

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ ФОРМ ЕСТРАДІОЛУ У ПРОГРАМАХ ДРТ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.46-50>



В.В. КОТЛІК

к. мед. н., лікар – акушер-гінеколог, репродуктолог медичного центру «Мати та дитина», м. Київ
ORCID: 0000-0002-8471-5323

М.І. ГРИЦЬКО

к. мед. н., доцент Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, лікар – акушер-гінеколог, репродуктолог медичного центру «Мати та дитина», м. Львів
ORCID: 0000-0002-4031-2194

Контакти:

Котлік Володимир Володимирович
МЦ «Мати та дитина»
02099, Київ, Ю. Литвинського, 54/15
Тел.: +38 (067) 434 71 76
Email: Kotlikv@gmail.com

ВСТУП

Порушення процесів імплантації, зумовлене дисфункцією ендометрію, – одне з найбільш актуальних завдань сучасної репродуктології, яке, незважаючи на появу нових методів діагностики та лікування, залишається далеким від остаточного розв'язання.

Мета огляду – узагальнення накопичених даних про застосування трансдермального гелю естрадіолу у формі флакона з помпою-дозатором (препарат Естрожель® виробництва Besins Healthcare) у лікуванні «тонкого» ендометрію та програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що становить практичний інтерес для акушерів-гінекологів і репродуктологів клінік екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Стан ендометрію

При вираженому відхиленні товщини ендометрію від нижньої межі норми в середині й наприкінці фолікулярної фази стимульованого циклу у протоколах ДРТ відмічено різке зниження ймовірності успішної імплантації, що є однією з причин феномену повторних репродуктивних невдач (recurrent implantation failure) [1, 2].

Згідно із сьогоденнішими уявленнями, «тонким» вважається ендометрій, товщина якого при сонографічному скануванні не перевищує 7 мм у період овуляції та характеризується повною або частковою відсутністю умов для імплантації плодового яйця [3].

Випадки з товщиною ендометрію 8 мм за даними М-ехо також належать до гіпопластичних ендометріопатій [1]. Саме така товщина ендометрію використовується для прогнозування можливості настання вагітності в циклах ДРТ.

Відповідно до клінічних рекомендацій Канадської асоціації репродукції та андрології (Canadian Fertility and Andrology Society) від 2019 р., товщина ендометрію має вимірюватися в межах трансвагінальної сонографії в сагітальній площині в ділянці дна (рівень доказовості ІА). Оцінку порожнини матки слід проводити за допомогою гістероскопії (рівень доказовості ІА).

До клініко-морфологічних ознак ендометріопатії відносять:

- зниження секреторної активності епітеліоцитів;
- зменшення експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону з втратою або істотним зниженням їхньої чутливості;
- алоїмунні й аутоїмунні реакції в базальному ендометріальному патерні [4].

Поширеність цього клінічного синдрому підвищується з віком і в природному менструальному циклі (МЦ) становить 5 жінок віком < 40 років і 25 жінок віком понад 40 років. «Тонкий» ендометрій трапляється приблизно у 2,4% циклів ДРТ, проте кожен випадок викликає занепокоєння у клініцистів, оскільки пов'язаний із нижчими показниками імплантації та вагітності [5].

У таблиці представлено ймовірність настання вагітності при «тонкому» ендометрії [6].

Роль гормонів та їх застосування

Естроген і прогестерон – два основні гормони, відповідальні за морфологічні зміни у структурі ендометрію впродовж МЦ. При цьому роль естрогену не обмежується винятково збільшенням товщини ендометрію у проліферативну фазу. Було показано, що естрадіол забезпечує експресію рецепторів прогестерону, підвищуючи в такий спосіб чутливість до прогестерону тканинного субстрату [6].

