НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ
им. Д.О.Отта

СПбГПМУ

Поддержка лютеиновой фазы в протоколах ВРТ: стоимость лекарственных препаратов как лимитирующий фактор комплаентности.

Тапильская Н.И.
НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

Maternal, perinatal and long-term outcomes after assisted reproductive techniques (ART): implications for clinical practice

Vikram Sinai Talaulikar *, Sabaratnam Arulkumaran

Department of Obstetrics and Gynaecology, St. George's Hospital and University of London, Cranmer Terrace, Tooting, London SW17 0RE, United Kingdom

ELSEVIER

Перинатальные исходы после ВРТ

Systematic reviews and large population based studies comparing reproductive outcomes between ART and natural conceptions.

Study	Study population/s and sample size	Findings
Jackson et al. [14]	Meta-analysis involving studies which compared singleton pregnancies following IVF with spontaneous conceptions. Fifteen studies comprising 12,283 IVF and 1.9 million spontaneously conceived singletons.	Significantly higher odds of each of the perinatal outcomes in ART group: perinatal mortality (OR 2.2, 95% CI 1.6–3.0), preterm delivery (OR 2.0, 95% CI 1.7–2.2), low birth weight (OR 1.8, 95% CI 1.4–2.2), very low birth weight (OR 2.7, 95% CI 2.3–3.1) and small for gestational age (OR 1.6, 95% CI 1.3–2.0).
Helmerhorst et al. [15]	Systematic review on perinatal outcomes in singleton and twin pregnancies comparing natural and assisted conceptions including IVF and IUI (studies between 1985–2002). Twenty-five studies were included of which 17 had matched and 8 had non-matched controls.	For singletons, studies with matched controls indicated a relative risk (RR) of 3.27 (95% CI 2.03–5.28) for very preterm and 2.04 (1.80–2.32) for preterm birth in pregnancies after ART. Relative risks were 3.00 (2.07–4.36) for very low birth weight, 1.70 (1.50–1.92) for low birth weight, 1.40 (1.15–1.71) for small for gestational age, 1.54 (1.44–1.66) for caesarean section, 1.27 (1.16–1.40) for admission to a neonatal intensive care unit and 1.68 (1.11–2.55) for perinatal mortality. In matched studies of twin gestations, relative risks were 0.95 (0.78–1.15) for very preterm birth, 1.07 (1.02–1.13) for preterm birth, 0.89 (0.74–1.07) for very low birth weight, 1.03 (0.99–1.08) for low birth weight, 1.27 (0.97–1.65) for small for gestational age, 1.21 (1.11–1.32) for caesarean section, 1.05 (1.01–1.09) for admission to a neonatal intensive care unit and 0.58 (0.44–0.77) for perinatal mortality.
Schieve et al. [16]	Perinatal outcomes among singleton infants conceived with ART in the US. 62551 infants born after ART treatments performed in 1996–2000.	ART infants had elevated risks for all outcomes in comparison with the general population of US singletons: low birth weight standardised risk ratio 1.62 (95% CI 1.49–1.75), very low birth weight 1.79 (1.45–2.12), preterm delivery 1.41 (1.32–1.51), preterm low birth weight 1.74 (1.57–1.90) and term low birth weight 1.39 (1.19–1.59).
McDonald et al. [17]	Systematic review including case-control and cohort studies that compared singleton pregnancies conceived by IVF or ICSI with spontaneously conceived singletons.	Singleton pregnancies resulting from IVF had increased rates of poor obstetric outcome, compared with spontaneously conceived singletons with increases in perinatal mortality (OR 2.40, 95% CI 1.59–3.63), preterm birth at <33 weeks (OR 2.99, 95% CI 1.54–5.80), preterm birth at <37 weeks gestation (OR 1.93, 95% CI 1.36–2.74), very low birth weight (<1500 g) (OR 3.78, 95% CI 4.29–5.75), small for gestational age (OR 1.59, 95% CI 1.20–2.11) and congenital malformations (OR 1.41, CI 1.06–1.88).
Boulet et al. [18]	Perinatal outcomes of twin births conceived using ART (in Massachusetts live birth-infant death records from 1997 to 2000). 1446 ART and 2729 non-ART twin deliveries.	ART twin deliveries were less likely than non-ART to be very preterm (adjusted OR 0.75, 95% CI 0.58–0.97), include a very low birth weight (<1500 g) infant (0.75, 95% CI 0.58–0.95) or infant death (0.55, 95% CI 0.35–0.88).
McDonald et al. [19]	Systematic review of seventeen studies with 31,032 singletons conceived through IVF (±ICSI) and 81,119 spontaneously conceived singletons.	IVF singletons had increased risks of preterm birth (RR 1.84, 95% CI 1.54–2.21) and low birth weight <2500 g (RR 1.60, 95% CI 1.29–1.98). Singletons conceived through IVF or IVF/ICSI also were at increased risk for late preterm birth, moderate preterm birth <32–33 weeks, very low birth weight and intrauterine growth restriction.
McDonald et al. [20]	Systematic review of twelve studies with a total of 4385 twins conceived after IVF or IVF/ICSI and 11,793 spontaneously conceived twins.	IVF twins had increased risks of both preterm birth (RR 1.23, 95% CI 1.09–1.41) and low birth weight <2500 g (RR 1.14, 95% CI 1.06–1.22). They were at increased risk for preterm birth <32–33 weeks, although the risks of late preterm birth, very low birth weight, extremely low birth weight and intrauterine growth restriction were not statistically significantly increased compared to spontaneously conceived twins.

- **По данным систематического обзора риск преждевременных родов при беременности после ВРТ риск преждевременных родов при одноплодной беременности повышен от 1.41 до 2.99 раз в сравнении с общепопуляционным**
- **Достоверных различий в риске преждевременных родов при двухплодной беременности (ВРТ vs спонтанные двойни) не получено**

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 170 (2013) 13–19

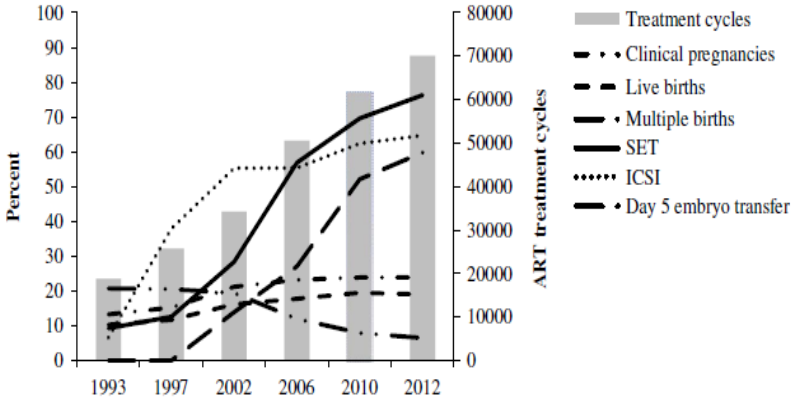
Assisted reproductive technologies: a hierarchy of risks for conception, pregnancy outcomes and treatment decisions

M. J. Davies[1]*, A. R. Rumbold[1] and V. M. Moore[1,2]

[1]*Lifecourse and Intergenerational Health, The Robinson Institute, University of Adelaide, Adelaide, Australia*
[2]*Discipline of Public Health, University of Adelaide, Adelaide, Australia*

Перинатальные исходы после ВРТ

The use of assisted reproductive technologies (ART) for the treatment of infertility has grown exponentially over the last 20 years, and now accounts for 4% of all births in Australia, and over 1 m births annually around the globe. There is consistent reporting of increased risk of adverse perinatal outcomes and birth defects following infertility treatment. However, change in practice has been stymied by critical knowledge gaps with regards to (a) the relative contribution of patient and treatment factors to adverse outcomes, (b) the independent contribution of specific contemporary treatments and treatment combinations to outcomes, (c) the impact of innovations in laboratory and clinical practice on treatment success and observed risk and (d) changes over time in patient characteristics. Here we summarize key findings from the South Australian Birth Cohort, which is a whole-of-population cohort of over 300,000 births from 1986 to 2002. Relative to spontaneous conceptions, singletons from assisted conception were more likely to be stillborn [odds ratio (OR) = 1.82; 95% confidence interval (CI) 1.34–2.48], while survivors as a group were comprehensively disadvantaged at birth, including lower birth weight (OR = 2109 g; 95% CI 2129–289), very low birth weight (OR = 2.74; 95% CI 2.19–3.43), very preterm birth (OR = 2.30; 95% CI 1.82–2.90) and neonatal death (OR = 2.04; 95% CI 1.27–3.26). Major birth defects, including cardiac, urogenital and musculoskeletal defects are doubled after fresh ICSI cycles, which is a particular concern as ICSI now accounts for 70% of all treatment cycles globally. Future study is needed to provide contemporary, precise evidence to inform patient and clinic decision making, and generate knowledge for future innovation in ART laboratory methods and clinical practice, thereby optimizing treatment and health outcomes while reducing adverse events.



По данным регистра Австралии и Новой Зеландии (с 1986 по 2002 гг.) при использовании ВРТ

- **риск мертворождения составляет 1,82 (95%1,34-2,48),**
- **риск преждевременных родов составляет 2,30 (95% ДИ 1,82-2,90),**
- **риск рождения новорожденных с очень низкой массой тела составляет 2,74 (95% ДИ 2,19-3,43),**
- **риск ранней неонатальной смерти 2,04 (95% ДИ 1,27-3,26).**

Journal of Developmental Origins of Health and Disease (2017), 8(4), 443–447.

Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group

Ulla-Britt Wennerholm[1,†*], Anna-Karina Aaris Henningsen[2,†], Liv Bente Romundstad[3,4], Christina Bergh[1], Anja Pinborg[2], Rolv Skjaerven[5,6], Julie Forman[7], Mika Gissler[8,9], Karl Gösta Nygren[10], and Aila Tiitinen[11]

Перинатальные исходы после ВРТ: перенос эмбрионов в криопротоколе

Table II Children born after FET versus a fresh embryo (IVF, ICSI or IVF/ICSI).

	Singletons born after FET (n = 6647)	Singletons born after fresh IVF, ICSI, IVF/ICSI (n = 42 242)	OR	[95%CI]	P-value
LBW (<2500 g)[b]	311 (4.71%)	2671 (6.38%)	0.73	[0.64–0.82]	<0.0001
VLBW (<1500 g)[b]	73 (1.11%)	610 (1.46%)	0.76	[0.59–0.97]	0.03
PTB (<37 weeks)[c]	521 (7.90%)	4091 (9.77%)	0.79	[0.72–0.87]	<0.0001
VPTB (<32 weeks)[c]	136 (2.06%)	1225 (2.93%)	0.70	[0.58–0.84]	<0.0001
Post-term birth (≥42 weeks)[c]	534 (8.09%)	2751 (6.57%)	1.25	[1.14–1.38]	<0.0001
SGA (< −2SD)[d]	229 (3.48%)	2246 (5.38)	0.63	[0.55–0.73]	<0.0001
LGA (>2 SD)[d]	325 (4.94%)	1288 (3.09%)	1.63	[1.44–1.85]	<0.0001
Very large for gestational age (>3 SD)[d]	60 (0.91%)	275 (0.66%)	1.39	[1.05–1.84]	0.02
Birthweight ≥4500 g[b]	336 (5.09%)	1293 (3.09%)	1.68	[1.49–1.90]	<0.0001
Birthweight ≥5500 g[b]	2 (0.03%)	18 (0.04%)	0.70	[0.16–3.04]	0.64
Stillbirth (≥22 weeks)[e]	31 (0.47%)	211 (0.50%)	0.93	[0.64–1.36]	0.71
Stillbirth (≥28 weeks)[f]	24 (0.36%)	145 (0.34%)	1.05	[0.68–1.62]	0.83
Perinatal mortality (≥22 weeks)[g]	54 (0.81%)	338 (0.80%)	1.02	[0.76–1.35]	0.92
Perinatal mortality (≥28 weeks)[h]	47 (0.71%)	272 (0.64%)	1.10	[0.81–1.50]	0.55
Neonatal mortality[i]	24 (0.36%)	153 (0.36%)	1.00	[0.65–1.53]	0.99
Infant mortality[j]	35 (0.53%)	201 (0.48%)	1.11	[0.77–1.59]	0.58

Беременность, наступившие в криопротоколе, ассоциирована со снижением:

- **риска преждевременных родов до 37 недель беременности (ОР=0,73; 95% ДИ 0,72-0,87);**
- **риска преждевременных родов до 32 недель беременности (ОР=0,70; 95% ДИ 0,58-0,84);**
- **риска рождения новорожденного с низкой массой тела (ОР=0,73; 95% ДИ 0,64-0,82);**
- **риска рождения новорожденного с очень низкой массой тела (ОР=0,76; 95% ДИ 0,59-0,97)**

