

БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ЭКО: ПРИУМНОЖАЯ РЕЗУЛЬТАТЫ...

**Пестова Татьяна Ивановна,
кандидат медицинских наук
ассистент кафедры акушерства и гинекологии
Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУРГМУ г. Челябинск**

**Второй Евразийский Конгресс «Инновации в
медицине: образование, наука, практика»
Екатеринбург, 21.11.2018**

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ (ЭКО): 40 ЛЕТ ПЕРВОМУ РЕБЕНКУ

- ЭКО – наиболее эффективный метод преодоления бесплодия в современной мировой медицине уже более 40 лет.
- В России ЭКО проводится более 30 лет, за это время родилось более **200 тыс. здоровых детей** с использованием этого метода.³
- По количеству циклов ЭКО Россия – одно из ведущих государств (в 2015 г. Россия была на 3-м месте в Европе, ежегодно улучшая свои позиции).¹⁻³
- Ежегодно в России проводится более **110 тыс. циклов ЭКО**, которые в 35-40% случаев приводят к успешной беременности.³
- Сегодня **каждый 50-й ребёнок в России** рождается благодаря применению ЭКО.¹⁻³ **1,8% от всех родов** (РАРЧ, 2016)



ВРТ В МИРЕ: GLOBAL ART MONITORING ESHRE, 2018

Страна, население	Количество циклов ЭКО всего в год, 2014	Количество циклов ЭКО на 1 млн. населения, 2016
Франция 65 млн	94 323	1 450
Германия 81 млн	81 177	996
Япония 126 млн	391 988	3 111
Челябинская обл., 3,5 млн.	2 930	837
США 326 млн	161 344	494
Израиль 8,5 млн.	40 699	4 788
Россия 147 млн.	123 181	839
Испания 46 млн	119 623	2 586
Дания 5,7 млн	23 476	3 000

«ПРИЧИНОЙ БОЛЬШИНСТВА РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧ СЛЕДУЕТ СЧИТАТЬ ИМПЛАНТАЦИЮ НЕПОЛНОЦЕННОГО ЭМБРИОНА В СКОМПРОМЕНТИРОВАННЫЙ ЭНДОМЕТРИЙ»

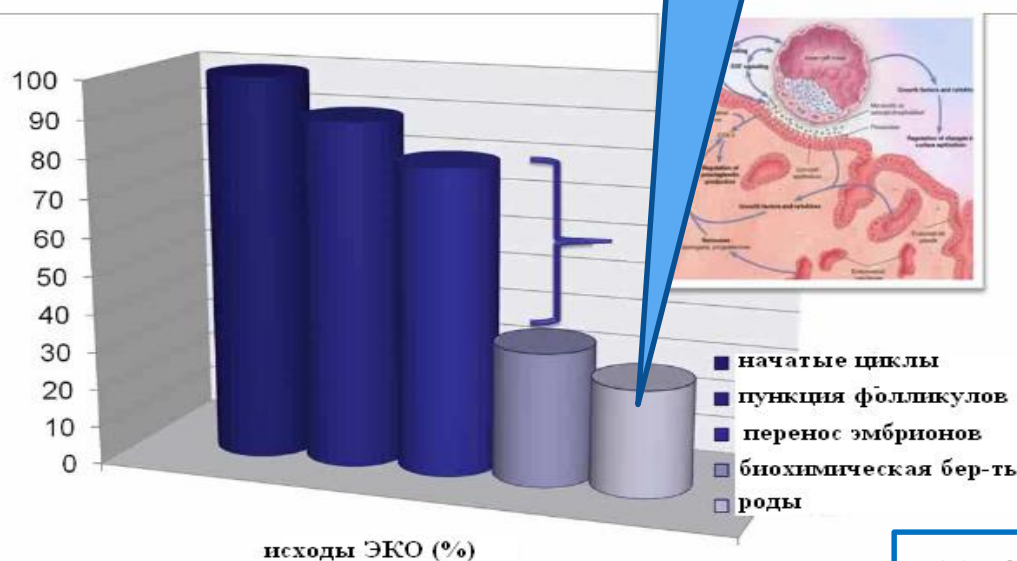
В.С.РАДЗИНСКИЙ

V КОНГРЕСС РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ. ПРОБЛЕМЫ ВРТ, 23-
25.05.2015, МОСКВА

ЧНБ
35%

> 70% неудач в ЭКО -
отсутствие имплантации

РОДЫ
25%



18% в сроке 27 недель
и более

45-88% - ранние потери
беременности

21 ВЕК: РАДИКАЛЬНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОК ВРТ, ВОЗРАСТ И ЗДОРОВЬЕ КОТОРЫХ, СРАЗУ ОТНОСЯТ ИХ В ГРУППУ РИСКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Портрет ЭКО-пациентки

**Поздний
репродуктивный
возраст старше 35
лет**

**Груз
гинекологической
и соматической
патологии**

**Преобладание
первичного
бесплодия**

**Сочетание с
мужским**

Условия проведения ВРТ

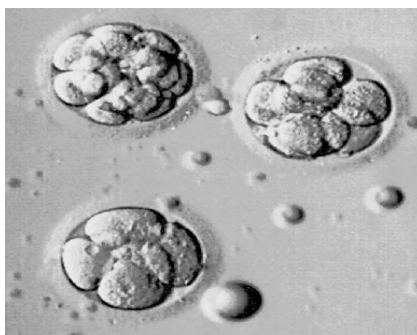
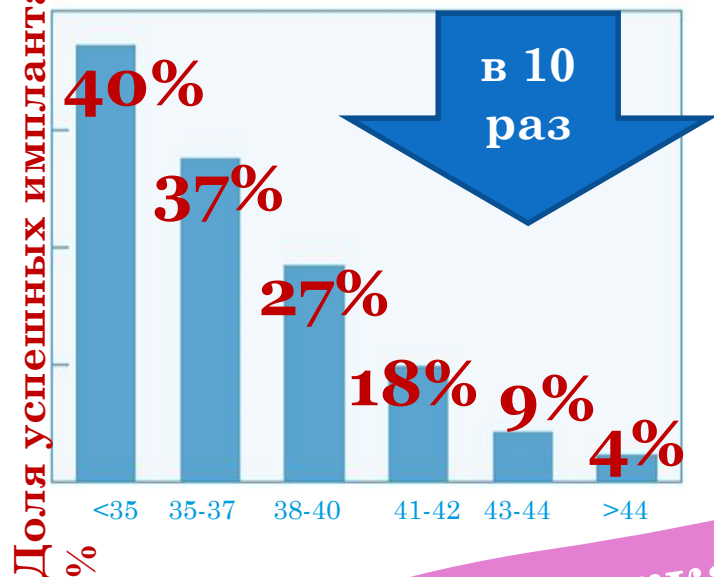
Снижение овариального резерва, повышение анеуплоидий в ооцитах