Таблиця. Ймовірність настання вагітності при «тонкому» ендометрії [6]

Дослідження	Когорта (n)	< 8 мм	> 8 мм	Відсутність вагітності
Kasius, 2014	10 724 жінки і цикли	Відносний ризик 0,42	95% довірчий інтервал 0,27–0,67	
Audin, 20213	593 жінки	7,1%	35,5–43,9%	
Wu, 2014	2 106 жінок	13,8%	38,2–47,6%	< 6 мм
Rehman, 2015	282 жінки	5%	57,2%	
Yuan, 2016	10 787 циклів	23,0%	37,2–53,3%	< 4 мм
Ribeiro, 2018	3 350 циклів	21,8%	35,2%	
Gallos, 2018	45 279 циклів	15,6%	33,1%	

Натепер в Україні доступні різні форми естрогену, найширше у програмах ДРТ використовують пероральні та трансдермальні.

Пероральне призначення естрогену є найбільш звичним і широко поширеним методом лікування, проте має низку серйозних недоліків. Зокрема, біодоступність естрадіолу при пероральному прийманні становить лише 3%, тому для отримання очікуваного терапевтичного ефекту доводиться йти шляхом підвищення дози, що посилює ймовірність розвитку побічних ефектів. Ефект первинного проходження через печінку, спостережуваний при застосуванні естрогену *per os*, викликає активацію різних обмінних процесів і може супроводжуватися збільшенням синтезу біологічно активних речовин (факторів згортання, ангіотензиногенів, глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, а також глобуліну, що зв'язує тироксин). У цій ситуації концентрації естрадіолу у плазмі крові мають високу варіабельність, що ускладнює прогнозування клінічної відповіді [8].

Трансдермальні естрогени набувають дедалі більшої популярності завдяки їхнім безперечним перевагам – вищій біодоступності та стабільній плазмовій концентрації порівняно з пероральними формами [8].

Трансдермальним естрогенам віддають більшу перевагу з огляду на відсутність у них ефекту первинного проходження через печінку, що гарантує вищий профіль безпеки порівняно з пероральними формами (особливо щодо впливу на гомеостаз і ризику тромбоутворення, оскільки 97% перорального естрадіолу метаболізується в печінці).

Відповідно до інструкції для медичного застосування препарату, затвердженої в Україні, Естрожель® (діюча речовина: естрадіол, 1 г гелю містить 0,6 мг естрадіолу у вигляді естрадіолу гемігідрату) показаний для проведення замісної гормональної терапії при симптомах дефіциту естрогенів, що дозволяє використовувати його в лікуванні низки естрогендефіцитних станів.

Препарати естрадіолу знайшли широке застосування в репродуктивній медицині, де їх призначають із метою підтримки лютеїнової фази, замісної гормональної терапії в циклах з перенесенням кріоконсервованих/розморожених ембріонів, а також у програмах із використанням донорських ооцитів/ембріонів і сурогатного материнства.

Також однією зі сфер застосування препаратів естрадіолу є призначення естрогенового «праймінгу» з метою зниження рівня фолікулостимулювального гормону.

У випадках товщини ендометрію менш як 8 мм на 21–24-й день МЦ отримала поширення циклічна гормональна терапія двома засобами – естрогеном і прогестероном. При цьому естроген призначають не лише в першу, але й у другу фазу МЦ, перевагу віддають трансдермальним формам. Доза

естрадіолу добирається індивідуально, залежно від товщини слизової оболонки матки, і становить у середньому 1–4 мг/добу. У другу фазу МЦ додають препарати прогестерону за схемою, що збігається з терапією НЛФ (рис. 1).

Хронічний ендометрит та інші патологічні зміни ендометрію

Однією з причин виникнення «тонкого» ендометрію є хронічний ендометрит (ХЕ) [13]. У сучасному розумінні ХЕ визначається як локалізоване запалення слизової оболонки ендометрію, що характеризується набряком, збільшенням щільності стромальних клітин, дисоційованим дозріванням між епітеліальними клітинами і строною фібробластів, а також наявністю інфільтрату плазматичних клітин у стромі. Цей клініко-морфологічний синдром, що є комплексом морфофункціональних змін ендометрію запального характеру, супроводжується порушенням нормальної циклічної трансформації та рецептивності тканини [14].