Human Reproduction, Vol.28, No.9 pp. 2545–2553, 2013

Cost and Cost Effectiveness of Vaginal Progesterone in Reducing Preterm Birth: An Economic Analysis of the PREGNANT Trial

Laura T. Pizzi · Neil S. Seligman · Jason K. Baxter · Eric Jutkowitz · Vincenzo Berghella

Затраты на выхаживание глубоко недошенных детей: ЭФФЕКТ ТОРНАДО

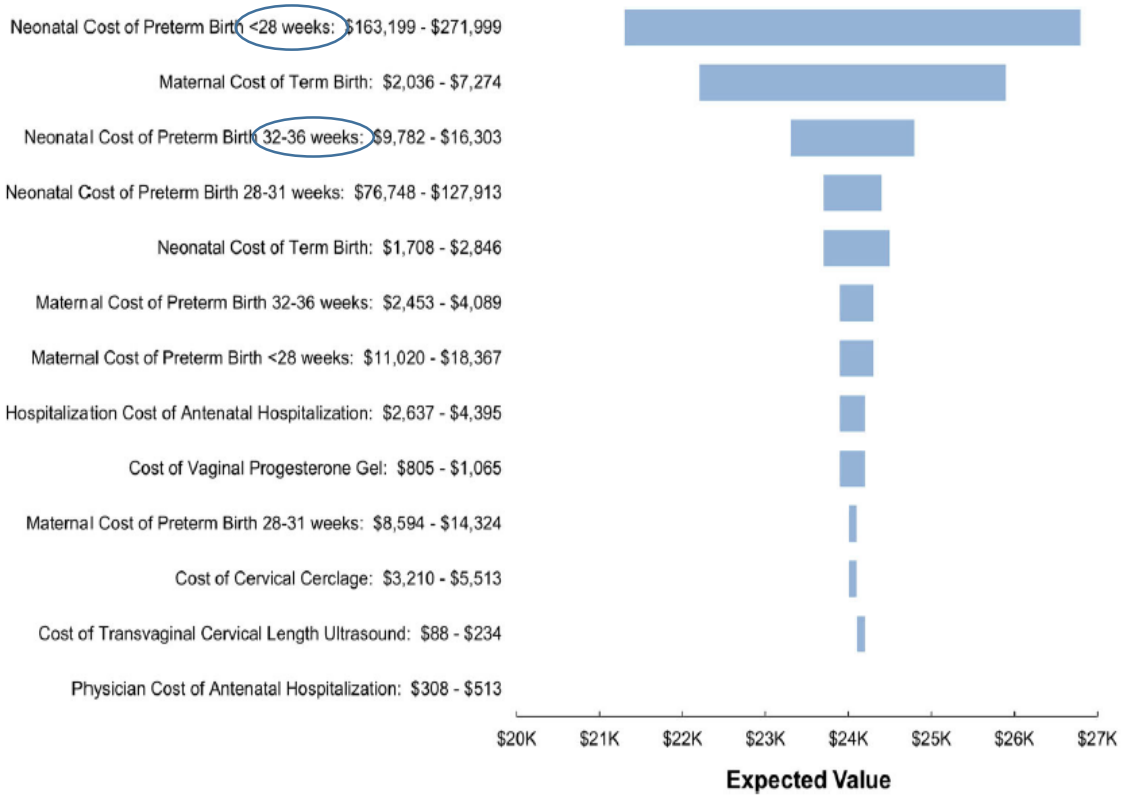


Диаграмма увеличения прямых затрат на здравоохранение в связи уменьшением гестационного срока при родоразрешении

PharmacoEconomics (2014) 32:467–478

Распространенность исходного дефицита ЛФ

JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

PREVIOUS ARTICLE NEXT ARTICLE

Luteal Phase Deficiency in Regularly Menstruating Women: Prevalence and Overlap in Identification Based on Clinical and Biochemical Diagnostic Criteria

Abstract

CONTEXT: Although adequate luteal hormone production is essential for establishing pregnancy, luteal phase deficiency (LPD) is poorly characterized among eumenorrheic women.

OBJECTIVE: We assessed the prevalence and overlap of two established LPD diagnostic criteria: short luteal phase duration less than10 days (clinical LPD) and suboptimal luteal progesterone of 5 ng/mL or less (biochemical LPD) and their relationship with reproductive hormone concentrations.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: We conducted a prospective study in western New York (2005-2007) following 259 women, aged 18-44 years, for up to two menstrual cycles.

RESULTS: Among ovulatory cycles with recorded cycle lengths (n = 463), there were 41 cycles (8.9%) with clinical LPD, 39 cycles (8.4%) with biochemical LPD, and 20 cycles (4.3%) meeting both criteria. Recurrent clinical and biochemical LPD was observed in eight (3.4%) and five (2.1%) women, respectively. Clinical and biochemical LPD were each associated with lower follicular estradiol (both P ≤ .001) and luteal estradiol (P = .03 and P = .02, respectively) after adjusting for age, race, and percentage body fat. Clinical, but not biochemical, LPD was associated with lower LH and FSH across all phases of the cycle (P ≤ .001).

CONCLUSIONS: Clinical and biochemical LPD were evident among regularly menstruating women. Estradiol was lower in LPD cycles under either criterion, but LH and FSH were lower only in association with shortened luteal phase (ie, clinical LPD), indicating that clinical and biochemical LPD may reflect different underlying mechanisms. Identifying ovulation in combination with a well-timed luteal progesterone measurement may serve as a cost-effective and specific tool for LPD assessment by clinicians and researchers.

В проспективном исследовании у условно здоровых женщин (n=259) в возрасте 18-44 лет с регулярными менструальными циклами (n=463) установлено, что в 16-18% имеются клинические и/или биохимические признаки НЛФ. Проявления НЛФ коррелировало со снижением эстрадиола во все фазы цикла (p ≤ 0,001). Клинические признаки НЛФ коррелировали с более низкими уровнями ЛГ и ФСГ во всех фазах цикла (p ≤ 0,001).

Дилемма диагностики НЛФ

The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

ARE THERE DIAGNOSTIC CRITERIA FOR INADEQUATE LUTEAL FUNCTION?

Diagnostic tests are influenced by and based upon the following physiologic observations:

1. Normal luteal phase length is relatively fixed at 12–14 days.
2. Progesterone levels peak in non-pregnancy cycles 6 to 8 days after ovulation.
3. Progesterone is secreted in pulses.
4. The endometrial response is a reflection of the follicular phase estrogen and the luteal phase estrogen and progesterone.
5. Once implantation occurs, progesterone secretion by the corpus luteum is dependent upon rising hCG levels.
6. Failure of hCG levels to increase directly causes corpus luteum failure and a decline in progesterone levels (49).

Имеются ли диагностические критерии для определения НЛФ?

1. Средняя продолжительность лютеиновой фазы составляет на 12-14 дней;

2. Пиковые уровни прогестерона в случае ненаступившей беременности достигаются к 6-8 дню после овуляции;

3. Секреция прогестерона характеризуется пульсовыми волнами;

4. Ответ эндометрия в лютеиновой фазе достигается при совместной стимуляции эстрогеном и прогестероном;

5. После имплантации секреция прогестерона желтым телом зависит от повышения уровня ХГЧ;

6. Снижение ХГЧ напрямую приводит к снижению секреции прогестерона желтым телом

Fertility and Sterility® Vol. 98, No. 5, November 2012 0015-0282
Copyright ©2012 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

Дилемма диагностики НЛФ

The Dilemma of Diagnosing Luteal Phase Deficiency

The normal luteal phase length from ovulation to menses ranges from 11 to 17 days with most luteal phases lasting 12 to 14 days. One proposed diagnostic criteria for LPD is a shortened luteal phase of less than 9 days.[29] However, a short luteal phase can occur in up to 5% of healthy fertile women with no significant increase in short luteal phase seen in the infertile population.[13,30]

Нормальная лютеиновая фаза длится от 11 до 17 дней, однако лютеиновая фаза продолжительностью короче 9 дней встречается у 5% здоровых женщин.

Serum progesterone levels can fluctuate 8-fold in a 90-minute period during the midluteal phase and range from 2.3 to 40.1 pg/mL during a 24-hour period in the same healthy subject. It is suggested that the sensitivity and specificity of the test can be improved by evaluating pooled samples from three separate blood draws in the midluteal phase. Other investigators have suggested a 24-hour or 48-hour urinary pregnanediolglucuronide level to minimize progesterone fluctuations. Remarkably, despite the clearly established barriers to its use, isolated serum progesterone concentrationsare still used in the published literature to define biochemical LPD.

- **В середине лютеиновой фазы динамика изменения уровня прогестерона в сыворотке крови характеризуется 8-кратными колебания в течение 90 минут.**
- **В связи с этим целесообразно 3-х кратное измерение уровня прогестерона в средине лютеиновой фазы или как альтернатива определение прегнандиола глукороната в суточной моче.**

Obstet Gynecol Clin N Am 42 (2015) 135–151

Дилемма диагностики НЛФ

The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

SUMMARY

- Abnormal luteal function may occur as the result of a medical condition (e.g., elevated prolactin, abnormal thyroid function), and infertile women should be investigated for these disorders with appropriate treatment of identified conditions.
- No diagnostic test for luteal phase insufficiency has been proven reliable in a clinical setting. The roles of BBT, luteal progesterone levels, endometrial biopsy, and other diagnostic studies have not been established, and performance of these tests cannot be recommended.
- Luteal support after ART procedures with progesterone or hCG improves pregnancy outcomes, but hCG increases the risk of OHSS.

❖НЛФ является многофакторным синдромом;

❖В настоящее время отсутствуют надежные и достоверные диагностические тесты для определения недостаточности лютеиновой фазы

❖Лютеиновая поддержка после процедуры ВРТ с прогестероном или ХГЧ улучшает исходы беременности, но ХГЧ увеличивает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников

Fertility and Sterility® Vol. 98, No. 5, November 2012 0015-0282
Copyright ©2012 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

Базисные дефиниции

- **Стимулированный цикл ВРТ ассоциирован с дефектной лютеиновой фазой практически у всех пациенток**

Ubaldi F. et al. 1997, Mackon N.S. et al. 2000, Kolibianakis E.M. et al. 2000

- **Поддержка лютеиновой фазы** используется для поддержки успешной имплантации.

Maskon N.S., Fauser B.C. et al. 2000

- **Поддержка лютеиновой фазы в программах ЭКО – необходимое условие наступления беременности, учитывая формирование определенной неполноценности лютеиновой фазы.**

Edwards R.G., Steptoe P.C., Br J Obstet Gynaecol, *1980*; 87:737 - 56

- **Произведена оценка различных препаратов, типов** и длительности лечения для поддержки ЛФ.

Kolibianakis E.M., Devroey P., et al., 2002

- **Нет консенсуса по оптимальной схеме** применения данных препаратов.

Fatemi H.M. et al. 2007, Aboulghar M. 2009, Hubayter Z.R., Muasher S.J. 2008

Особенности лютеиновой фазы в программах ВРТ

- «Неадекватный» рост эндометрия
- Появление секреторных изменений в начале лютеиновой фазы
- Преждевременная экспрессия рецепторов прогестерона
- Сдвиг окна имплантации
- Задержка развития эндометрия в середине лютеиновой фазы

Особенность стимулированного цикла – недостаточность лютеиновой фазы

- Преждевременный лютеолиз, укорочение второй фазы цикла;
- Недостаточная секреторная трансформация эндометрия.

Роль прогестерона в лютеиновую фазу

- **Прогестерон индуцирует секреторную** трансформацию эндометрия в лютеиновую фазу;
- После адекватного воздействия эстрогенов прогестерон улучшает рецептивность эндометрия;
- **Рецептивность эндометрия** - это самоограниченный промежуток времени в лютеиновой фазе менструального цикла, в ходе которого эпителий эндометрия обладает особым функциональным и транзиторным статусом, зависимым от стероидных гормонов яичника, что позволяет бластоцисте прикрепиться к эндометрию.

Devroey P., Palermo G., Bourgain C. 1989, Aboulghar M., et al., 2009

Роль прогестерона в лютеиновую фазу

- Прогестерон обеспечивает **локальную вазодилятацию и расслабление гладкой мускулатуры миометрия** путем индукции эндогенной синтетазы в децидуальной оболочке.