Время необходимое для лечения заболеваний (миома, эндометриоз, ГПЭ, хронический эндометрит)

Невозможность реализации всех этапов репродукции одновременно

ЧТО ВЛИЯЕТ НА РЕАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ЭКО И ЧТО МОЖНО УЛУЧШИТЬ?

Показатели успешной имплантации* снижаются с **возрастом**¹



Качество эмбриона ↑ 2-4 раза



Общее качество ВРТ ↑ 2-4 раза

поддержка лютеиновой фазы гестагенами, влияние всего в 1,5-2 раза, это управляемый фактор, выбор гестагена



Искусство ВРТ состоит в приближении ПРОЦЕДУРЫ К ФИЗИОЛОГИИ ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИНЫ

ПРОБЛЕМЫ

Избыточный фолликуло- и стероидогенез — принципиальное отличие индуцированной беременности от спонтанной, вследствие которых имплантация бластоцисты часто происходит с нарушением инвазии цитотрофобласта и формированием первичной плацентарной недостаточности

Искажение/смещение «окна имплантации»

Многоплодие/невынашивание

РЕШЕНИЯ

Снижение гормональной нагрузки при стимуляции суперовуляции

Сегментация процедуры ЭКО:

криоконсервация всех эмбрионов и перенос их в матку в следующем цикле, донорство ооцитов и суррогатное материнство

Отбор и ограничение числа переносимых эмбрионов, ПГД

Поддержка лютеиновой фазы в посттрансферном периоде

ЛЮБАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ, ПОЛУЧЕННАЯ ПРИ ЭКО, СОПРОВОЖДАЕТСЯ ЯТРОГЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ФЕРТИЛЬНОГО ЦИКЛА

- Использование агонистов и антагонистов гонадотропинов для подавления преждевременного пика ЛГ, в конечном итоге, приводит к подавлению гипофиза
- Более ранний, высокий пик и короткое «плато» прогестерона при гиперстимуляции, по сравнению, с естественным циклом, что требует удлинения плато за счет экзогенного прогестерона и удлинения «окна имплантации»
- Удаление клеток гранулезы при заборе яйцеклетки, нарушение нормальной секреции андрогенов и прогестерона
- Подавление ХГЧ-активностью овуляторного пика ЛГ
- Подавление суперфизиологическими уровнями эстрадиола ЛГ-активности гипофиза, дисфункция желтого тела
- Прогестерон-резистентность эндометрия

Задача: повторить в стимулированном цикле естественную секреторную трансформацию эндометрия и обеспечить равновесие в иммунорегуляторных механизмах

ЗНАЧЕНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА В ИМПЛАНТАЦИИ

- Выполняет функцию **иммуностероида**, способствуя толерантности иммунной системы матери в отношении полуаллогенного плода и контролируя сдвиг иммунной среды в сторону защиты беременности, благодаря синтезируемому лимфоцитами белку прогестерон-индуцированному блокирующему фактору (PIBF), который **предотвращает вторичные воспалительные и тромботические реакции в отношении трофобласта**
- Подавление синтеза IL2, подавление активности НК, торможение продукции цитотоксических Th1 цитокинов
- Сдвиг преобладающего типа клеток Th1 к Th2 - **цитопротективный иммунный ответ в отношении эмбриона**



ПОДДЕРЖКА: ВОПРОС ПРИМЕНЯТЬ ЕЕ ИЛИ НЕТ УЖЕ НЕ СТОИТ

КАКОЙ ПРЕПАРАТ, КАКАЯ ФОРМА, ДОЗА, КАК ДОЛГО ИСПОЛЬЗОВАТЬ, МОЖНО ЛИ КОМБИНИРОВАТЬ, КАК КОНТРОЛИРОВАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ?

Лечение	Применение
Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)	Стимуляция повышенной продукции эндогенного прогестерона и эстрадиола в яичниках (или желтом теле) в циклах ВРТ с аналогами ГнРГ ¹
Агонист гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)	Для восстановления уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) ²
Прогестагены: дидрогестерон микронизированный вагинальный прогестерон	Для улучшения результатов применения ВРТ в циклах со стимуляцией агонистами/антагонистами ГнРГ ¹ Возможные пути введения: • Вагинально^{1,2} (таблетки, гель, свечи)² • Внутримышечно¹ • Перорально^{1,2}

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e27–e32;
2. van der Linden M, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Issue 7; CD009154; 3. Zhang X-M, et al. Estrogen supplementation to progesterone as luteal phase support in patients undergoing in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(8):e459;
4. Kolibianakis EM, et al. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod.* 2008;23(6):1346–54.