З огляду на те що діагностика ХЕ становить для клініцистів певні труднощі через відсутність характерної клінічної симптоматики, усім пацієнткам із неодноразовими невдалими спробами ЕКЗ було запропоновано проводити гістероскопію з біопсією ендометрію [15]. ХЕ виявлено у 30,3% пацієнток із повторними невдачами імплантації в циклах ДРТ, а частота імплантації після циклу ЕКЗ у жінок із цим діагнозом була нижчою (11,5%) [16].

Одним із необхідних етапів лікування, що йде наступним після проведення етіотропної терапії, є відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрію – усунення вторинних ушкоджень і забезпечення регенерації.

Гормональна терапія гіпоплазії ендометрію на тлі ХЕ включає застосування естрогену і прогестерону в циклічному режимі. Трансдермальний гелі 17β-естрадіолу призначають із 3-го до 25-го дня МЦ у дозі 1–4 мг/добу; мікронізований прогестерон (препарат Утрожестан) – у дозі 200–300 мг/добу з 17-го до 26-го дня МЦ.

Хронічне запалення порожнини матки, а також травми слизової оболонки матки, що виникають при проведенні інструментального дослідження ендометрію, можуть сприяти розвитку синдрому Ашермана, який зазвичай супроводжується формуванням «тонкого» ендометрію. У результаті запальної реакції в місці травми відбувається розростання сполучної тканини, яка викликає деформацію, а іноді й облітерацію порожнини матки. При цьому нормальний ендометрій цілком або частково піддається атрофічним змінам. Синехії добре діагностуються при трансвагінальному УЗД ендометрію у II фазу МЦ у вигляді нерегулярного, переривчастого контуру ендометрію та порушення маткової перфузії [17].

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Естрожель®																											
														Утрожестан 200–400 мг													
														У 2-й фазі МЦ до лікування додають прогестерон за схемою, яка збігається з терапією недостатності лютеїнової фази													

Рисунок 1. Циклічна гормональна схема при «тонкому» ендометрії

Дослідження з вивчення дії гормонів на ендометрій

Особливий інтерес становить робота 2018 р., у якій призначення трансдермального 0,06% гелю естрадіолу в дозі 5 г/добу (що відповідає 3 мг естрадіолу) впродовж 2 місяців після гістерорезектоскопії при розтині маткових синехій ($n = 18$) статистично значуще збільшувало товщину ендометрію з $4,25 \pm 0,72$ до $7,64 \pm 1,54$ мм ($p < 0,05$). При поєднанні естрогенної підтримки (Естрожель®) із прийманням аспірину в дозі 100 мг/добу ($n = 20$) товщина ендометрію зростала з $4,18 \pm 0,91$ до $9,12 \pm 1,78$ мм ($p < 0,05$). При цьому комбінована терапія значно збільшила експресію маркерів рецептивності в тканинах ендометрію. Крім того, УЗД показало, що пульсаційний індекс та індекс резистентності маткових артерій були нижчі у групі комбінованої терапії. Отже, комбінована терапія сприяла ангіогенезу й уникненню фіброзу після трансцервікального висічення синехій ефективніше за монотерапію естрогенами. Сукупно індекси оцінювання показали, що пацієнтки, які отримували трансдермально Естрожель® у комбінації з пероральним аспірином, мали кращі прогнози відновлення ендометрію за рахунок збільшення маткового кровотоку й ангіогенезу, що сприяло поліпшенню прогнозу вагітності [18].

Застосування естрадіолу є обов'язковим при підготовці ендометрію та активації його рецептивності в циклах перенесення розморожених ембріонів.