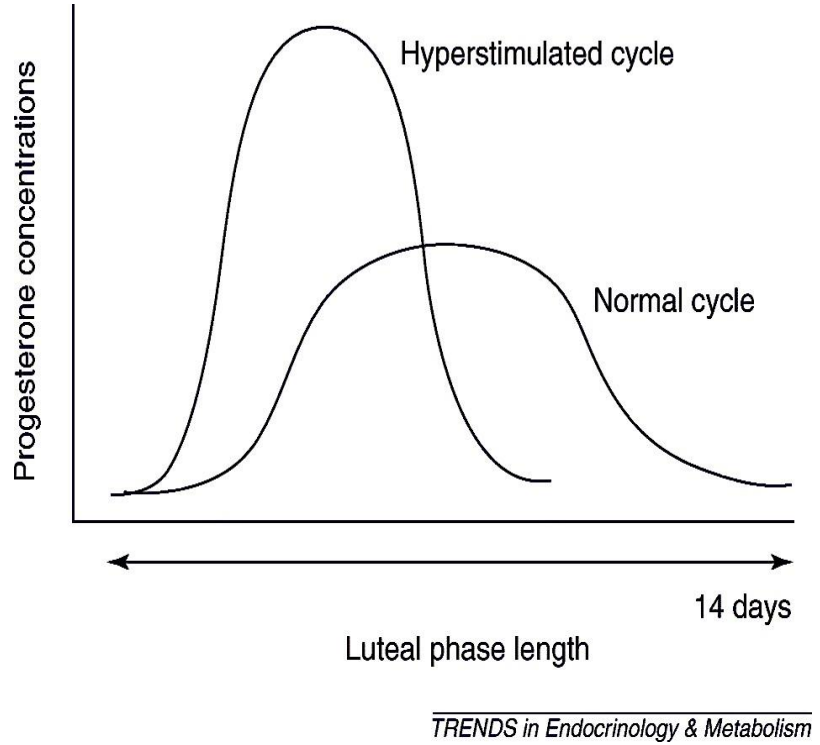
Balletti C, de Ziegler D. 2005

- **Неадекватные сокращения матки** может приводить к наступлению эктопических беременностей, невынашиванию беременности, ретроградных кровотечений, дисменореи, эндометриозу.

Posaci C, Smitz J. Camus M., 2000

Причины недостаточности лютеиновой фазы во время стимуляции суперовуляции

- **Исходный дефицит ЛФ**;
- Супрафизиологические уровни гормонов (аналоги ГнРГ) **подавляют адекватную секрецию ЛГ**. Низкие уровни ЛГ вызывают укорочение ЛФ цикла и могут нарушать имплантацию;
- Индукция множественного роста фолликулов приводит к **гиперэстрогении/ относительной гипопрогестеронемии** в ранней лютеиновой фазе.

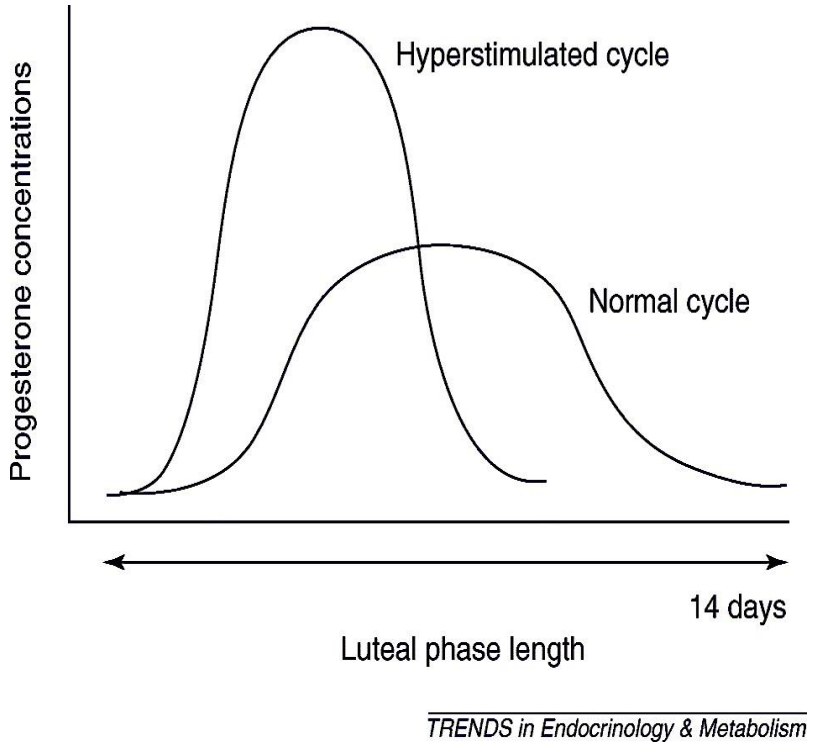


Jones 1996; Albano et al 1998;Tavaniotou et al 2000;
Fauser & Devroey 2003; Trinchard-Lugan et al 2002; Sherbahn 2013

Причины недостаточности лютеиновой фазы во время стимуляции суперовуляции

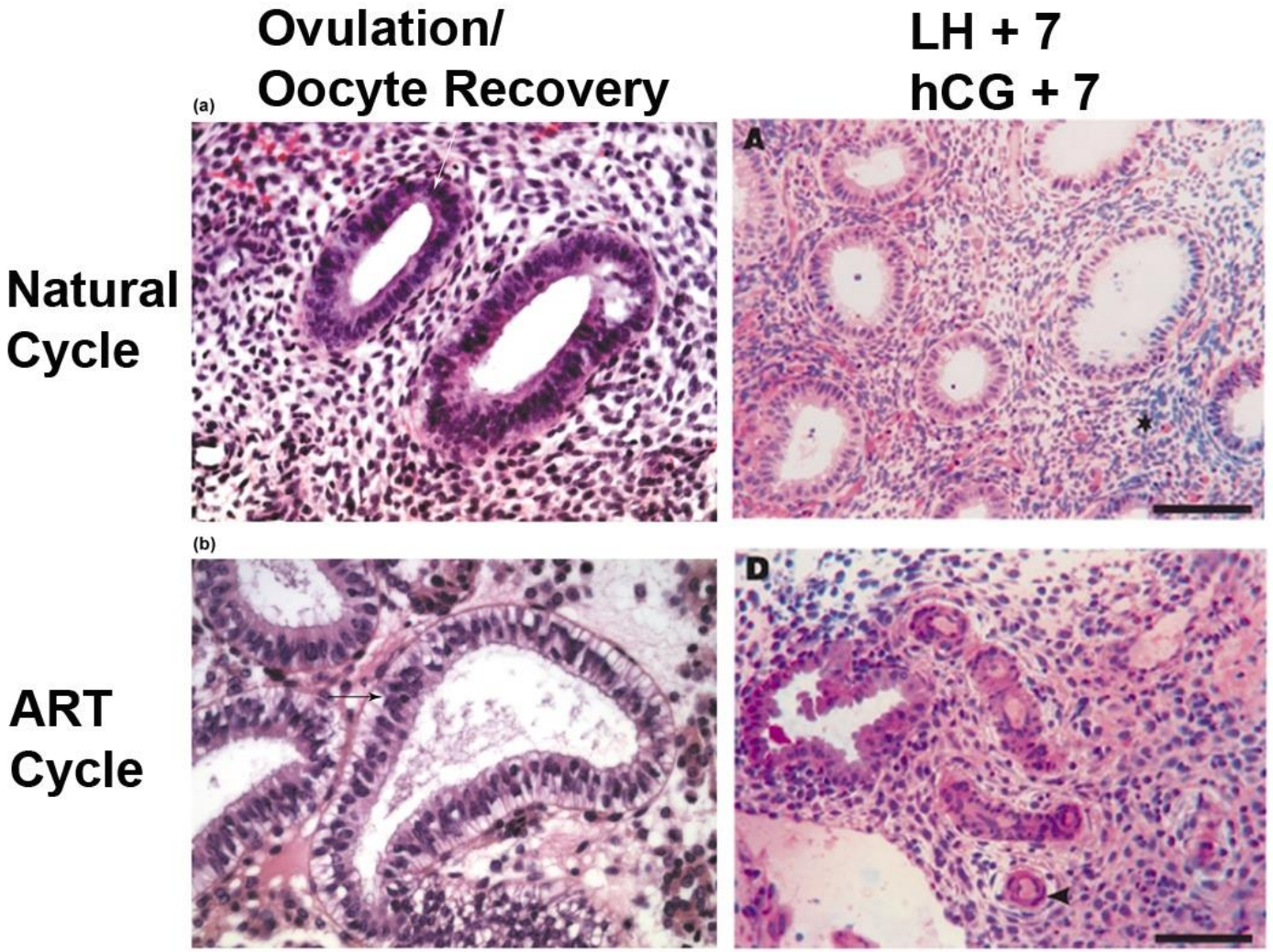
- **Введение овуляторных доз ХГЧ** в конце созревания фолликула, подавляющего продукцию эндогенного ЛГ (по принципу обратной связи);

- **Аспирация клеток гранулезы** (при пункции), которые после лютеинизации вырабатывают недостаточно прогестерона



Jones 1996; Albano et al 1998;Tavaniotou et al 2000;
Fauser & Devroey 2003; Trinchard-Lugan et al 2002; Sherbahn 2013

Дискоординация структурных изменений эндометрия при гиперстимуляции яичников

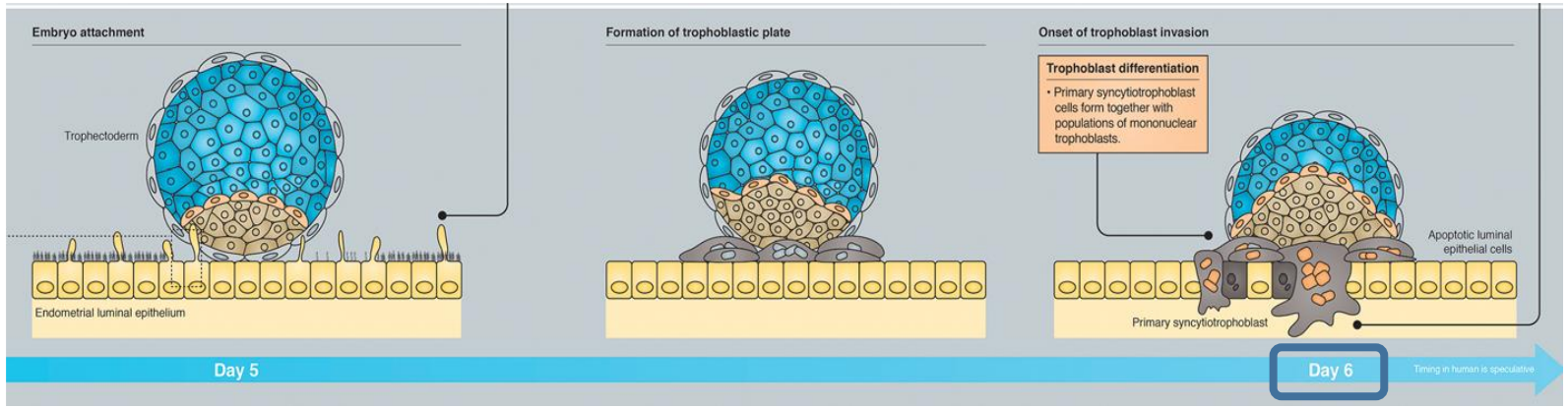


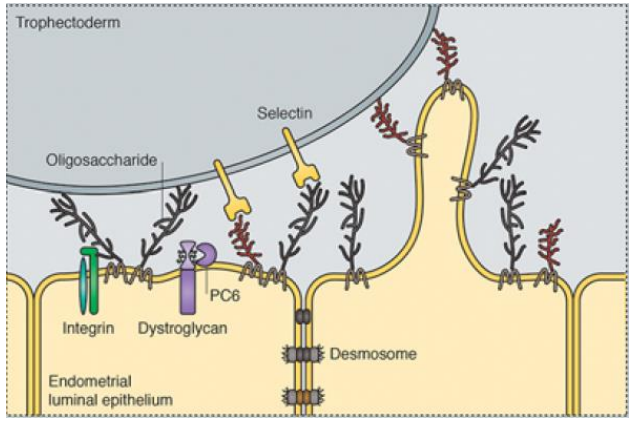
(Hum. Reprod., 2001; Trends Endocrinol. Metabol., 2004)

