



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

117997, г. Москва,
Ул. Академика Опарина, д. 4

Тел.: (495) 438-7287
Тел/факс: (495) 438-9429

.. 28. сентября 2018 г. № 487-29

Информационное письмо по результатам совещания рабочей группы специалистов репродуктивной медицины в рамках Форума «Мать и дитя» – 2018

«Новые возможности применения трансдермальных эстрогенов в репродуктивной медицине и программах ВРТ»

В настоящее время препараты эстрогенового ряда широко используются в практике врачей, работающих в области репродуктивной медицины и ВРТ. Основным показанием для назначения эстрогенсодержащих препаратов являются клинические проявления эстрогендефицита в виде «тонкого» эндометрия у женщин, готовящихся к ЭКО или в процессе проведения программы.

В области ВРТ эстрогены применяют для подготовки эндометрия к переносу эмбрионов и в посттрансферном периоде в качестве гормональной поддержки (в сочетании с прогестинами), а также в прегравидарной подготовке с целью восстановления структуры и рецептивности эндометрия.

Наиболее распространенные области применения эстрогенов в ВРТ:

- программы с использованием криоконсервированных эмбрионов;
- программы суррогатного материнства;
- программы с использованием ооцитов/эмбрионов донора у женщин с резко выраженным снижением функции яичников
- протоколы стимуляции суперовуляции у пациенток с гипоплазией эндометрия.

В Российской Федерации в практике ВРТ используются препараты 17β-эстрадиола в пероральной и трансдермальной формах.

Трансдермальная форма, позволяя создать целевую концентрацию 17β-эстрадиола в крови, обеспечивает:

- отсутствие первичного прохождения через печень
- близкое к физиологическому соотношение эстронов и эстрадиола
- стабильные концентрации эстрадиола без пиковых колебаний в плазме крови
- более благоприятный в сравнении с пероральными формами профиль безопасности

В настоящее время произошли некоторые изменения в перечне препаратов эстрогенов, разрешенных к применению в РФ:

1. Препарат Эстрофем (Ново Нордиск А/С, Дания) – исключен из Государственного реестра лекарственных средств в связи с окончанием срока регистрационного удостоверения
2. Препараты эстрогенов, разрешенных к применению в РФ: Дивигель (рег № П № 015526/01), Прогинова (рег № П № 013529/01), Эстрожель (рег № П № 013773/01)

3. Препарат Эстрожель (Безен Мэньюфкчуриг Белджиум СА, Бельгия) – теперь может быть использован в новой форме выпуска – флакон с помпой-дозатором.

Рабочая группа специалистов по репродуктивной медицине в составе: Назаренко Т. А., Абубакиров А. Н., Баранов И. И., Гзгзян А. М., Корнеева И. Е., Коган И. Ю., Калинина Е. А., Какучая Н. П., Смольникова В. Ю., Серебренникова К. Г. обсудила международный и российский опыт применения трансдермального геля с концентрацией 17 β -эстрадиола 0,06% (Эстрожель) и возможности его использования и дозирования в связи с выходом новой формы выпуска – флакон с помпой-дозатором.

Клиническая эффективность препарата Эстрожель в крио-протоколе (трансдермальный гель с концентрацией 17 β -эстрадиола 0,06%) изучалась в рандомизированном контролируемом исследовании Sun et al. (2014) [20]. Исследование сравнивало результативность циклов переноса криоконсервированных эмбрионов при подготовке эндометрия эстрадиола валератом (с пошаговым увеличением дозы 3-6-8-10-12-15 мг/день перорально; n=124) и 17 β -эстрадиолом в форме трансдермального геля (0,06%, 1,5-3-4,5-6 мг/день; n=120).

Толщина эндометрия (в день начала поддержки прогестероном) в группе, получавшей трансдермальный и пероральный эстрадиол, статистически значимо не различалась (10,52 \pm 1,86 мм и 10,76 \pm 1,99, соответственно). Уровень эстрадиола в крови у пациенток, получавших трансдермальный эстрадиол был статистически значимо выше, чем в группе с пероральным эстрадиолом (2362 \pm 118,7 и 1920,1 \pm 78,5 пмоль/л, соответственно; p=0,04), а концентрация эстрогена, напротив, ниже, (556,8 \pm 44,6 и 1850,9 \pm 59,4 пмоль/л, соответственно; p=0,03). Частота клинической беременности в исследуемой группе была выше, чем в контрольной группе (45,0% и 41,1%, соответственно), а частота самопроизвольных выкидышей – ниже (1,67% и 4,84%, соответственно), однако данные различия не достигали статистической значимости. Трансдермальный эстрадиол продемонстрировал лучшие показатели переносимости в сравнении с пероральным.