ДИДРОГЕСТЕРОН: ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЙ ПАРАДОКС

- **Приказ Минздрава РФ №107н от 30.08.2012** О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, показаниях и ограничениях к их применению, Раздел III Порядок применения ВРТ. Базовая программа ВРТ (экстракорпоральное оплодотворение):

п.26. Поддержка лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла проводится лекарственными препаратами фармакотерапевтических групп производных прегнена и прегнадиена в соответствии с инструкцией к применению (в Инструкции к применению дидрогестерона не были указаны ВРТ)

- **Приказ Минздрава РФ №556н от 30.10.2012** Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, Раздел 3 **Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации с указанием средних суточных и курсовых доз:**

Код	АТХК	Частота предоставления услуги		Ед	ССД	СКД
G03DA	Производные прегнена	прогестерон	0,8	мг	25	70
		прогестерон		мг	600	12 000
		прогестерон		мг	90	2 520
G03DB	Производные прегнадиена	дидрогестерон	0,2	мг	60	1200



Многоцентровое двойное слепое, рандомизированное, на двух параллельных группах исследование эффективности, безопасности и переносимости пероральной формы дидрогестерона, 30 мг/сутки в сравнении с вагинальной формой микронизированного прогестерона, 600 мг /сутки, применяемых для поддержания лютеиновой фазы при экстракорпоральном оплодотворении:

7 стран, 38 центров, 1 031 пациентка

ВЫВОДЫ:

Дидрогестерон обладает сопоставимым с микронизированным прогестероном профилем безопасности

Новых рисков в отношении безопасности выявлено не было

Частота живорождений:

в группе дидрогестерона 34,6%

в группе микронизированного прогестерона 29,8%

частота живорождений и время достижения беременности были достоверно выше в группе дидрогестерона

ДЮФАСТОН® - ЭФФЕКТИВНЫЙ ВКЛАД В СОЗДАНИЕ НОВОЙ ЖИЗНИ*¹

- больше успешных ЭКО циклов¹ (на 4,7% больше, чем в группе микронизированного прогестерона)
- больше здоровых доношенных детей¹ (на 4,9% больше, чем в группе микронизированного прогестерона)
- увеличивает срок беременности до 38-39 недель
- пероральный прием: удобно врачу пациенту
- высокий профиль безопасности
- Снижает частоту выкидышей в 2,4 раза (H.Carp, 2016)

Уровень
доказательности 1A

Human Reproduction, Vol.32, No.5 pp. 1019–1027, 2017
Advanced Access publication on March 1, 2017 doi:10.1093/humrep/dex023

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

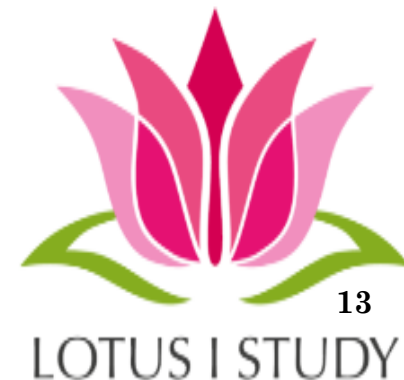
A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in *in vitro* fertilization

Herman Tournaye¹, Gennady T. Sukhikh², Elke Kahler^{3,*},
and Georg Griesinger⁴

¹Centre for Reproductive Medicine, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels, Belgium ²Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Akademia Oparina Street, 4, 117497, Moscow, Russia ³Clinical Development, Established Pharmaceuticals, Abbott Laboratories GmbH, Freudenallee 9A, 30173 Hannover, Germany ⁴Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Germany

*Correspondence address. E-mail: elke.kahler@abbott.com

Submitted on November 7, 2016; resubmitted on January 16, 2017; accepted on January 25, 2017



РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕЩАНИЯ ПО ТЕМЕ «ПЕРСПЕКТИВЫ ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ В ЦИКЛАХ ВРТ/ЭКО В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ»

16 июня 2017 г. в Москве, в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России состоялось Экспертное совещание по теме «Перспективы поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ/ЭКО в России и за рубежом».

В работе совещания принимали участие:

Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Баранов И.И., Шахова М.А., Овсянникова Т.В., Ших Е.В., Каткова Н.Ю., Кукарская И.И., Тетруашвили Н.К., Калинина Е.А., Пестова Т.И., Камилова Д.П., Абубакиров А.Н., Мишиева Н.Г., Долгушина Н.В., Яроцкая Е.Л., Гринингер Г.

Участники совещания отметили, что несмотря на

нию с вагинальным утрожестаном в дозе 600 мг в сутки с целью поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО.

Исследование LOTUS I продемонстрировало не меньшую эффективность препарата дюфастон в качестве поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО по сравнению с микронизированным вагинальным прогестероном (МВП). Показатели частоты наступления беременности на сроке 12 недель не выявили достоверных различий и составили 37,6% в группе дидрогестерона и 33,1% в группе МВП. Частота живорождений также не продемонстрировала статистически достоверных различий и составила 34,6% в группе дидрогестерона и 29,8% в группе МВП. Терапия препаратом дюфастон хорошо переносилась и профиль безопасности был сравним в обеих группах [3, 4].

- Дюфастон® может заменить микронизированный прогестерон в качестве поддержки лютеиновой фазы при ВРТ¹
- Исследование LOTUS I – наивысший уровень доказательности и убедительности



1. Акад. РАН Г.Т. Сухих
2. Акад. РАН В.Н. Серов,
3. Акад. РАН Л.В. Адамян
4. Член-корр. РАН В.Е. Радзинский
5. Проф. М.А. Шахова
6. Проф. Т.В. Овсянникова
7. Проф. Е.В. Ших
8. Проф. И.И. Баранов
9. Проф. Н.Ю. Каткова
10. Проф. И.И. Кукарская
11. Д.м.н. Н.К. Тетруашвили
12. Д.м.н. Е.А. Калинина
13. К.м.н. Т. И. Пестова
14. К.м.н. Д.П. Камилова
15. К.м.н. А.Н. Абубакиров
16. Д.м.н. Н.Г. Мишиева
17. Д.м.н. Н.В. Долгушина

LOTUS II: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ОТКРЫТОЕ, МНОГОЦЕНТРОВОЕ, СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

LOTUS II: ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПЕРОРАЛЬНОГО ДИДРОГЕСТЕРОНА 30 МГ В СУТКИ ПО СРАВНЕНИЮ С ПРОГЕСТЕРОНОМ 90 МГ В ВИДЕ ВАГИНАЛЬНОГО ГЕЛЯ 8% В СУТКИ В КАЧЕСТВЕ ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ^{1,2}



Дюфастон® vs. Крайнон®

Открытое, рандомизированное исследование

Популяция пациентов N= 1033	Пациентки с бесплодием, которым показано ЭКО
Страны	Россия, Бельгия, Германия, Гонконг, Сингапур, Китай, Индия, Таиланд, Украина
Цель исследования	Доказать не меньшую эффективность препарата Дюфастон®
Две группы сравнения	Дюфастон®, таб. 10 мг x 3 p/сут vs Крайнон® 8%, ваг. гель 90 мг x 1 p/сут

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ДИДРОГЕСТЕРОН ДЕМОНИСТРИРОВАЛ НЕ МЕНЬШУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПО СРАВНЕНИЮ С ВАГИНАЛЬНЫМ ГЕЛЕМ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА НА ОСНОВАНИИ ОБНАРУЖЕНИЯ СЕРДЦЕБИЕНИЯ ПЛОДА НА 12-Й НЕДЕЛЕ БЕРЕМЕННОСТИ (ПРЕДЕЛ НЕ МЕНЬШЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ 10 %).

ДАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДТВЕРЖДАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ LOTUS I (TOURNAYE И СОАВТ., HUM REPROD. 2017), В КОТОРОМ РАНЕЕ БЫЛО УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПЕРОРАЛЬНЫЙ ДИДРОГЕСТЕРОН ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ОБОСНОВАННУЮ АЛЬТЕРНАТИВУ МИКРОНИЗИРОВАННОМУ ПРОГЕСТЕРОНУ, ПРИМЕНЯЕМОМУ ИНТРАВАГИНАЛЬНО, В СВЯЗИ С ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И СОПОСТАВИМОЙ ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ В ИССЛЕДОВАНИЯХ

Abstract Details

Session title: Session 64: Novel insights for IVF protocols

Session type: Selected oral communications

Presentation number: O-244

★ Abstract title:

Oral dydrogesterone is an efficacious and safe alternative for luteal phase support in IVF: a randomized, open-label, multicenter, phase III study



G. Griesinger¹, C. Blockeel², A. Patki³, D. Yang⁴, Z. Chen⁵, E. Kahler⁶, C. Pexman-Fieth⁷, H. Tournaye².

¹University Hospital of Schleswig-Holstein, Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Lübeck, Germany.

²University Hospital of the Brussels Free University, Center for Reproductive Medicine, Brussels, Belgium.

³Fertility Associates, Mumbai, India.

⁴Sun Yat-Sen University, Department of Obstetrics and Gynecology, Guangzhou, China.

⁵Shandong University, Department of Obstetrics and Gynecology, Shandong, China.

⁶Abbott Laboratories GmbH, Clinical Development, Hannover, Germany.

⁷Abbott GmbH & Co. KG, Women's Health Medical Affairs and Clinical Development, Wiesbaden, Germany.

Study question:

Is oral dydrogesterone 30 mg daily non-inferior to 8% intravaginal micronized progesterone gel 90 mg daily for luteal phase support in in vitro fertilization (IVF)?

Summary answer:

Oral dydrogesterone demonstrated non-inferiority to intravaginal micronized progesterone gel for the presence of fetal heart beats at 12 weeks of gestation (non-inferiority margin 10%).

O-212 Wednesday, October 10, 2018 11:00 AM

USE OF ORAL DYDROGESTERONE FOR LUTEAL PHASE SUPPORT IN FRESH IVF CYCLES IS ASSOCIATED WITH AN INCREASE IN LIVE BIRTH RATE: AN INTEGRATED INDIVIDUAL PATIENT DATA ANALYSIS OF THE LOTUS PHASE III TRIAL PROGRAM. G. Griesinger,^a C. Blockeel,^b E. Kahler,^c C. Pexman-Fieth,^d ^aDepartment of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, University Hospital of Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany; ^bCenter for Reproductive Medicine, Universitair Ziekenhuis Brussel, Brussels, Belgium; ^cAbbott Laboratories GmbH, Hannover, Germany; ^dAbbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany.



OBJECTIVE: To synthesize the data from two recent large, randomized phase III trials comparing oral dydrogesterone with micronized vaginal progesterone for luteal phase support in fresh embryo transfer IVF cycles.

DESIGN: Data from two randomized phase III trials (NCT02491437) performed according to GCP standards. All patients in the full analysis sample were integrated on an individual data level with key design factors.

MATERIALS AND METHODS: Oral dydrogesterone was administered to a total of 991 subjects and micronized vaginal progesterone to a total of 966 subjects who underwent embryo transfer after ovarian stimulation followed by IVF or MZP. Oral dydrogesterone 30 mg daily was compared to either 600 mg MVP capsules or MVP gel 90 mg daily (NCT01850030) for luteal phase support. Key outcome measures were pregnancy rate at 12 weeks, live birth rate and incidence of adverse events of the fetus ("congenital, familial, and genetic disorders").



LOTUS I И II. СРАВНЕНИЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА С МИКРОНИЗИРОВАННЫМ ВАГИНАЛЬНЫМ ПРОГЕСТЕРОНОМ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ В ЭКО

Разница в частоте наступления беременности на дидрогестероне составляет

+4,7% в сравнении с препаратом Утрожестан® и

+3,7% с препаратом Крайнон®.

Разница в частоте живорождений на дидрогестероне составляет **+4,9% в**

сравнении с препаратом Утрожестан® и +1,9% с препаратом Крайнон®.

Исход	%		Различие в частоте наступления беременности (пероральный дидрогестерон - МВП)	95% ДИ
	Пероральный дидрогестерон	МВП		
Частота наступления беременности на 12-й нед				
LOTUS I (vs Утрожестан®) ¹	37,6%	33,1%	4,7	От -1,2 до 10,6
LOTUS II (vs Крайнон®) ²	38,7%	35,0%	3,7	От -2,3 до 9,7
Частота живорождений				
LOTUS I (vs Утрожестан®) ¹	34,6%	29,8%	4,9	От -0,8 до 10,7
LOTUS II (vs Крайнон®) ²	34,4%	32,5%	1,9	От -4,0 до 7,8

ДИ, доверительный интервал; МВП, микронизированный вагинальный прогестерон

1. Adapted from Herman Tournaye *et al.* A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in vitro fertilization. *Human Reproduction* 2017;32(5):1019–1027. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) online at: <https://academic.oup.com/humrep/article/32/5/1019/2993661/A-Phase-III-randomized-controlled-trial-comparing?searchresult=1>; 2. Adapted from G. Griesinger, C. Blockeel *et al.* Georg Griesinger. Oral dydrogesterone is an efficacious and safe alternative to intravaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized, open-label, multicenter, phase III study // Abstracts of the 34rd Annual Meeting of ESHRE, Barcelona, Spain 1 to 4 July 2018. – i110-1