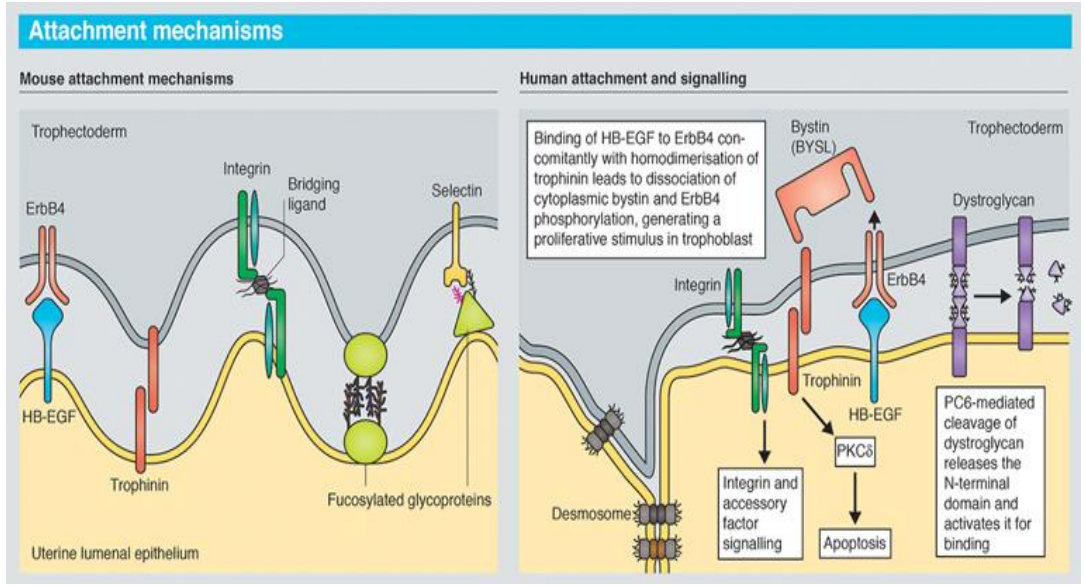
Прогестерон-зависимая экспрессия селектинов эндометрия

Embryo–epithelium interactions during implantation at a glance

John D. Aplin* and Peter T. Ruane







Экспрессия селектинов и интегринов эндометрия, обеспечивающих за «заякоривание» и инвазию трофоэктодермы (HB-EGF, $\alpha_v\beta_3$) на 5-6+ день развития эмбриона является прогестерон-зависимым процессом

Journal of Cell Science (2017) 130, 15-22

Эмбрион vs Эндометрий

Endometrial function: facts, urban legends, and an eye to the future

Diana Valbuena, M.D., Ph.D.,[a] Cecilia T. Valdes, M.D.,[b] and Carlos Simon, M.D., Ph.D.[a,b,c,d]

[a] Igenomix, Parc Cientific Valencia University, Valencia, Spain; [b] Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; [c] Department of Obstetrics and Gynecology, Valencia University and INCLIVA, Valencia, Spain; and [d] Department of Obstetrics and Gynecology, Stanford University, Stanford, California

The embryo alone, though very important, is not sufficient to explain successful or failed implantation. Human embryonic implantation is less efficient than in nonmenstruating species. The main difference lies in the decidual control of early implantation events and the subsequent course of pregnancy versus embryo control in nonmenstruating species. In this article, we introduce the facts behind the low efficiency of this crucial process, address urban legends routinely considered without high clinical quality evidence, and provide a vision of how the endometrial field will develop in the near future.

« Только качество эмбриона, хотя это и является очень важным фактором, недостаточно для объяснения успешной или неудачной имплантации. Эмбриональная имплантация человека менее эффективна, чем у неменструющих видов. Основное различие заключается в децидуально зависимых факторах ранней стадии имплантации и последующего развития беременности в сравнении с только эмбриональными факторами у неменструющих видов… »

Fertility and Sterility® Vol. 2017

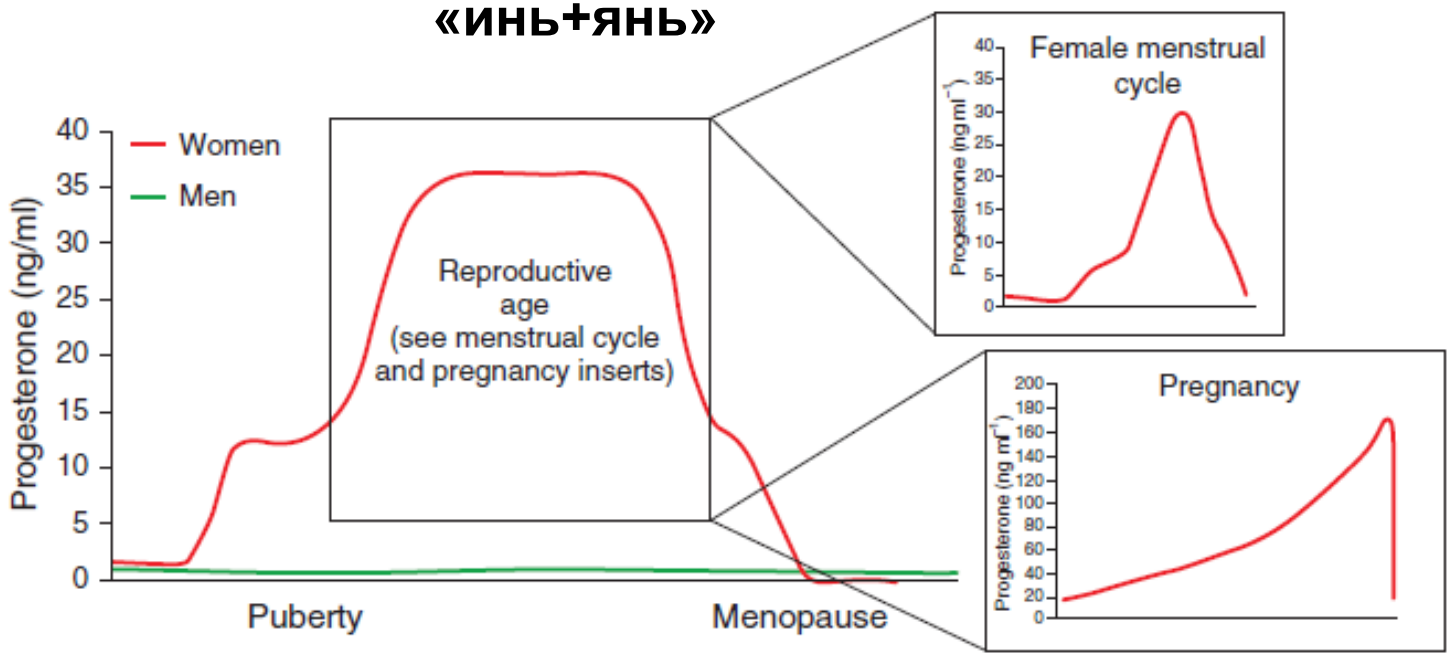
Иммуномодулирующие эффекты прогестерона

Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites

Olivia J Hall[1] and Sabra L Klein[1]

прогестерон + эстроген = **женской физиологии**

«инь+янь»



Mucosal Immunology **volume10**, pp. 1097–1107 (2017)

Иммуномодулирующие эффекты прогестерона

Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites

Olivia J Hall[1] and Sabra L Klein[1]

Table 2 The effects of progestins on immune responses

Immune response	*Progestin*	*Species*	*Outcome*	*References*
TLR activity	P4, LNG	H, M	↓ TLR3, ↓ TLR4, ↓ TLR7, ↓ TLR9	33,35,44,108
Type I IFNs	P4, MPA	H, R	↓ IFN-β	36,39
NF-κB signaling pathway	P4	H	Pathway inhibited ↓ COX-2	32,34,37
Macrophages	P4, LNG	M	↓ iNOS, ↓ NO ↑ Fizz-1, ↑ Ym-1	44–46
Dendritic cells	P4	H, M, R	↓ CD40, ↓ CD80, ↓ CD86 ↓ TNF-α, ↓ IL-6, ↓ IL-12, ↓ IL-1β ↑ IL-10, ↑ IL-8 ↑ CD11c	33,39,40,107
NK cells	P4	H	↓ IFN-γ ↑ Apoptosis (caspase-dependent)	47
Eosinophils	MPA	M	↑ Numbers	109
Pro-inflammatory cytokines	P4, MPA, DNG, NETA, LNG	H, M, R	↓ TNF-α, ↓ IFN-γ, ↓ IL-12, ↓ IL-6	35,38,39,46,50,56
Anti-inflammatory cytokines	P4, MPA	H, M, P	↑ IL-4, ↑ IL-5, ↑ TGF-β, ↑ Il-13, = IL-10	40,49,51,52,54,109
Chemokines	P4	M	↓ MIP-2, ↓ MCP-1	110
CD4+ Th1	P4	M, R	↓ Development	39,50
CD4+ Th2	P4	H, M	↑ Development ↑ IL-4, ↑ IL-5, ↑ IL-13, ↑ IL-27 ↓ IFN-γ	40,49,50
Tregs	P4	H, M	↑ Percentages	53,54
B cells	P4	M	↓CD80 and CD86 Expression ↓ Proliferation ↓AID and class switching ↓Antibody responses	55–57,111

Abbreviations: AID, activation-induced cytidine deaminase; COX-2, cyclooxygenase 2; DNG, dienogest; H, human; iNOS, inducible nitric oxide synthase; M, mouse; MPA, medroxyprogesterone acetate; NETA, noresthisterone acetate; NO, nitric oxide; *P*, primate; P4, progesterone; R, rat; TLR, toll-like receptor.

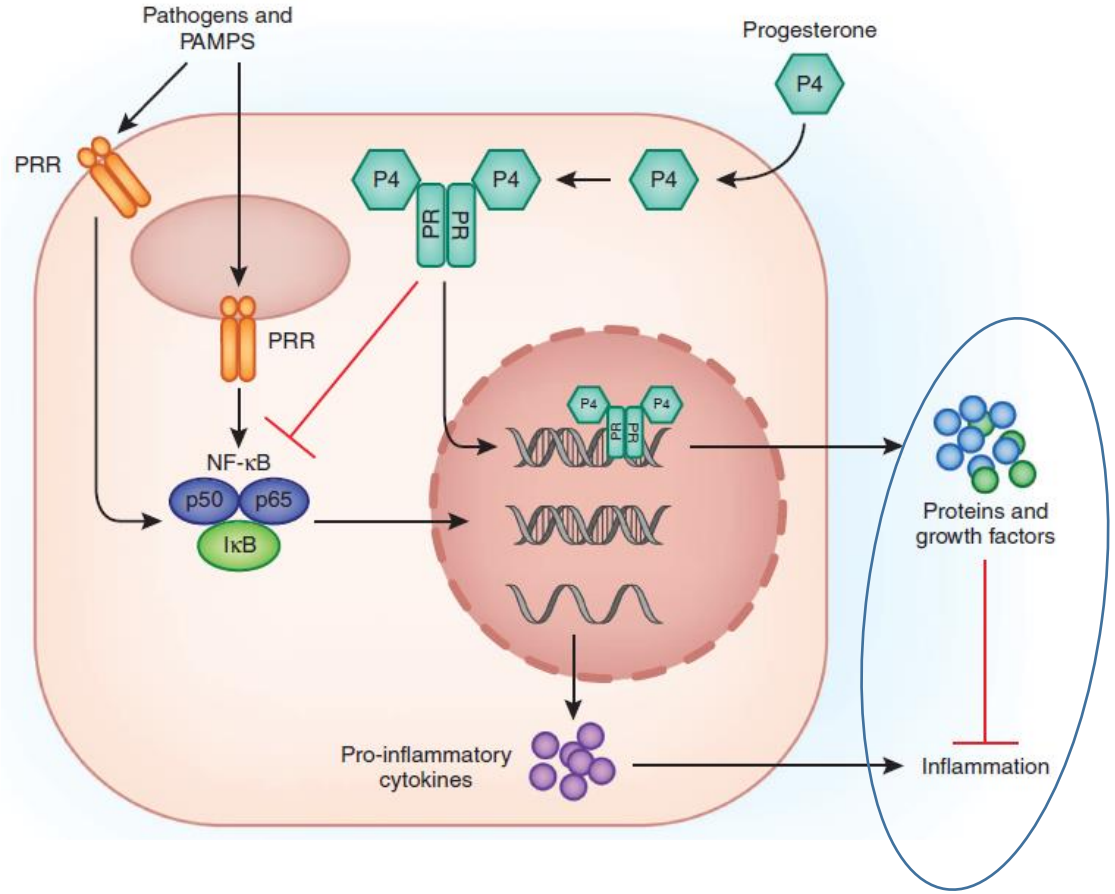
прогестерон обладает широким спектром иммуномодулирующих реакций, реализуемых через клетки иммунной системы

Mucosal Immunology **volume10**, pp. 1097–1107 (2017)

Иммуномодулирующие эффекты прогестерона

Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites

Olivia J Hall[1] and Sabra L Klein[1]



основной кумулятивный эффект прогестерона и других прогестагенов заключается в их системном противовоспалительном действии

Mucosal Immunology **volume10**, pp. 1097–1107 (2017)

Поддержка лютеиновой фазы

- Микронизированный прогестерон
- ХГЧ
- Препараты эстрогенов

Прогестерон. Мета-анализ

Pritts E, Atwood AK,2002	30 РКИ. эффективность протоколов ЭКО при назначении препаратов прогестерона (микронизированного, интравагинально), внутримышечных инъекций масляного раствора) и ХГТ является сопоставимой
van der Linden M., 2011 Cochrane	69 РКИ, 16 327 пациенток. Применение прогестерона повышает эффективность протоколов ЭКО, а способ его «доставки» (интравагинальный, пероральный, внтутримышечный), тип препарата и добавление эстрогенов не оказывают влияния на данный показатель
van der Linden M, 2015 Cochrane	94 РКИ (26 198 пациенток). Равноэффективны способы доставки прогестерона. ХГЧ в рутинной практике из-за рисков СГЯ не рекоменован

Поддержка ЛФ в протоколах ВРТ: мета-анализ

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Luteal phase support for assisted reproduction cycles (Review)

van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M

van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M.
Luteal phase support for assisted reproduction cycles.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD009154.