Відкрите мультицентрове неінтервенційне дослідження, проведене 2019 р. [9], мало на меті оцінити товщину ендометрію при застосуванні препарату Естрожель® у пацієнток у програмах ДРТ в кріопротоколах із використанням власних або донорських ембріонів. У дослідженні взяли участь 207 жінок віком від 21 до 45 років. Середня товщина ендометрію на момент включення до дослідження становила $2,8 \pm 1,1$ мм. Усім пацієнткам призначали Естрожель® у стартовій дозі, визначуваній дослідником в індивідуальному порядку (рекомендований діапазон терапевтичних доз препарату – від 2,5 г гелю (1,5 мг естрадіолу) до 5 г гелю (3 мг естрадіолу)). За 17 днів товщина ендометрію 8 мм була досягнута у 98% пацієнток, при цьому середня товщина становила $9,6 \pm 1,2$ мм (мінімальна – 7,3 мм, максимальна – 14 мм). Автори дослідження дійшли висновку, що Естрожель® у формі трансдермального гелю має високу ефективність і безпеку для підготовки пацієнток до кріоперенесення розморожених ембріонів у програмах ДРТ, що дозволяє активно використовувати цей препарат у рутинній клінічній практиці. Крім того, було відмічено, що наявність помпи-дозатора забезпечує зручність і точність дозування.

Було показано, що сироваткові рівні естрадіолу в день введення хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) впливають на результати ЕКЗ і вагітності дозозалежним чином. Рівень естрадіолу сироватки < 1000 пг/мл або > 3148 пг/мл може чинити негативний вплив на клінічні результати. Отже, необхідно прагнути оптимізувати, а не максимізувати сироваткові рівні естрадіолу в пацієнток, які проходять лікування із застосуванням ЕКЗ в довгому протоколі [19]. Варіантом вибору терапії може слугувати Естрожель® – хімічно й біологічно ідентичний ендogenous людському естрадіолу. Завдяки наявності помпи-дозатора препарат

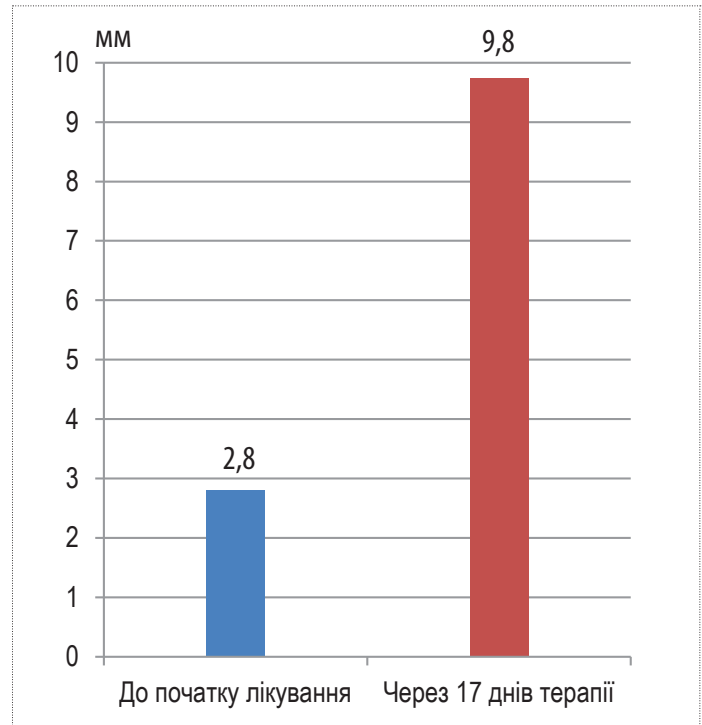


Рисунок 2. Середня товщина ендометрію в пацієнток, включених до дослідження, мм [10]

забезпечує можливість титрування та індивідуального добору дози (кожне натискання на дозувальний пристрій дає кількість гелю, еквівалентну 0,75 мг естрадіолу). Ще однією важливою особливістю препарату Естрожель®, що відрізняє його від інших наявних на ринку трансдермальних естрогенів, є відсутність обмежень за місцем і площею нанесення гелю.

