. Monika B, Amit R, Sanjib B, Alisha B, Mihir P, Dhanushram T. Transdermal drug delivery system with formulation and evaluation aspects: overview. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2012;5(9):1168-1176.
12. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage of 17 beta-estradiol: comparison with conventional oral estrogen used for hormone replacement. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1985;152(8):1099-1106.
13. Archer DF, Pickar JH, MacAllister DC, Warren MP. Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(6):622-629. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31823b8867>
14. Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, Halvorsen MB, Lambrecht LJ. Transdermal estradiol gel 0,1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2009; 16(1):132-140. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31817d5372>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Балахонцева Ольга Сергеевна — к.м.н., ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», ООО «Центр лечения бесплодия «ЭКО»; e-mail: osbal@gmx.us

Назаренко Татьяна Алексеевна — д.м.н., проф., ООО «Центр лечения бесплодия «ЭКО», ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Балахонцева О.С., Назаренко Т.А. Клинический опыт применения различных лекарственных форм эстрадиола в программах ЭКО с переносом размороженных эмбрионов. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):48-52. <https://doi.org/10.17116/repro20182404148>

TO CITE THIS ARTICLE:

Balachontseva OS, Nazarenko TA. Clinical experience of different forms of estrogen supplementation in cryo-IVF-cycle. *Problemy Reproduktsii*. 2018;24(4):48-52. <https://doi.org/10.17116/repro20182404148>