Поддержка ЛФ в протоколах ВРТ: мета-анализ

Study characteristics

We found 94 randomised controlled trials comparing different luteal phase support regimens in a total of 26,198 women. Our primary outcome was live birth or ongoing pregnancy. Other outcomes were clinical pregnancy, ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), miscarriage and multiple pregnancy. The evidence is current to August 2015.

Key results

Progesterone during the luteal phase is associated with higher rates of live birth or ongoing pregnancy than placebo. There is no conclusive evidence that hCG is more effective than placebo or no treatment. The addition of GnRHa to progesterone appears to improve outcomes. hCG may increase the risk of OHSS compared to placebo. Moreover hCG, with or without progesterone, is associated with higher rates of OHSS than progesterone alone. Neither the addition of oestrogen nor the route of progesterone administration appears to be associated with an improvement in outcomes.

Мета-анализ 96 рандомизированных контролируемых исследований, проанализированных к августу 2015 года, общей емкостью 26198 женщин продемонстрировал

van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M.
Luteal phase support for assisted reproduction cycles.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD009154.

Поддержание ЛФ в протоколах ВРТ: мета-анализ

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

- **Поддержка ЛФ прогестероном коррелирует с более высокими показателями по количеству новорожденных или уровню прогрессирующих беременностей в сравнении с плацебо (ОШ - 1.76, 95% ДИ 1.08 - 2.86.)**
- **Убедительных данных за то, что применение ХГЧ для поддержания ЛФ является более эффективным, чем плацебо или отсутствием терапии, нет.**

van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD009154.

Эстрогены. Мета-анализ по добавлению эстрогенов

Gelbaya и соавт., 2008 г.	Мета-анализ 10 РКИ. **Равная эффективность**
Lee и соавт.	Мета-анализ 9 РКИ. **Равная эффективность**
Van der Linden и соавт.2010	Мета-анализ Cochrane 9 РКИ. **Равная эффективность** (анализ подгрупп: повышение ЧНБ при добавлении трансдерм. эстрогенов)
Zhang и соавт. 2015	Мета-анализ 11 РКИ. ЧНБ выше при добавлении эстрогенов , но равная ЧРЖП.
Linden и соавт.2015	Мета-анализ Cochrane 94 РКИ. **Равная эффективность**. Меньшая частота кровянистых выделений.

Эстрогены

Рандомизированные проспективные исследования, сравнивающих P4 и E2 с P4.

Trials	Luteal support	Conclusion
Farhi (2000)	E_2 + IM P_4 vs. IM P_4	Higher pregnancy rate with (E_2 + IM P_4) in women on long GnRH-agonist protocol
Lukaszuk (2005)	E_2 + vaginal P_4 vs. vaginal P_4	Higher pregnancy rate with E_2 + vaginal P_4
Smitz (1993); Lewin (1994); Tay (2003)	E_2 + IM P_4 vs. IM P_4	No differences in pregnancy rates

Linden, Cochrane Syst Rev, 2015

Подгрупповой анализ Gizzo и соавт 2015:
Потенциальные преимущества при E2<5 нмоль/л , М-Эхо<10 мм, возраст > 35 лет.

В РФ из-за отсутствия показаний по поддержке ЛФ в инструкции к эстрогенам назначение их регламентируется Резолюцией совета РАРЧ 2015 года : «Совет Экспертов рекомендует с подписанием информированного согласия продолжать терапию эстрогенами в течении первого триместра беременности при отсутствии собственного желтого тела его функциональной недостаточности или гипоплазии эндометрия» .

Поддержка лютеиновой фазы. Выводы.

- **Прогестерон должен быть обязательным компонентом терапии для поддержки лютеиновой фазы после стимуляции овуляции**
- **Не использовать в рутинной практике препараты ХГЧ для поддержки лютеиновой фазы после ЭКО из-за повышенной вероятности развития синдрома гиперстимуляции яичников**

Длительность поддержки лютеиновой фазы

Большинство специалистов в мире рекомендует проводить лютеиновую поддержку после ЭКО до 8–10–12 недель беременности

После 12-й недели прогестагены продолжают вводить для профилактики преждевременных родов и/или при угрозе прерывания беременности.

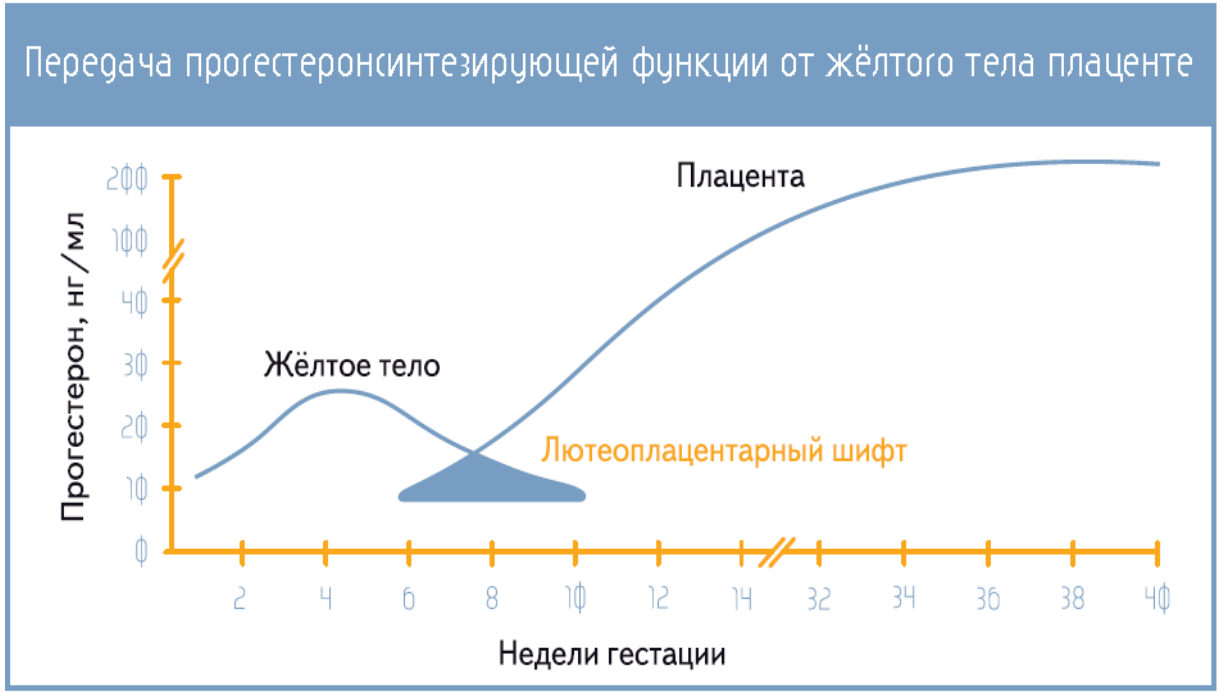


Схема из методического пособия «Гестагены у женщин разного возраста. Доказательные данные и клинический опыт» Status Praesens

Длительность поддержки лютеиновой фазы ???

Role of gonadotropin-releasing hormone agonists, human chorionic gonadotropin (hCG), progesterone, and estrogen in luteal phase support after hCG triggering, and when in pregnancy hormonal support can be stopped

Dominique de Ziegler, M.D.,[a] Paul Pirtea, M.D.,[a] Claus Yding Andersen, M.Sc., D.M.Sc.,[b] and Jean Marc Ayoubi, M.D.[a]

When Can LPS Be Stopped?

It has been common practice to pursue LPS until approximately the 10th week of pregnancy, when the luteoplacental shift is ascertained. Beyond that time, CL function is not necessary to the development of pregnancy—as shown by ovariectomy data (63, 64)—even if hormones such as relaxin are still produced by the CL (65). Experience from pregnancy developing in women whose ovaries are absent or blocked in donor-egg ART confirms that there is no need to pursue LPS any longer. On the contrary, there is mounting evidence that in regular ART, LPS can be discontinued earlier than the 10th week of pregnancy. In a prospective RCT, Aboulghar et al. unequivocally showed that LPS can be stopped at the time of the first ultrasound performed 2–3 weeks after the positive pregnancy test (66). Furthermore,

Несмотря на постулированное прекращение поддержки лютеиновой фазы после 10-й недели гестации, пролонгированный режим применения вагинального прогестерона способен оказать дополнительные положительные эффекты…

Fertility and Sterility® Vol. 109, No. 5, May 2018

Длительность поддержки лютеиновой фазы

- **ПЛФ начинается с 1-го дня после забора ооцита и продолжается 15 дней до момента положительного теста на ХГЧ.**

Schmidt K.L., Ziebe S., Popovic B. et al., 2001, Nyboe A.A. , Popovic-Todorovic B., Schmidt K.L 2002

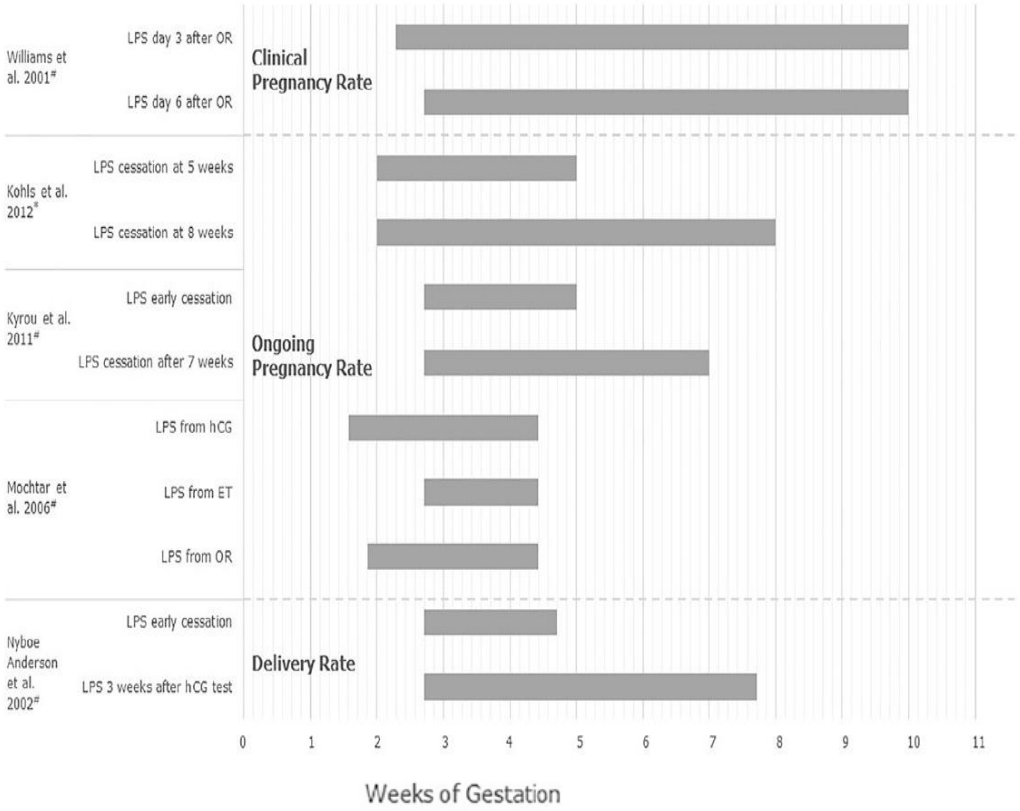
- **Средняя длительность применения вагинального прогестерона обратно пропорциональна риску потери беременности.**

Proctor A., Hurst B.S., Marshburn P.B. et al., 2006, Aboulghar M.A., Amin Y.M., Al-Inany H.G. et al., 2008

Дополнительная польза от применения вагинального прогестерона в протоколах ВРТ

Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles

Tim Child [a,b,*], *Saoirse A Leonard* [c], *Jennifer S Evans* [c], *Amir Lass* [d]



«В настоящее время при применении вагинального прогестерона нет четкой грани между поддержкой лютеиновой фазы и дополнительной пользой, проявляющейся прежде всего в снижении риска преждевременных родов»

Reproductive BioMedicine Online (2018)

Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth

G. Zhang, B. Feenstra, J. Bacelis, X. Liu, L.M. Muglia, J. Juodakis, D.E. Miller,

Проспективное генетическое тестирование 43 568 женщин европейского происхождения в начале гестации (**1000 Genomes Project**)

Гены, ассоциированные с высоким риском преждевременных родов

- **Ген ADCY5** (аденилатциклаза 5-го типа) ранее ассоциировался с низкой массой тела при рождении,
- **Ген RAP2C** ранее ассоциировался с риском преждевременных родов в исследованиях скандинавских авторов.
- **Ген WNT4** участвует в децидуализации эндометрия, имплантации и установления беременности, его роль установлена при аномалиях мюллеровского канала, первичной аменорее и гиперандрогении.
- **Ген EBF1** ранее ассоциировался с толщиной интима-медиа сонной артерии и повышенным артериальным давлением.
- **Ген AGTR2** (рецептор ангиотензина II типа 2) контролирует гематоплацентарный кровоток.
- **Ген EEFSec** (фактор элонгации тРНК, отвечающей за синтез селеноцистеина) обеспечивает метаболизм селена.