Ще одне дослідження із застосуванням препарату Естрожель® спільно провели експерти з кількох країн (Бразилії, Мексики, Франції) [11]. Ретроспективне спостережне дослідження було організоване на базі приватного спеціалізованого центру з навчання і наукових досліджень у галузі репродуктивної медицини. До нього увійшли 104 пацієнтки, які проходили лікування із застосуванням інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ICSI) у протоколах з антагоністами гонадотропного релізинг-гормона (ГнРГ) та були розділені на три групи залежно від шляху введення естрогену для підготовки ендометрію (учасниці з усіх трьох груп були порівнянні):

- група I – пероральний шлях (препарат Прогінова/Progynova);
- група II – трансдермальний пластир (Естрадот/Estradott);
- група III – трансдермальний гель із помпою-дозатором (Естрожель®/Oestrogel).

Введення естрогену забезпечувалося в дозі, еквівалентній 4 мг естрадіолу на добу. Усі пацієнтки отримували вагінальний прогестерон (Утрожестан) 600 мг/добу з метою підтримки лютеїнової фази. Зразки крові було взято в день введення ХГЛ і в день тестування β -ХГЛ для вимірювання рівня естрадіолу та прогестерону. Основною кінцевою точкою була клінічна вагітність. У результаті автори не виявили значних відмінностей між групами за показниками імплантації, клінічної вагітності, багатоплідної вагіт-

ності, спонтанних викиднів, а також рівнями естрадіолу та прогестерону в день тестування β-ХГЧ. Щодо маркерів оваріального резерву – виявлено статистично значущу кореляцію між позитивним тестом із метою підтвердження клінічної вагітності та рівнями антимюллерового гормона ($r = 0,66$, $p < 0,0001$) і естрадіолу в день проведення бета-тестування ($r = 0,77$; $p < 0,0001$).

На підставі отриманих даних ефективність трансдермального гелю естрадіолу (Естрожель®) щодо частоти настання вагітності в пацієнок, які отримували лікування в програмах ЕКЗ із застосуванням антагоністів ГнРГ, є порівнянною з такою при використанні перорального естрадіолу валерату і трансдермального пластиру.

У рандомізованому клінічному дослідженні за участю 100 жінок, які проходили лікування у програмах із перенесенням заморожених/розморожених ембріонів, пацієнок було розділено на дві групи [12]:

- група I отримувала 8 мг/день естрадіолу валерату перорально;

- група II отримувала 6 мг/день трансдермального гелю Естрожель® після супресії із застосуванням агоніста ГнРГ.

В обох групах лікування було розпочате в перший день МЦ і тривало доти, поки товщина ендометрію не досягла 8 мм. Показники хімічної та клінічної вагітності статистично не розрізнялися між двома групами ($p = 0,384$). Рівень викиднів був істотно нижчий у пацієнок II групи, які отримували Естрожель®, порівняно з учасницями групи I ($p = 0,035$). Показники тривалої вагітності й живонародження також були статистично значуще вищими у групі II ($p = 0,035$). Рівень ускладнень не різнився між групами.