Oral dydrogesterone is an efficacious and safe alternative to intravaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized, open-label, multicenter, phase III study // Abstracts of the 34rd Annual Meeting of ESHRE, Barcelona, Spain 1 to 4 July 2018. – i110-1

LOTUS I&II АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИДРОГЕСТЕРОНА И МИКРОНИЗИРОВАННОГО ВАГИНАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРИ ЭКО ПО ОБЪЕДИНЁННЫМ ДАННЫМ: **+32 РЕБЕНКА НА 1 000 ЖЕНЩИН**

При применении перорального дидрогестерона частота живорождений достоверно выше, чем при применении вагинального микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО



**Среднее число пациенток, у которых была зарегистрирована клиническая беременность:
на каждую 1000 женщин - 381 на дидрогестероне против 341 на МВП ($p < 0,05$)**

**Среднее число пациенток, у которых было достигнуто живорождение:
на каждую 1000 женщин - 344 на дидрогестероне против 312 на МВП ($p < 0,05$)**

МВП - микронизированный вагинальный прогестерон

КЛЮЧЕВЫЕ ОТЛИЧИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНА*

- **Высокая биодоступность** (при пероральном приеме начинает действовать в 2-4 раза быстрее, суточная доза в 3-20 раз ниже)
- **Сродство к прогестероновым рецепторам в 1,5 раза** выше, чем у эндогенного прогестерона. Эффективен при сниженной рецептивности/чувствительности прогестероновых рецепторов.
- **Высокая селективность действия** (активность только прогестагенная), что позволяет добиться полноценной секреторной трансформации эндометрия. Дидрогестерон и его активный метаболит взаимодействуют только с прогестероновыми рецепторами, не связываются с другими рецепторами – нет побочных эффектов
- Доказанное иммуномодулирующее действие (через индукцию PIBF – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор)
- Гемостазиологически нейтрален
- Аутосенсibilизация к прогестерону в 69% случаев (обнаружены антитела к прогестерону) по причине предшествующих репродуктивных потерь и приема препаратов прогестерона в анамнезе 76,9% случаев. **Дидрогестерон не может распознаваться антипрогестероновыми антителами, что важно учитывать при выборе препарата для прогестероновой поддержки**

*Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М., 2011. – 536 с.
, Ших Е.В., Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. Акушерство, гинекология, репродукция, 2010, том 4, №2, с.6 - 9.

21 ВЕК: ШТРИХИ К «ПОРТРЕТУ» ЭКО-ПАЦИЕНТКИ

Трубно-перитонеальное –
ассоциировано с хроническим
воспалительным процессом
**снижение экспрессии рецепторов
к эстрогенам и прогестерон**

Эндометриоз - **прогестерон-
резистентность**

Нарушение овуляции –
гормональная дисфункция
**дефицит продукции эндогенного
прогестерона**

Предшествующий анамнез
применения гестагенов –
сенсibilизация к прогестерону

Создание **искусственных
фертильных циклов с помощью
ЗГТ** в программах донатии ,
переноса размороженных
эмбрионов, суррогатного
материнства

Ятрогенный

высокий уровень
стероидных
гормонов в плазме
крови (блокада)

Повышение
тромбогенного
потенциала крови

Токсическое
действие
суперфизиологичес
ких концентраций
стероидов на
функцию печени

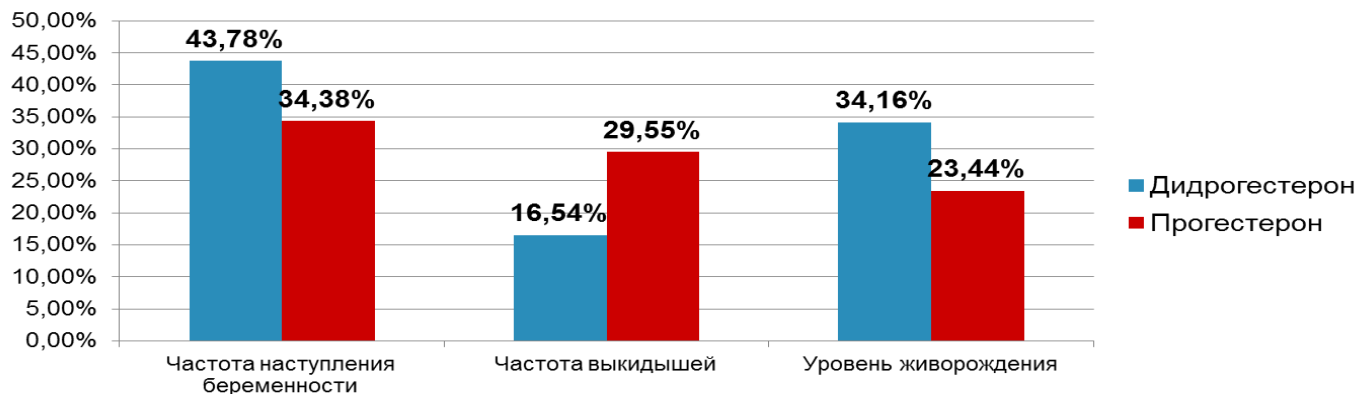
Многоплодие



ДИДРОГЕСТЕРОН В ЭКО С РАЗМОРОЖЕННЫМИ ЭМБРИОНАМИ, 2014

Суммируя данные мета-анализа 2011 года по применению прогестагенов для поддержки лютеиновой фазы в лечении бесплодия (69 клинических исследований, n=16327),¹ и исследования 2014 года с замороженными эмбрионами²:

Дидрогестерон более эффективен для поддержки лютеиновой фазы в программах ЭКО, чем микронизированный и внутримышечный прогестерон, в том числе, при использовании размороженных эмбрионов



Важно: при ЗГТ для создания искусственных фертильных циклов нет желтого тела, «работает» только экзогенный прогестерон

1. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C et al. Luteal phase support for assisted reproductions cycles (Review), 2011, The Cochrane Library, Issue 10
2. Yang R. et al. Impact of different luteal support methods on clinical outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014 Nov;94(41):3256-8

ГЕСТАГЕНЫ: ФОРМА ВВЕДЕНИЯ - ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД, КАК ДОЛГО ИСПОЛЬЗОВАТЬ, НАДО ЛИ КОМБИНИРОВАТЬ?