N Engl J Med 2017;377:1156-67.

Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice

Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with the assistance of Vincenzo Berghella, MD

Механизм действия прогестерона

TABLE 1
Proposed mechanisms of action reported for progestogens to prevent preterm birth[9-17]

Stimulate transcription of ZEB1 and ZEB2, which inhibit connexin 43 (gap-junction protein that helps synchronize contractile activity) and oxytocin-receptor gene
Decrease prostaglandin synthesis, infection-mediated cytokine production (antiinflammatory effects) by fetal membranes/placenta
Changes in PR-A and PR-B expression (decreased PR-A/PR-B ratio keeps uterus quiescent)
Membrane-bound PR in myometrium
PRs, when stimulated by progesterone, help selected gene promotion, or prevent binding of other factors
Interfere with cortisol-mediated regulation of placental gene expression
Nongenomic pathways
Reduce cervical stromal degradation in cervix
Alter barrier to ascending inflammation/infection in cervix
Reduce contraction frequency in myometrium
Attenuate response to hemorrhage/inflammation in decidua
Alter estrogen synthesis in fetal membranes/placenta
Alter fetal endocrine-mediated effects

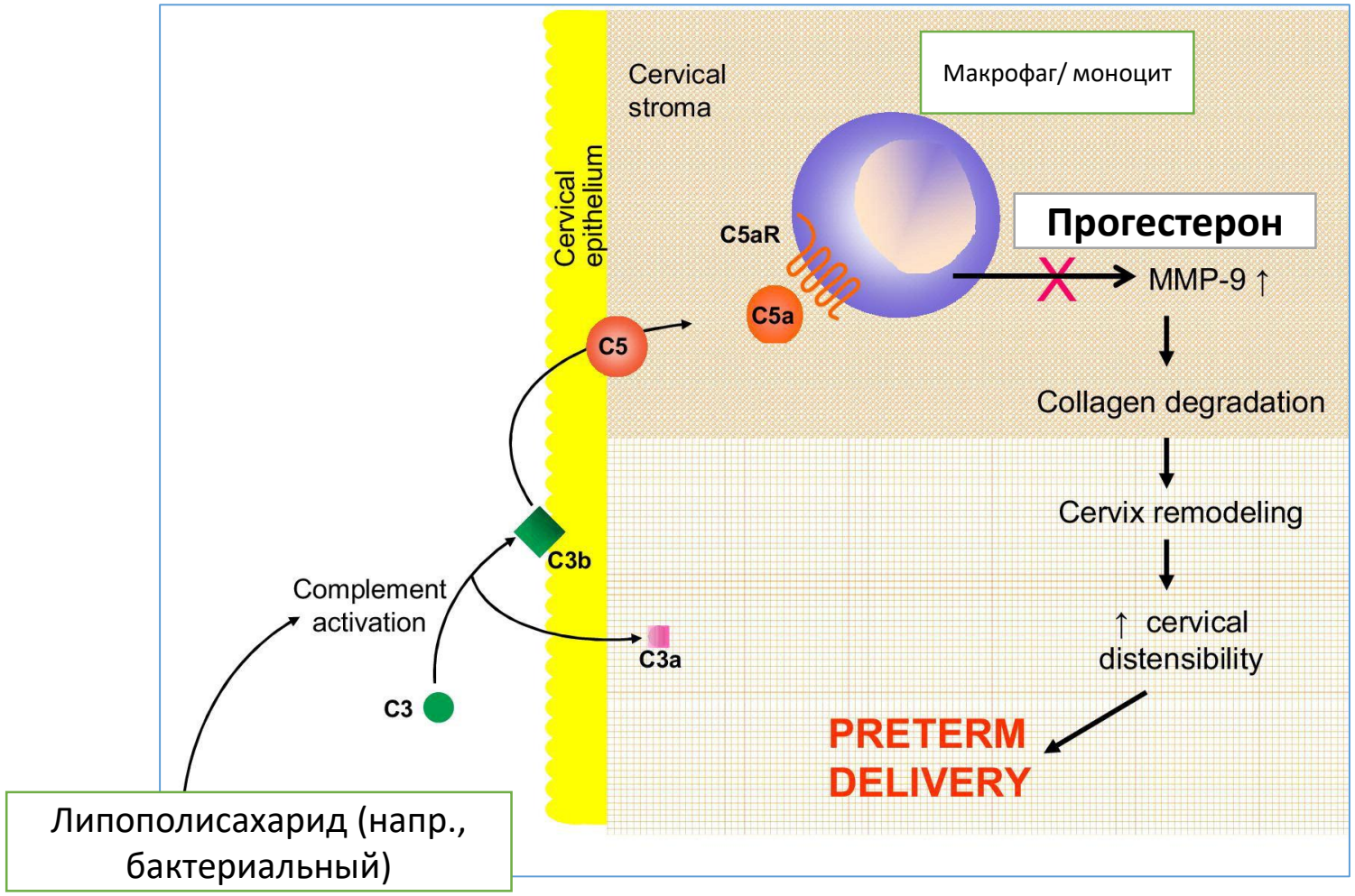
PR, progesterone receptor; *ZEB1*, zinc finger E-box binding homeobox protein 1; *ZEB2*, zinc finger E-box binding homeobox protein 2.

SMFM. Progesterone and preterm birth prevention. Am J Obstet Gynecol 2012.

- **Снижение экспрессии генов рецепторов окситоцина**
- **Снижение синтеза простагландинов**
- **Изменение соотношения изоформ рецепторов к прогестерону (PR-A/PR-B)**
- **Токолитическое действие**
- **Препятствие деградации экстрацеллюлярного матрикса шейки матки**
- **Снижение синтеза провоспалительных цитокинов**
- **Усиление барьерных свойств компартментнов урогенитального тракта на пути восходящей инфекции**
- **Усиление синтеза эстрогенов в плаценте**
- **Коррекция эндокринного воздействия на плод**
- **Негеномные эффекты**

American Journal of Obstetrics & Gynecology MAY 2012

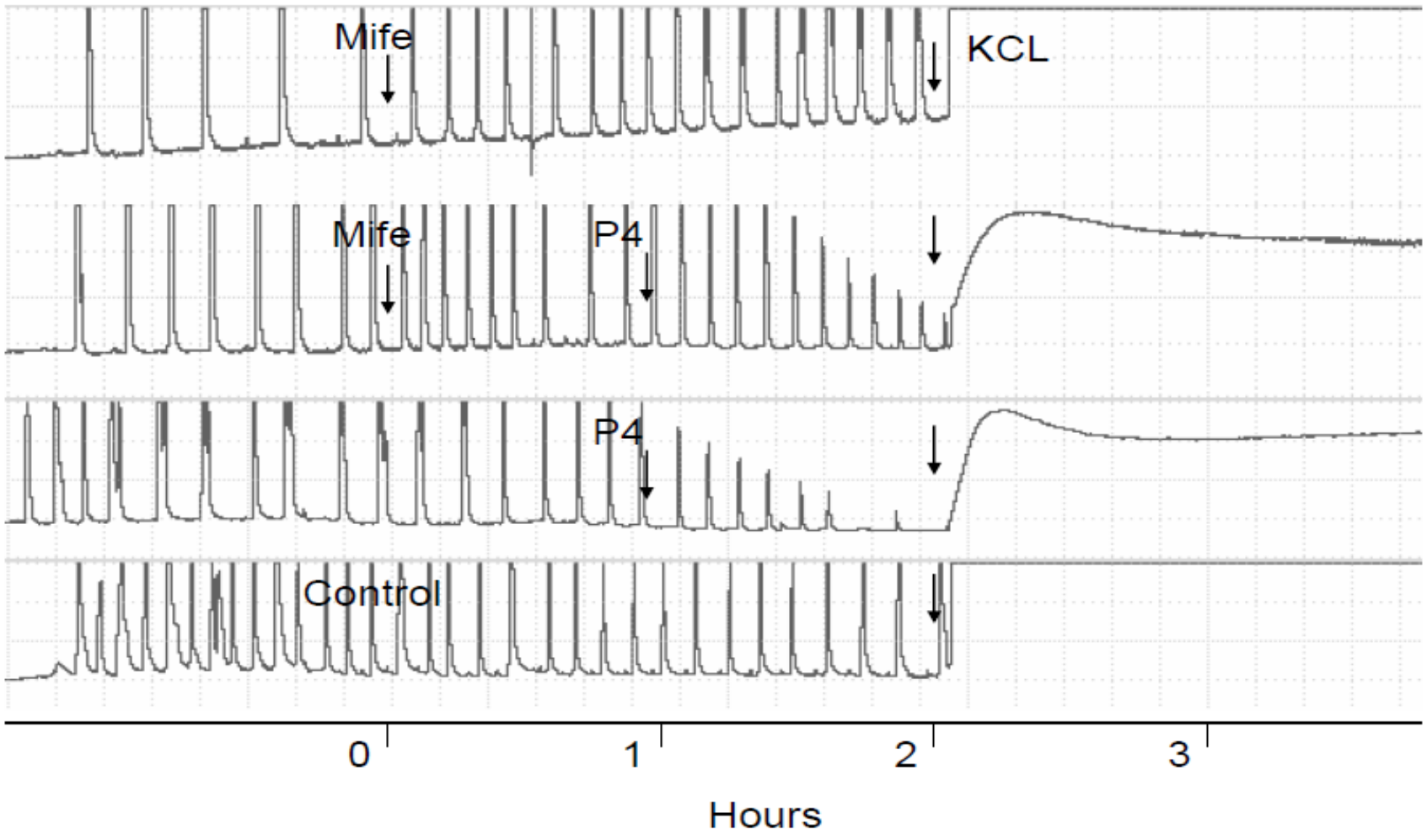
«Антиремоделирующий эффект» прогестерона



Прогестерон блокирует повышение продукции ММП-9, что препятствует ремоделированию и способствует сохранению запирательной функции шейки матки