ВИСНОВКИ

На підставі результатів вищезазначених досліджень можна дійти висновку, що препарат естрогену Естрожель® є ефективним засобом для покращення показників тривалої вагітності й живонародження. Цей засіб може ефективно застосовуватися в лікуванні «тонкого» ендометрію і програмах ДРТ.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Оразов, М.Р., Радзинский, В.Е. и соавт. «Тонкий» эндометрий – новый взгляд на проблему. Available from: [https://dx.doi.org/10/18565/pharmateca.2018.6.15-22].
2. Kasius, A., Smit, J.G., Torrance, H.L., et al. "Endometrial thickness, and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis." *Hum Reprod Update* 20.4 (2014): 530–41. DOI: 10.1093/humupd/dmu011
3. Du, J., et al. "The effect of icariin for infertile women with thin endometrium." *Medicine* 99: 12 (2020): e19111. DOI: 10.1097/MD.00000000000019111
4. Оразов, М.Р., Радзинский, В.Е., Локшин, В.Н. Бесплодный брак: версии и контрверсии: науч. издание / Радзинский, В.Е., Оразов, М.Р., Локшин, В.Н. [и др.]; ред. В. Е. Радзинский. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 403 с.
5. Mahajan, N., Sharma, S. "The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin?" *J Hum Reprod* 9 (2016): 3–8.
6. Bosch, E., Broer, S., Griesinger, G., et al. "ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI." *Hum Reprod Open* 2020(2): hoaa009. DOI: 10.1093/hropen/hoaa009
7. *Encyclopedia of Toxicology (Second Edition), 2005.* Available from: [https://doi.org/10.1016/B0-12-369400-0/00838-3].
8. Scott, R.T. Jr, Ross, B., Anderson, C., Archer, D.F. "Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol." *Obstetrics and Gynecology* 77.5 (1991): 758–64.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Эстрожель. Instructions for the medical use of the drug Oestrogel.
10. Колода, Ю.А., Аншина, М.Б. Применение эстрадиола гемигидрата в лекарственной форме трансдермального геля у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий в криопотоколах с использованием собственных или донорских эмбрионов (результаты открытого

- многочетрового неинтервенционного исследования) // Проблемы репродукции. – 2019. – № 25 (6). – С. 51–57. Koloda, Y.A., Anshina, M.B. "Estradiol hemihydrate in a dosage form of a transdermal gel in patients in programs of assisted reproductive technologies in cryoprotocols using their own or donor embryos (results of an open multicenter non-interventional study)." *Reproduction problems* 25.6 (2019): 51–57. Available from: [https://doi.org/10.17116/repro20192506151].
11. Scheffer, J.B., Scheffer, B.B., Carvalho, R.F., et al. "A comparison of the effects of three luteal phase support protocols with estrogen on in vitro fertilization-embryo transfer outcomes in patients on a GnRH antagonist protocol." *JBRA Assist Reprod* 23.3 (2019): 239–45. DOI: 10.5935/1518-0557.20190012
12. Shahrokh Tehraninejad, E., Kabodmehri, R., Hoseini Rashidi, B., et al. "Trans dermal estrogen (Oestrogel) for endometrial preparation in freeze embryo transfer cycle: An RCT." *Int J Reprod Biomed* 16.1 (2018): 51–56.
13. Fatemi, H.M., Popovic-Todorovic, B., Ameryckx, L., et al. "In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis." *Fertil Steril* 91 (2009): 9–11.
14. Puente, E., Alonso, L., Laganà, A.S., et al. "Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges." *Int J Fertil Steril* 13.4 (2020): 250–256. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779
15. Kasius, J.C., Broekmans, F.J.M., Sie-Go, D.M.D.S., et al. "The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study." *Hum Reprod* 27 (2012): 153–8.
16. Bashiri, A., Halper, K.I., Orvieto, R. "Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions." *Reprod Biol Endocrinol* 16.121 (2018).
17. Афан, А.И., Долгушина, Н.В. Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) // Гинекология. – 2014. – № 5. – С. 78–83.
- Afyan, A.I., Dolgushina, N.V. "Thin endometrium in the clinic of assisted reproductive technologies (literature review)." *Gynecology* 5 (2014): 78–83.