Вагинальный путь

скорость и величина абсорбции препарата может меняться в зависимости от физиологии влагалища, **наличия влагалищной секреции/раздражения или кровотечения**, в зависимости от возраста и менструального цикла

Пероральный путь

быстрое и физиологичное всасывание, ограничения - **нарушение функции пищеварения, рвота беременных**

Приверженность пациента к лечению

За 30 лет нет единого мнения: по продолжительности лечения, нет достоверных лабораторных методов контроля за лечением.

Основа - клинический опыт врача:

Снижать дозу после 5-6 недель, т.к. начало стероидогенеза в плаценте приходится на 25-34 дн. после переноса эмбрионов

Отменять постепенно, снижая на 1 разовую дозу каждую неделю до 16-22 недель.

БИОДОСТУПНОСТЬ ВАГИНАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА СНИЖАЕТСЯ ПРИ СЕКСУАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ПЕРЕДАЕТСЯ ПАРТНЕРУ (CRINON®)

Clinical Study

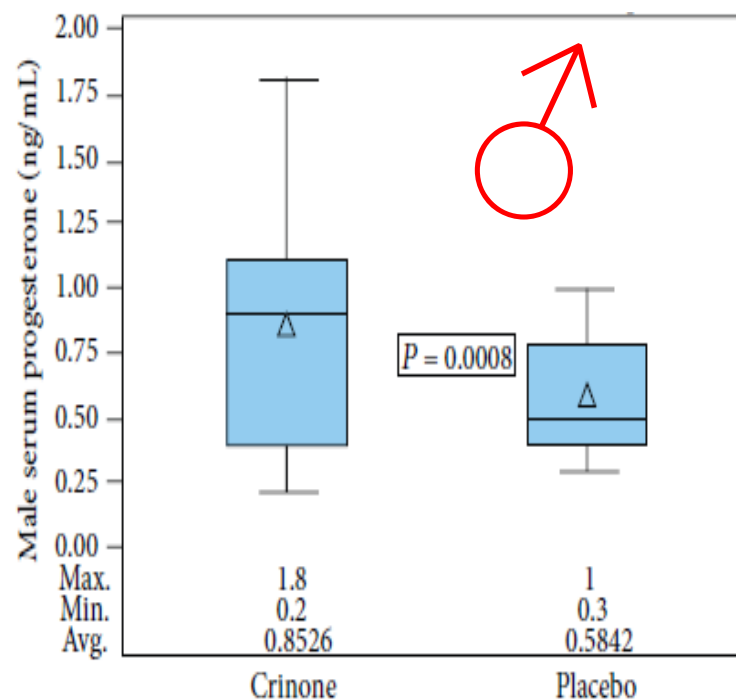
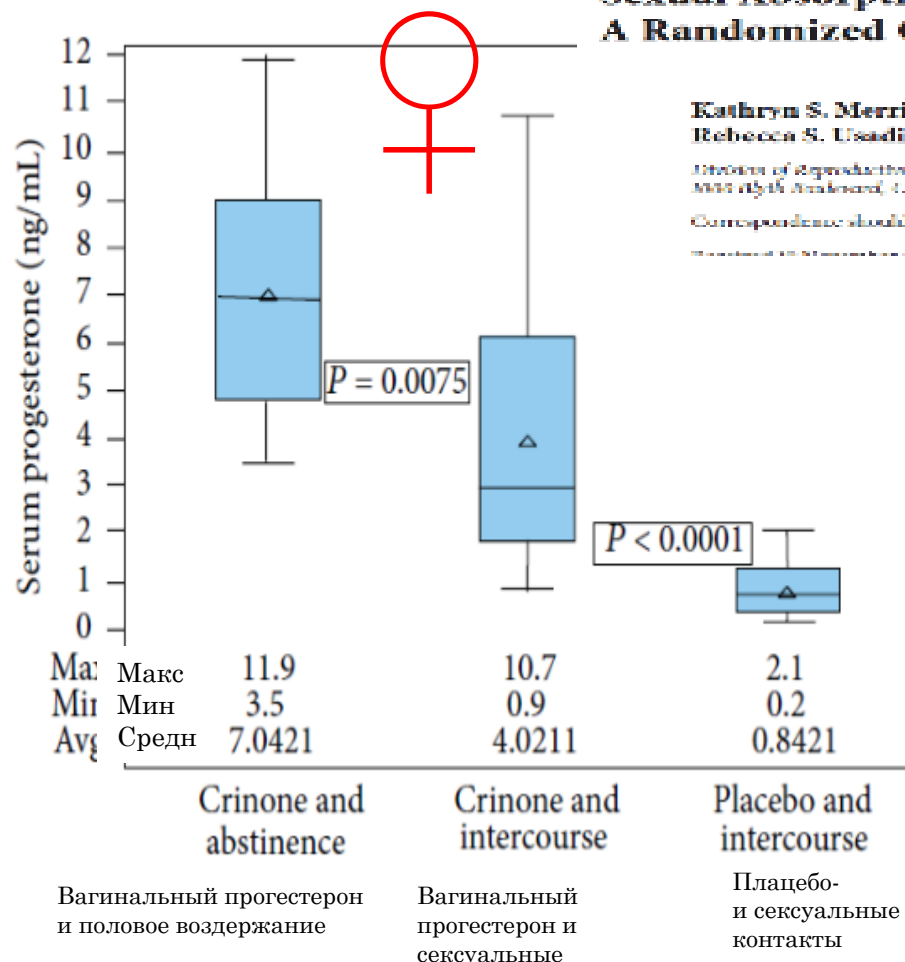
Sexual Absorption of Vaginal Progesterone: A Randomized Control Trial

Kathryn S. Merriam, Kristina A. Leake, Mollie Elliot, Michelle L. Matthews, Rebecca S. Usadi, and Bradley S. Hurst

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Carolinas Medical Center, Charlotte, NC 28203, USA

Correspondence should be addressed to Bradley S. Hurst; hurstb@carolinas.org

Received 10 November 2014; accepted 10 February 2015



Kathryn S. Merriam, Kristina A. Leake, Mollie Elliot, Michelle L. Matthews, Rebecca S. Usadi, and Bradley S. Hurst, "Sexual Absorption of Vaginal Progesterone: A Randomized Control Trial," International Journal of Endocrinology, vol. 2015, Article ID 685281, 5 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/685281>.