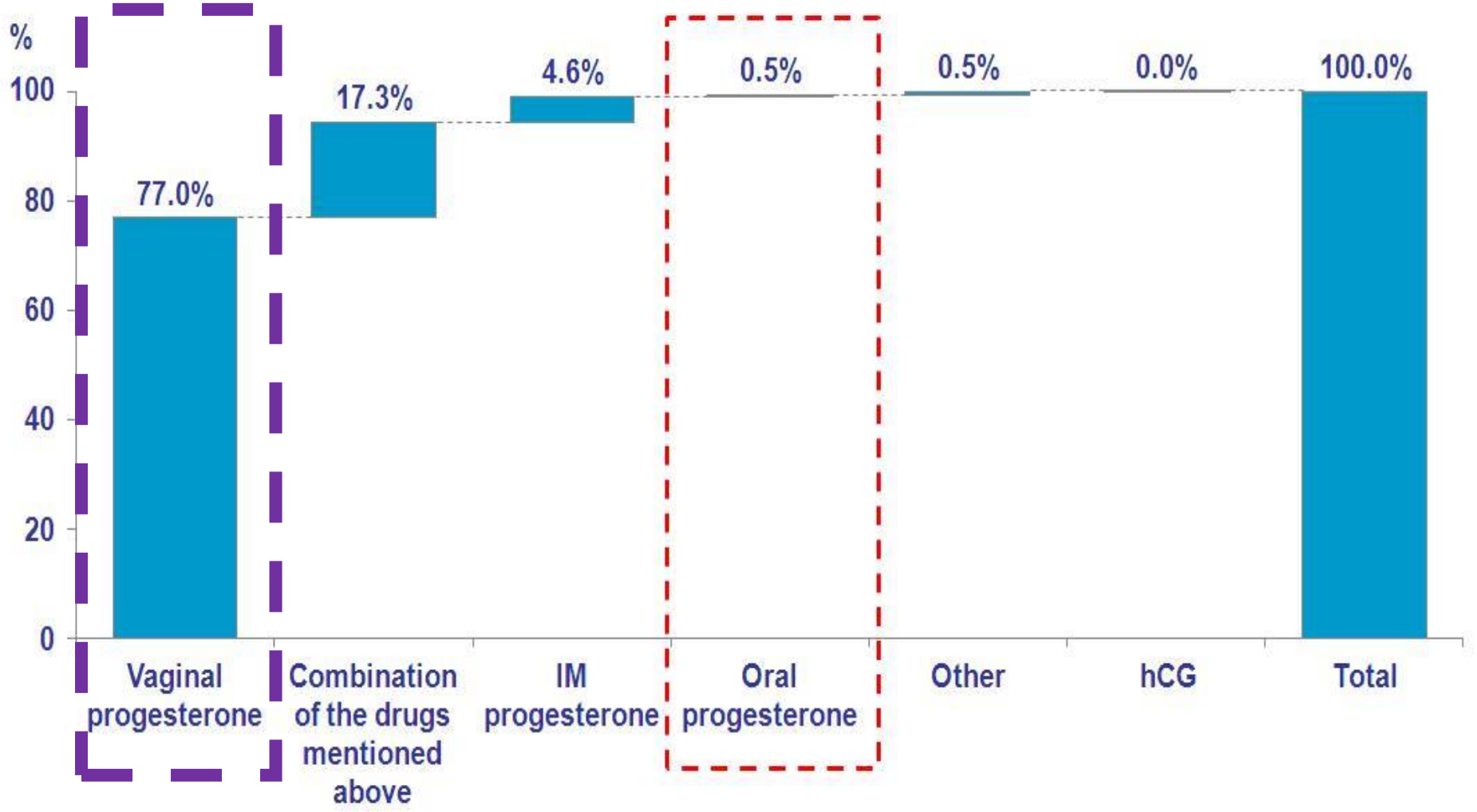
Gonzalez JM et al. Complement Activation Triggers Metalloproteinases Release Inducing Cervical Remodeling and Preterm Birth in Mice. AJP August 2011, Vol. 179, No. 2

Прогестерон снижает контрактильность миометрия



Remzi Gökdeniz, Ali Ovayolu, Robert E.Garfield. Progesterone Inhibits Human Myometrial Contractions by its Action on Membrane Receptors. Cukurova Medical Journal. 2013; 38 (1):92-102.

«Путь введения» при поддержке лютеиновой фазы



Vaisbuch et al. *Reprod BioMedicine Online* 25: 139-145, 2012

Всемирное проспективное интернет - исследование

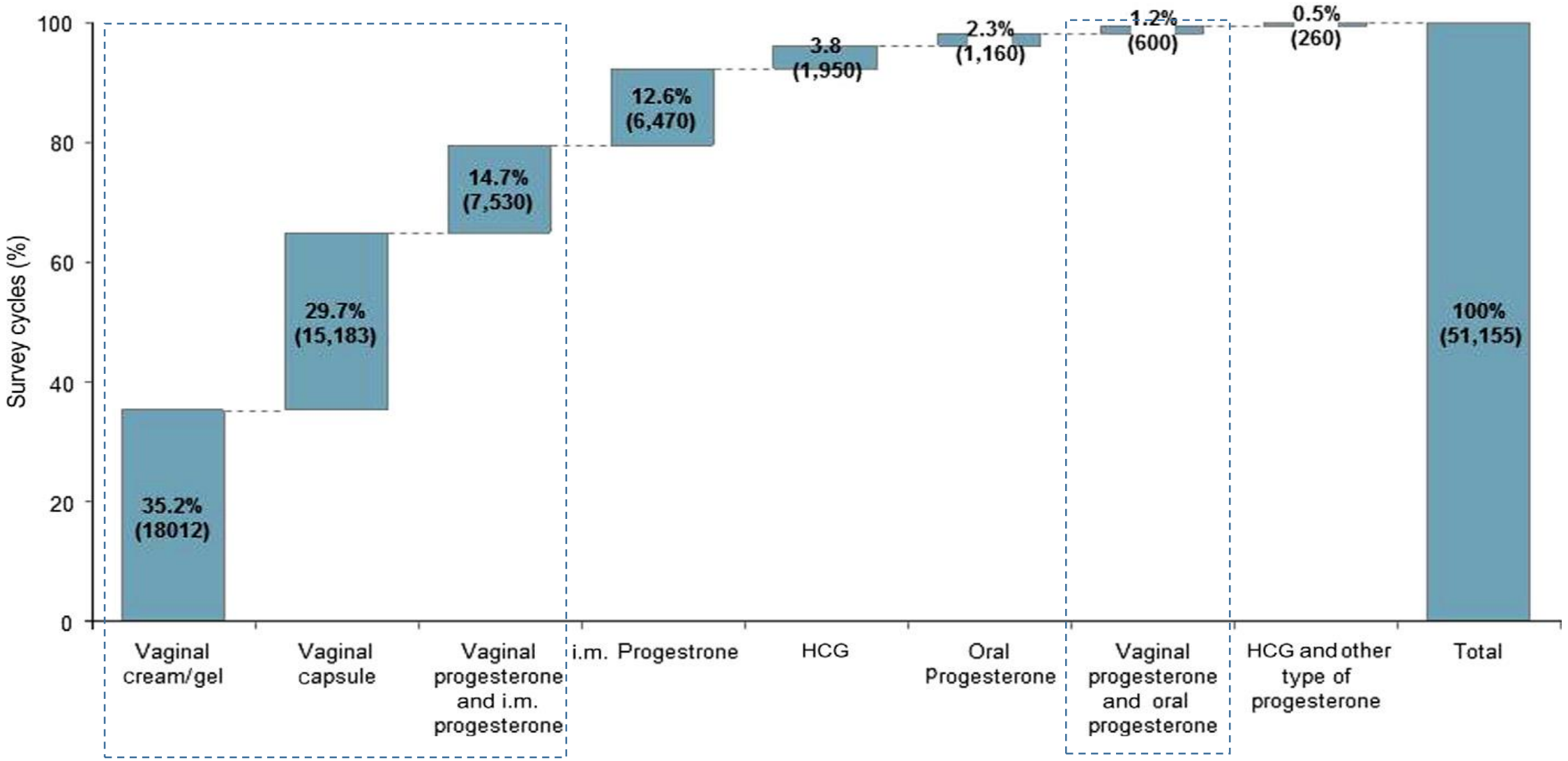
«Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey»

Table 1 Total number of IVF units and cycles/year by continent.

Continent	*No. of cycles*	*No. of units*
USA and Canada	26,200	52
Central and South America	13,300	46
Australia and New Zealand	17,900	14
Asia	63,300	89
Europe	150,700	185
Africa	13,200	22
Total	284,600	408

Vaisbuch E et al. *Reprod BioMedicine Online* 2014.

«Путь введения» при поддержке лютеиновой фазы
Всемирное проспективное интернет - исследование

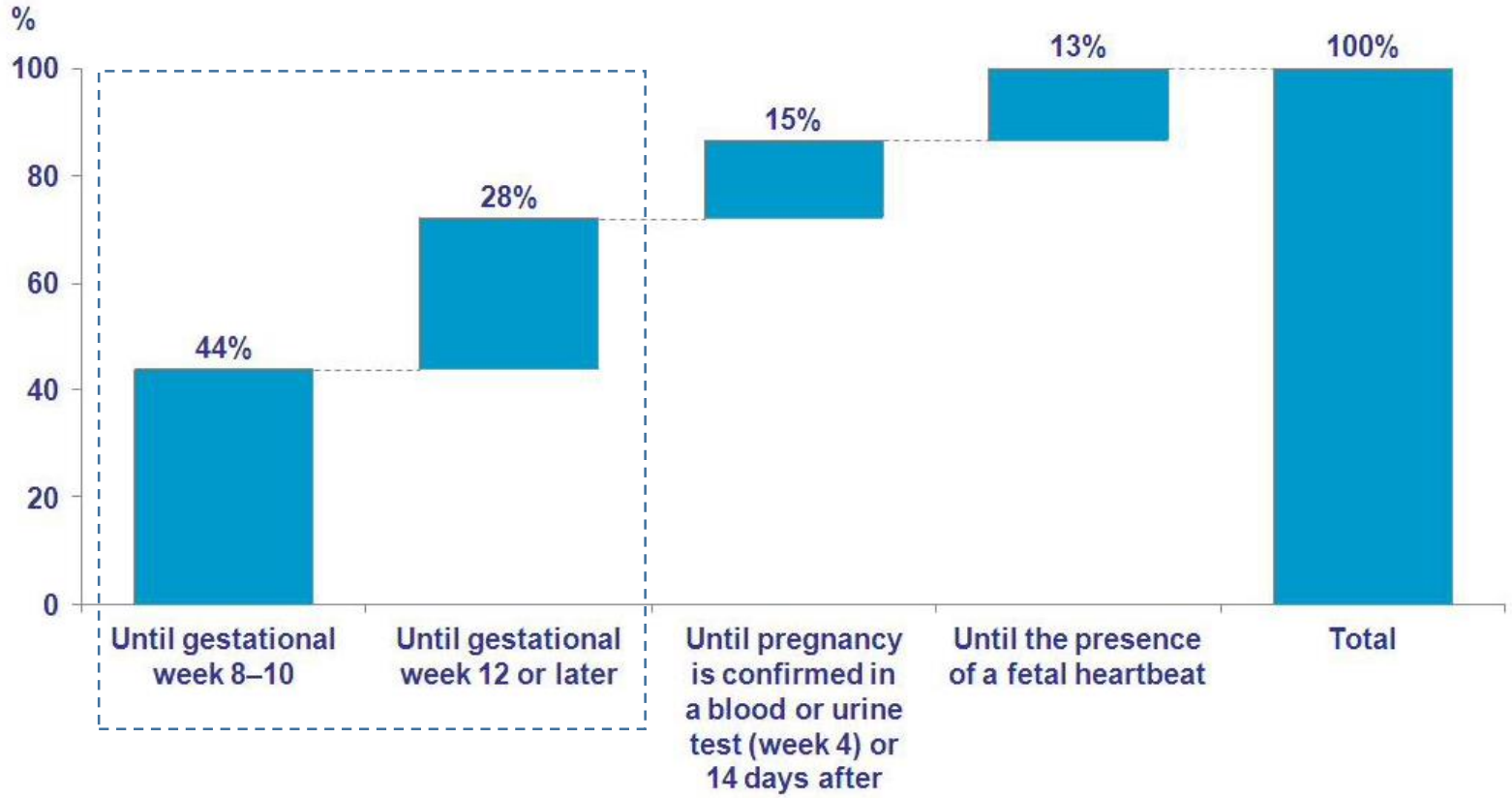


Vaisbuch et al. *Reprod BioMedicine Online* 25: 139-145, 2014

Всемирное проспективное интернет – исследование

Question

How long so you continue progesterone sepplementation of the patient concieved?



«Длительность применения» при поддержке лютеиновой фазы - в большинстве случаев до 8-12 недели беременности

Vaisbuch et al. *Reprod BioMedicine Online* 25: 139-145, 2014

Общий тренд поддержки лютеиновой фазы в протоколах ВРТ (2012 vs 2009)

	Current survey (June 2012)	Previous survey (September 2009)
Cycles per year	284,600	51,155
Vaginal progesterone only	77	64
i.m. progesterone only	5	13
Oral progesterone only	0.5	2
Combined drugs	17	16
HCG only	0	5
Duration of LPS beyond 8 weeks of gestation	72[a]	67[b]

Values are *n* or%.