18. Chi, Y., He, P., Lei, L., et al. "Transdermal estrogen gel and oral aspirin combination therapy improves fertility prognosis via the promotion of endometrial receptivity in moderate to severe intrauterine adhesion." *Mol Med Rep* 17.5 (2018): 6337–44. DOI: 10.3892/mmr.2018.8685. Epub 2018 Mar 6
19. Liu, S.M., Zhou, Y.Z., Wang, H.B., et al. "Factors Associated with Effectiveness of Treatment and Reproductive Outcomes in Patients with Thin Endometrium Undergoing Estrogen Treatment." *Chin Med J (Engl)* 128.23 (2015): 3173–77. DOI: 10.4103/0366-6999.170258 □

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ ФОРМ ЕСТРАДІОЛУ У ПРОГРАМАХ ДРТ

Огляд літератури

В.В. Котлік, к. мед. н., лікар – акушер-гінеколог, репродуктолог МЦ «Мати та дитина», м. Київ

М.І. Грицько, к. мед. н., доцент Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, лікар – акушер-гінеколог, репродуктолог МЦ «Мати та дитина», м. Львів

Мета огляду – узагальнення накопичених даних про застосування трансдермального гелю естрадіолу у формі флакона з помпою-дозатором Естрожель® у лікуванні «тонкого» ендометрію та програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

«Тонким» вважається ендометрій, товщина якого при УЗД не перевищує 7 мм у період овуляції та характеризується повною або частковою відсутністю умов для імплантації плодового яйця. Випадки з товщиною ендометрію 8 мм відносять до гіпопластичних ендометриопатій. Саме така товщина ендометрію використовується для прогнозування можливості настання вагітності в циклах ДРТ.

Естроген і прогестерон – два основні гормони, відповідальні за морфологічні зміни в структурі ендометрію впродовж менструального циклу. Естрадіол забезпечує експресію рецепторів прогестерону, підвищуючи в такий спосіб чутливість до прогестерону тканинного субстрату.

На сьогодні в Україні в програмах ДРТ найширше використовуються пероральні та трансдермальні естрогени. Трансдермальним естрогенам віддають більшу перевагу з огляду на відсутність у них ефекту первинного проходження через печінку, що гарантує вищий профіль безпеки порівняно з пероральними формами.

Проведено низку досліджень із вивчення ефективності препарату Естрожель®. Встановлено, що цей препарат має високу ефективність і безпеку для підготовки пацієнток до криоперенесення розморожених ембріонів у програмах ДРТ. Також доведено, що ефективність трансдермального гелю естрадіолу щодо частоти настання вагітності в пацієнток, які отримували лікування у програмах ДРТ із застосуванням антагоністів гонадотропного релізинг-гормона, є порівнянною з такою при використанні перорального естрадіолу валерату і трансдермального пластиру. Ще в одному дослідженні частота викиднів була істотно нижчою у пацієнток, які отримували Естрожель®, порівняно з пацієнтками групи перорального естрадіолу валерату. Показники тривалої вагітності й живонародження також були статистично значуще вищими у групі застосування трансдермального естрадіолу.

Висновки. Препарат естрогену Естрожель® є ефективним засобом для покращення показників тривалої вагітності й живонародження. Він може ефективно застосовуватися в лікуванні «тонкого» ендометрію та програмах ДРТ.

Ключові слова: гіперпластичний ендометрій, імплантація, допоміжні репродуктивні технології, Естрожель®, естрадіол.

NEW OPPORTUNITIES FOR USING TRANSDERMAL FORMS OF ESTRADIOL IN ART PROGRAMS

Literary Review

V.V. Kotlik, PhD, obstetrician-gynecologist, reproductologist, MC "Mother and Child", Kyiv

M.I. Grytsko, PhD, associate professor, Danilo Galitskiy Lviv National Medical University, obstetrician-gynecologist, reproductologist, MC "Mother and Child", Lviv

Objective of this review is to summarize the accumulated data on the use of estradiol transdermal gel in the form of a bottle with a pump-dispenser Oestrogel® in the treatment of "thin" endometrium and in assisted reproductive technologies (ART) programs.

"Thin" is the endometrium with thickness on ultrasound not exceeds 7 mm during ovulation and is characterized by complete or partial absence of conditions for ovum implantation. Endometrial thickness of 8 mm is referred to as hypoplastic endometriopathy. This endometrium thickness is used to predict the possibility of pregnancy in ART cycles.