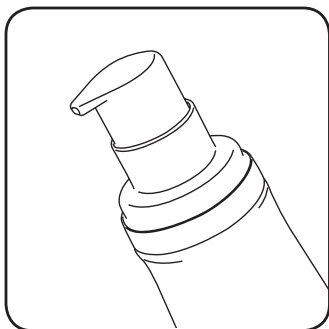
Ретроспективное исследование, опубликованное Song et al. в 2015 году [22], сравнивало эффективность и переносимость циклов переноса криоконсервированных эмбрионов при подготовке эндометрия эстрадиола валератом перорально в дозе 4–6 мг/день (n=68) и гелем 17 β -эстрадиола (0,06%) трансдермально в дозе 4,5 мг \times 2 раза в день (n=70). Подготовку эндометрия проводили до достижения эндометрием толщины >9 мм. Данный ретроспективный анализ подтвердил результаты рандомизированного исследования Sun et al. 2014 года [20]: толщина эндометрия в день начала приема прогестерона по группам статистически не различалась (10,42 \pm 1,16 и 10,79 \pm 1,29 мм в группе с пероральным и трансдермальным эстрадиолом, соответственно, p>0,05). Уровень эстрадиола в день начала приема прогестерона на фоне применения эстрадиола валерата был значительно ниже, чем при использовании геля (741,34 \pm 585,36 и 1750,22 \pm 1390,56 пмоль/л, соответственно; p<0,05), а длительность лечения – выше (12,60 \pm 3,02 и 11,13 \pm 0,57 дней, соответственно; p<0,05). Частота клинической беременности при использовании трансдермального геля в данной работе статистически значимо превосходила таковую при использовании перорального эстрадиола (46,8% и 69,1%, p<0,05).

Возможность применения трансдермальных эстрогенов для стимуляции пролиферации эндометрия у пациенток с «тонким» эндометрием подтверждена в исследовании Chi et al. (2018) [27]: назначение трансдермального геля с 17 β -эстрадиолом (0,06%) в дозе 5 г/день (соответствует дозе эстрадиола 3 мг/день) и в течение 2 месяцев после гистерорезектоскопии по поводу внутриматочных синехий (n=18) статистически значимо увеличивало толщину эндометрия с 4,25 \pm 0,72 мм до 7,64 \pm 1,54 мм (p<0,05). При сочетании эстрогенной поддержки с приемом аспирина в дозе 100 мг/день (n=20) толщина эндометрия возрастала с 4,18 \pm 0,91 мм до 9,12 \pm 1,78 мм (p<0,05). Исследование оценивало естественную фертильность и не включало пациенток в программы ВРТ – результативность у данного контингента больных продолжает оставаться предметом изучения.

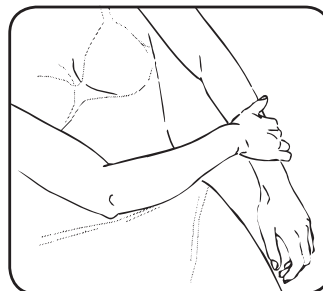
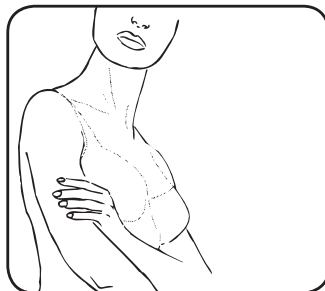
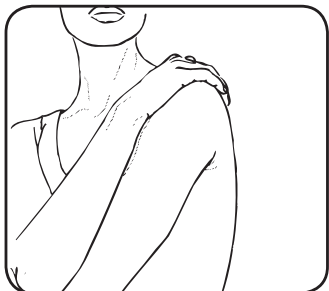
Для российской практики также важен факт, что среди зарегистрированных в РФ препаратов эстрогенов Эстрожель обладает максимальной разрешенной суточной дозой – 3 мг эстрадиола.

Подробные сведения по фармакологическим аспектам и доказательной базе трансдермального геля 17 β -эстрадиола (0,06%) (Эстрожель) представлены в обзоре литературы, «Акушерство и гинекология», №9, 2018 (Приложение 1).

Информация по использованию и дозированию Эстрожеля во флаконе с помпой-дозатором:



- 1 нажатие на помпу-дозатор = 0,75 мг эстрадиола
- 2 нажатия на помпу-дозатор = 1,5 мг эстрадиола
- 3 нажатия на помпу-дозатор = 2,25 мг эстрадиола
- 4 нажатия на помпу-дозатор = 3,0 мг эстрадиола



- Гель наносят тонким слоем на кожу живота, поясничной области, плеч или предплечий 1 раз в день
- Площадь нанесения должна быть не менее площади 2 ладоней
- Гель полностью всасывается в течение 2–3 минут
- Нет необходимости массировать или втирать Эстрогель®
- Не наносить на область молочных желез

1. Назаренко Т. А.	
2. Абубакиров А. Н.	
3. Баранов И. И.	
4. Гзгзян А. М.	
5. Корнеева И. Е.	
6. Коган И. Ю.	
7. Калинина Е. А.	
8. Какучая Н. П.	
9. Смольникова В. Ю.	
10. Серебrenникова К. Г.	