«ДОКТОР INTERNET» СОВЕТУЕТ: РАСПОРЯДОК ДНЯ ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ ЭКО

6.30 – 2 капсулы утрожестан 200мг

11.00 – дюфастон 1 таб.

14.00 – 1 капсула утрожестан + дюфастон

19.00 – 1 таблетка дюфастон + 1 укол Прогестерона 2,5%

22.00 – 2 капсулы утрожестан 200мг

www.probirka.ru

Международный Конгресс по Репродуктивной Медицине (Peter Platou, Берлин 2015): опрос врачей по назначению гестагенов:

1 препарат - 72%,

2 препарата прогестерона - 21%,

3 препарата – 7%

Гипердозы прогестинов приводят к подавлению рецептивности эндометрия (нет в эндометрии столько рецепторов, чтобы воспринять это влияние)



КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ПРОГЕСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ ИЛИ ДОБРОСОВЕСТНЫЕ ЗАБЛУЖДЕНИЯ?

- Лабораторные тест системы определяют уровень эндогенного прогестерона, а не лекарства
- Секреция прогестерона носит волнообразный характер: из-за пульсирующей неравномерной секреции гормона количественные показатели двух проб с небольшим промежутком могут отличаться в 10 раз
- Низкими концентрациями прогестерона не всегда можно объяснить самопроизвольное прерывание – невосприимчивость рецепторов к прогестерону
- Одновременное определение ХГЧ и прогестерона позволит исключить неполноценный трофобласт, который не стимулирует «желтое тело»

Следовательно диагностика и лечение гестагенами должны быть эмпирическими (B.Lunenfeld, 2015)



**ДИДРОГЕСТЕРОН МОЖЕТ УСПЕШНО ЗАМЕНИТЬ
МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ ПРОГЕСТЕРОН В КАЧЕСТВЕ
СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ
В ЦИКЛАХ ВРТ, ПРИНИМАЯ ВО ВНИМАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННУЮ
ФОРМУ ВЫПУСКА, КАК НАИБОЛЕЕ УДОБНУЮ ^{1,2}**

- **Угрожающий выкидыш (аборт)**

40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов

- **Привычный выкидыш**

10 мг 2 раза в день до 20-ой недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы

- **Бесплодие (обусловленное лютеиновой недостаточностью)**

10 мг в день с 14-го по 25-ый день менструального цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение 6, как минимум, следующих друг за другом циклов. Лечение рекомендуется продолжать в первые месяцы беременности так, как это рекомендовано при привычном аборте

- **Поддержка лютеиновой фазы в процессе применения ВРТ по 10мг 3 раза в день со дня забора яйцеклетки до 10 недель беременности**



**Показание
зарегистрировано
17.07.2017**

**Дюфастон®- это гестаген, который может применяться
перорально во время беременности¹**

1. grls.rosminzdrav.ru доступ 20.12.2016

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 16.12.2016

2017: ПЕРЕСМОТР ПРОГЕСТЕРОН - ТЕРАПИИ В НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ВЕДУЩИХ СТРАН МИРА



Привычное невынашивание - официальные рекомендации трёх стран (2018 г.)¹:

- Германия, German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG);
- Австрия, Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (ÖGGG);
- Швейцария, Swiss Society of Gynecology and Obstetrics (SGGG).

Recommendation

Vaginal progesterone does not improve live birth rates in women with unexplained RPL

Рекомендация, сформулированная на основе консенсуса экспертов 3-9.E40

Консенсус экспертов	Степень согласованности ++
Назначение биоидентичного микронизированного прогестерона женщинам с идиопатическим ПВ в первом триместре беременности с целью профилактики выкидыша не рекомендуется.	

Рекомендация, сформулированная на основе консенсуса экспертов 3-9.E40

Консенсус экспертов	Степень согласованности ++
Женщинам с идиопатическим ПВ в первом триместре беременности с целью профилактики выкидыша могут быть назначены синтетические (полусинтетические) прогестины.	

1. B.Toth, W.Würfel, M.Bohlmann et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 364–381

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ДИДРОГЕСТЕРОНА В ЦИКЛАХ ВРТ

9.4.5. Применение перорального дидрогестерона

Доказано

1. Пероральные формы оптически модифицированного прогестерона (дидрогестерон) применяют в странах Европы и Азии, в отличие от США, где на протяжении десятков лет в подавляющем большинстве проведенных циклов ЭКО использовался парентеральный путь введения. Пероральная форма по эффективности сходна с вагинальной формой микронизированного прогестерона и внутримышечным введением.
2. Дидрогестерон при пероральном приеме обладает высокой биодоступностью и в процессе метаболизма не приобретает эстрогенные и андрогенные свойства.
3. При сравнении эффективности дидрогестерона с плацебо или постельным режимом частота прерывания беременностей при использовании дидрогестерона ниже.
4. Частота наступления беременности при применении дидрогестерона в дозе 30 мг/сут сопоставима с применением вагинального микронизированного прогестерона в дозе 600 мг/сут.
5. Значительно большее количество пациенток, получавших дидрогестерон, были удовлетворены переносимостью лечения по сравнению с женщинами, получавшими вагинальный прогестерон, у которых наблюдались вагинальные выделения или раздражение перианальной области.
6. При сравнении эффективности, безопасности и переносимости перорального дидрогестерона в суточной дозе 30 мг с эффективностью, безопасностью и переносимостью капсул микронизированного прогестерона в суточной дозе 600 мг для поддержки ЛФ в циклах ЭКО было выявлено, что пероральный прием дидрогестерона сопоставим с интравагинальным применением микронизированного прогестерона в отношении частоты наступления беременностей, определяемых по наличию сердцебиения у плода в 12-й неделе гестации.