Estrogen and progesterone are the two main hormones responsible for morphological changes in the endometrial structure during the menstrual cycle. Estradiol promotes the expression of progesterone receptors, thus increasing the tissue sensitivity to progesterone.

Today in Ukraine, oral and transdermal estrogens are widely used in ART programs. Transdermal estrogens are preferred due to their lack of a primary hepatic transit effect, which provides a higher safety profile compared to oral forms.

A number of researches have been study the effectiveness of the Oestrogel®. It has been established that this drug is highly effective and safe for preparing patients for cryo-transfer of thawed embryos in ART programs. It has also been proven that the efficacy of estradiol transdermal gel in terms of pregnancy rate in patients treated in ART programs with gonadotropin releasing hormone antagonists is comparable to that of oral estradiol valerate and a transdermal patch. In another study, the frequency of miscarriages was significantly lower in patients treated with Oestrogel® compared with patients in the oral estradiol valerate group. Long-term pregnancy and live birth rates were also statistically significantly higher in the transdermal estradiol group.

Conclusion. The estrogen drug Oestrogel® is an effective in improving the indicators of prolonged pregnancy and live birth. It can be effectively used for the treating "thin" endometrium and ART programs.

Keywords: hyperplastic endometrium, implantation, assisted reproductive technologies, Oestrogel®, estradiol.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ФОРМ ЭСТРАДИОЛА В ПРОГРАММАХ ВРТ

Обзор литературы

В.В. Котлик, к. мед. н., врач – акушер-гинеколог, репродуктолог МЦ «Мать и ребенок», г. Киев

М.И. Грицько, к. мед. н., доцент Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, врач – акушер-гинеколог, репродуктолог МЦ «Мать и ребенок», г. Львов

Целью обзора является обобщение накопленных данных о применении трансдермального геля эстрадиола в форме флакона с помпой-дозатором Эстрожель® в лечении «тонкого» эндометрия и программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

«Тонким» считается эндометрий, толщина которого при УЗИ не превышает 7 мм в период овуляции и характеризуется полным или частичным отсутствием условий для имплантации плодного яйца. Случаи с толщиной эндометрия 8 мм относят к гипопластическим эндометриопатиям. Именно такая толщина эндометрия используется для прогнозирования возможности наступления беременности в циклах ВРТ.

Эстроген и прогестерон – два основных гормона, ответственных за морфологические изменения в структуре эндометрия в течение менструального цикла. Эстрадиол обеспечивает экспрессию рецепторов прогестерона, повышая таким образом чувствительность тканевого субстрата к прогестерону.

Сегодня в Украине в программах ВРТ широко используются пероральные и трансдермальные эстрогены. Трансдермальным эстрогенам отдают большее предпочтение в связи с отсутствием у них эффекта первичного прохождения через печень, что обеспечивает более высокий профиль безопасности по сравнению с пероральными формами.

Проведен ряд исследований по изучению эффективности препарата Эстрожель®. Установлено, что данный препарат имеет высокую эффективность и безопасность для подготовки пациенток к криопереносу размороженных эмбрионов в программах ВРТ. Также доказано, что эффективность трансдермального геля эстрадиола по частоте наступления беременности у пациенток, получавших лечение в программах ВРТ с применением антагонистов гонадотропного релізинг-гормона, сопоставима с таковой при использовании перорального эстрадиола валерата и трансдермального пластира. Еще в одном исследовании частота выкидышей была существенно ниже у пациенток, получавших Эстрожель®, по сравнению с пациентками группы перорального эстрадиола валерата. Показатели длительной беременности и живорождения также были статистически значимо выше в группе применения трансдермального эстрадиола.

Выводы. Препарат эстрогена Эстрожель® является эффективным средством для улучшения показателей длительной беременности и живорождения. Он может эффективно применяться в лечении «тонкого» эндометрия и программах ВРТ.

Ключевые слова: гиперпластический эндометрий, имплантация, вспомогательные репродуктивные технологии, Эстрожель®, эстрадиол.