* Препарат применяется по показаниям

1. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod 2017;32(5):1019-27.
2. G. Griesinger, C. Blockeel, H. Tournaye. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? Fertility and Sterility® Vol. 109, No. 5, May 2018, pp. 756-762.
3. Радзинский В.Е., Соловьёва А.В., Бриль Ю.А. Улучшение репродуктивных исходов: какими возможностями располагает современный врач? // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2018. - №1 (44). – С. 45-50.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг от 26.02.2011 г.

ПОМОГАЕТ ПОВЫСИТЬ ПОКАЗАТЕЛЬ TAKE BABY HOME¹⁻³
УДОБНЫЙ И ВЫСОКОКОМПЛАЕНТНЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРИЕМ -
30 МГ/СУТ²⁻⁴
Благоприятный профиль безопасности для матери и
ПЛОДА¹⁻⁴

Современная идеология преодоления
бесплодия при помощи ВРТ: не получение
беременности, а рождение одного здорового
ребенка и сохранение здоровья матери **при
сокращении времени ожидания
деторождения (2015 г.):**

Human Reproduction, Vol.30, No.12 pp. 2703–2707, 2015
Advanced Access publication on October 13, 2015 doi:10.1093/humrep/dev263

TBH – Tike
Baby Home

TTP – Time To
Pregnancy

human
reproduction

OPINION

Cumulative live birth rate: time
for a consensus?

Abha Maheshwari^{1,*}, David McLernon², and Siladitya Bhattacharya

TTLB – Time To Live Birth

СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!



ЭКО в ЧЕЛЯБИНСКЕ-2018: ОБЫЧНАЯ ПРАКТИКА

ЭКО в Челябинской области:

МАУЗ «Центр ВРТ»

ГБУЗ Областной
перинатальный центр

**АО «Центр семейной
медицины»: Челябинск,
Магнитогорск**

ДНК Клиника (Челябинск,
Магнитогорск)

ООО МЦ ЛОТОС

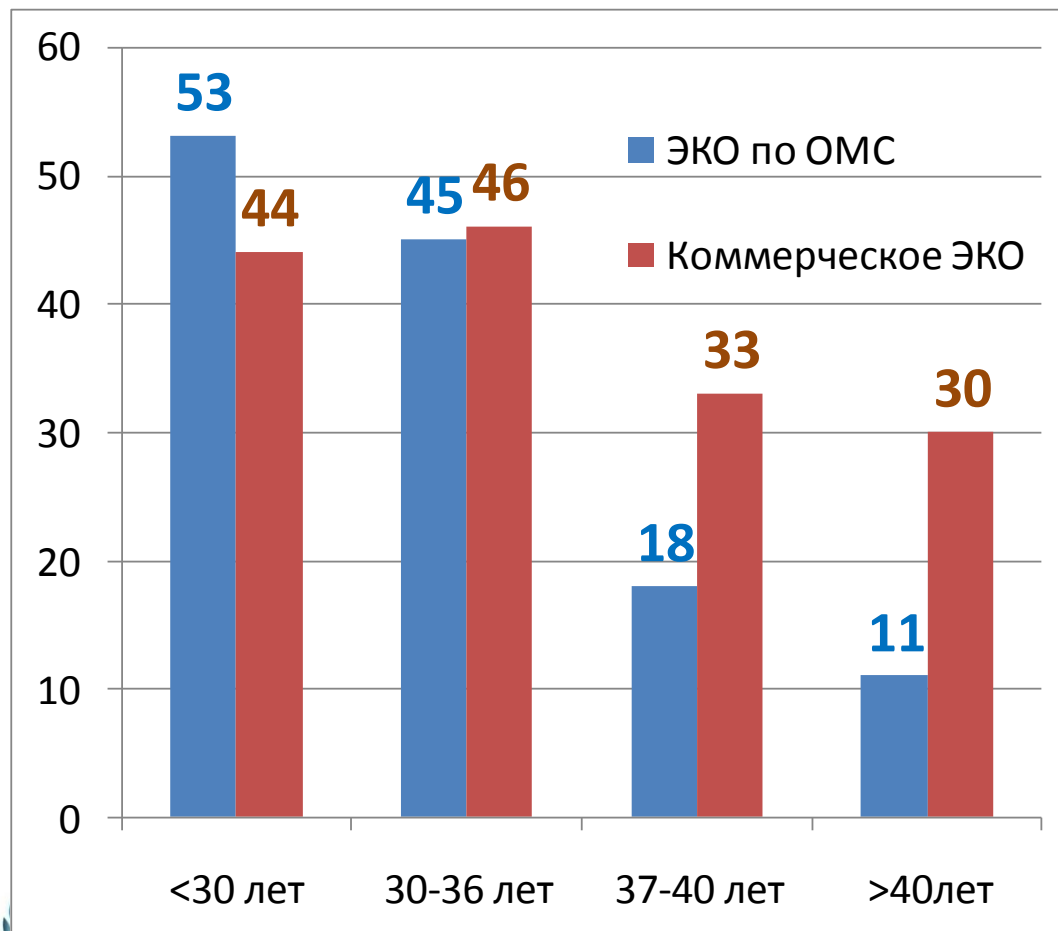
ЗАО «Жемчужина»

**На 2018 год
запланировано 1 900
процедур ЭКО за счет
средств ОМС: 65% всех
процедур ЭКО в год,
в России -34%**



ЦСМ-Челябинск, 2017: ЭКО по полису и БЕЗ

Эффективность ЭКО (%) и



Результаты работы ЦСМ, 2017	ЭКО ОМС	Комме рч. ЭКО
Доля пациентов старше 37 лет	33%	58%
Частота наступления беременности	36%	39%
Частота живорождений	70%	62%
Доля преждевременных родов	11%	5%

**Средний возраст
пациентов ЭКО 37
лет**