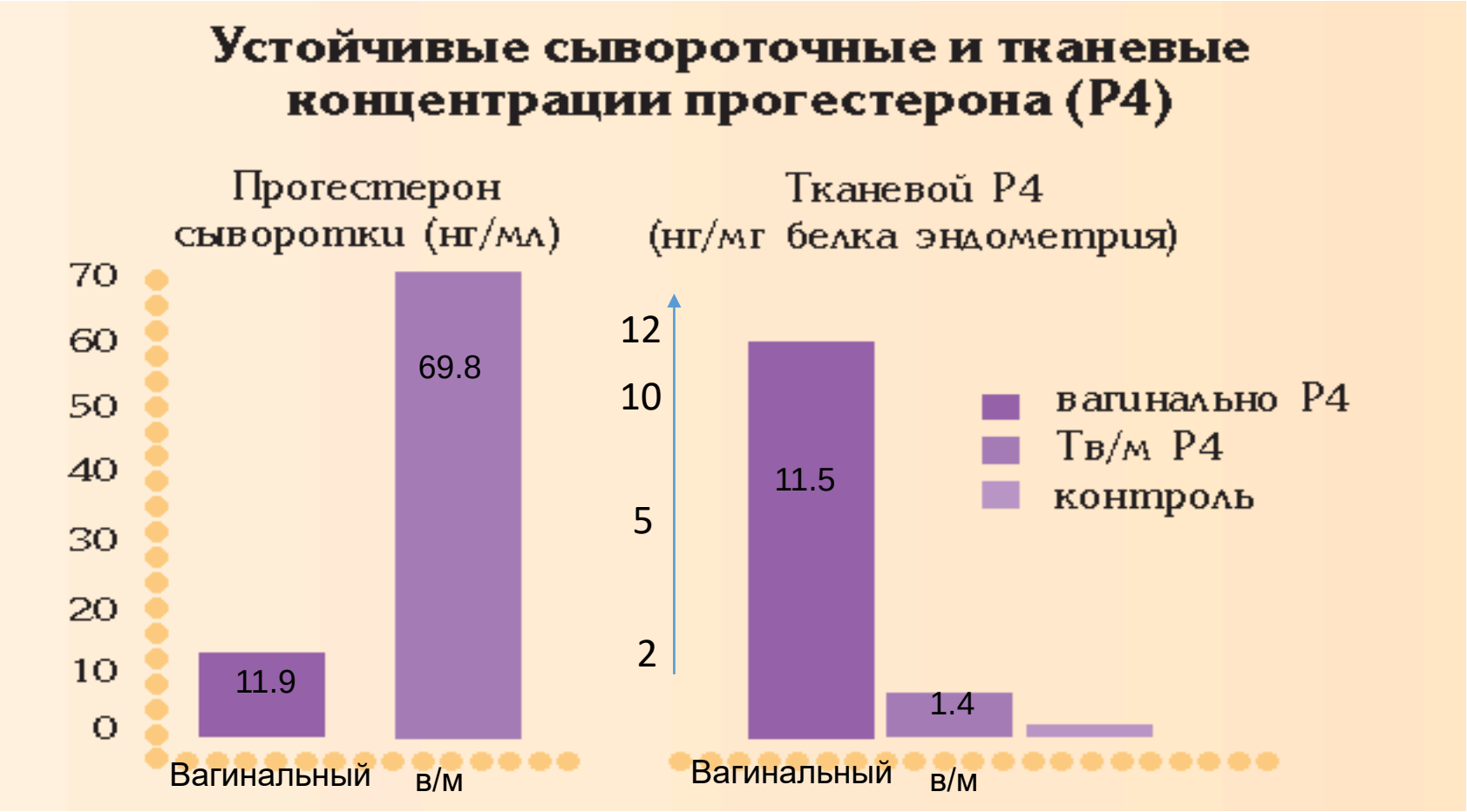
HCG = human chorionic gonadotrophin; LPS = luteal-phase supplementation.

[a]Until 8–10 weeks of gestation (44%) or up to 12 weeks or more (28%).

[b]Until 10–12 weeks of gestation.

Vaisbuch E et al *Reprod BioMedicine Online* 2014

Сравнение сывороточных и тканевых концентраций прогестерона после вагинального и внутримышечного введения



Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. Fertil Steril. 1994;62:485-490.

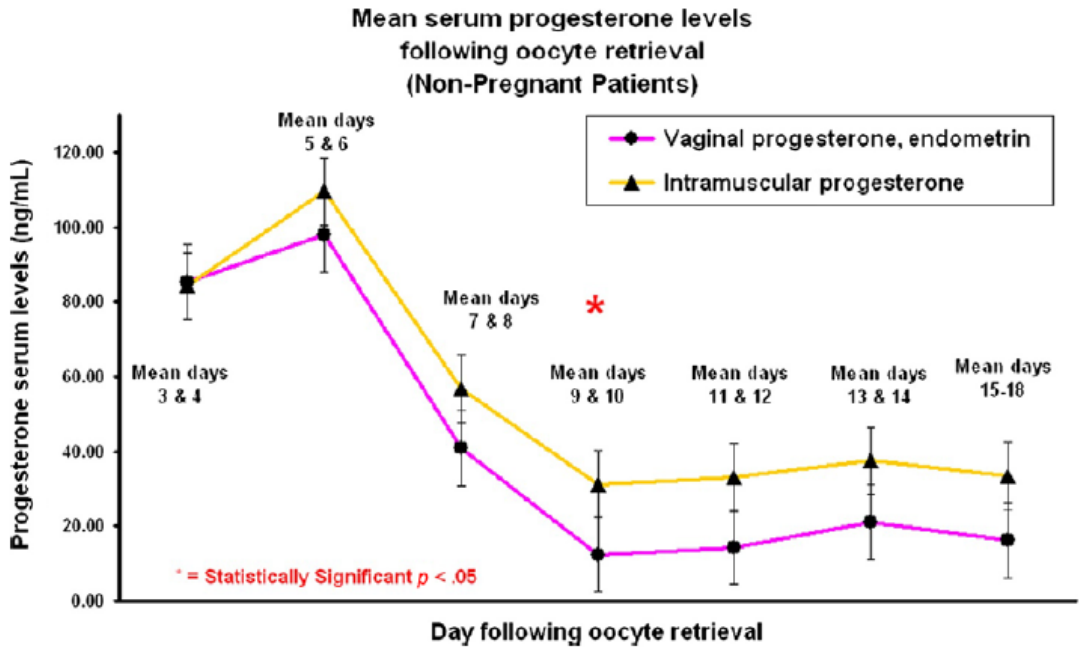
Прогестерон и репродукция

AOGS
ACTA Obstetricia et Gynecologica Scandinavica

Clinical roles and applications of progesterone in reproductive medicine: an overview

MARCO FILICORI*

Reproductive Medicine Unit, GynePro Medical Group, Bologna, Italy



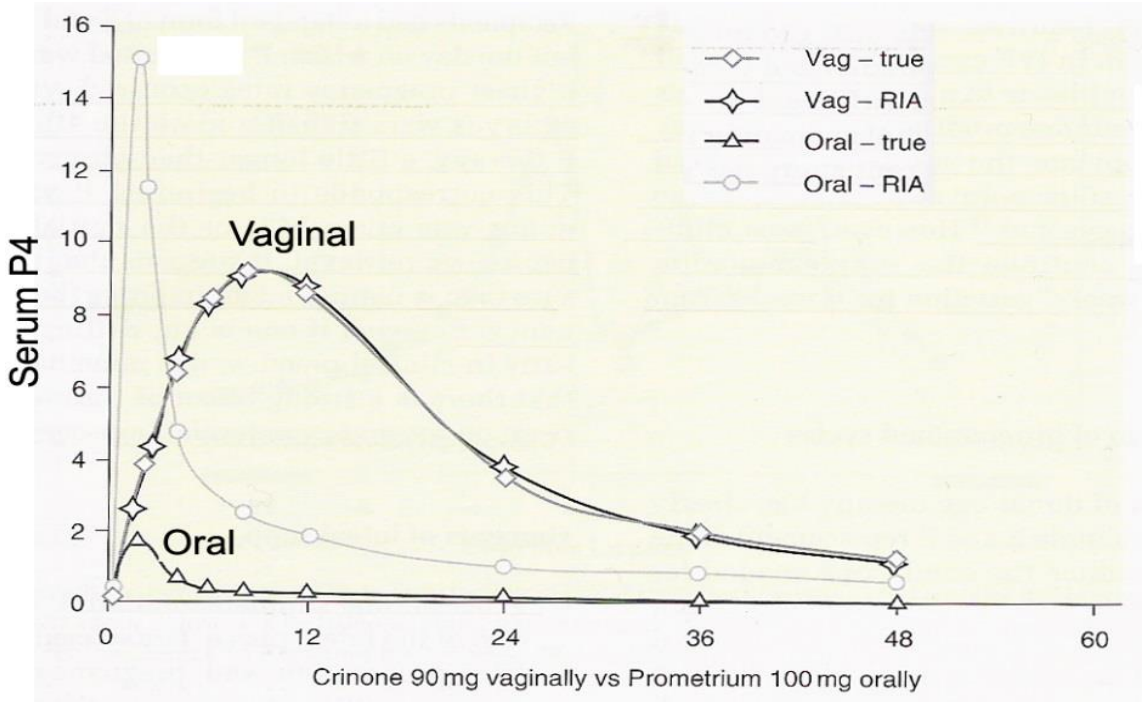
Фармакодинамика вагинального микронизированного прогестерона достоверно отличается от внутримышечного пути введения

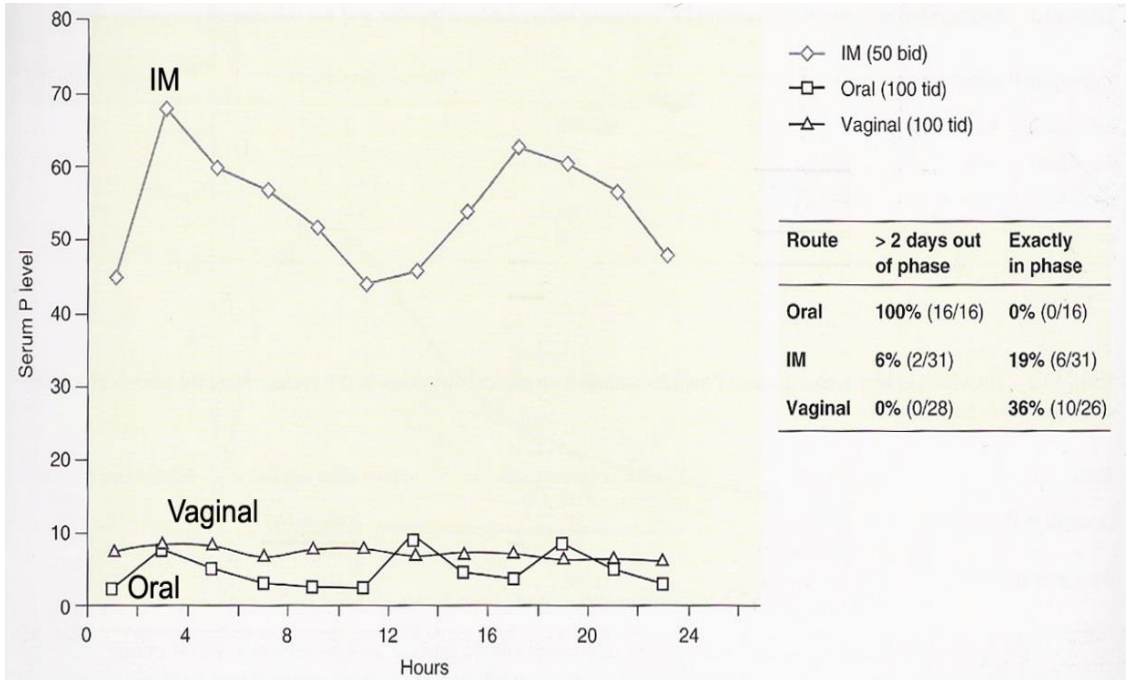
Для поддержки ЛФ зарегистрирован микронизированный прогестерон (FDA, NICE на территории РФ)

Пероральный прием микронизированного прогестерона не рационален

Вагинально (гель и капсулы) –целенаправленная доставка прогестерона в орган-мишень

Внутримышечно: высокие концентрации в крови и невысокие в эндометрии ; болезненные инъекции, абсцессы.





Route	> 2 days out of phase	Exactly in phase
Oral	100% (16/16)	0% (0/16)
IM	6% (2/31)	19% (6/31)
Vaginal	0% (0/28)	36% (10/26)

Gardner Textbook of ART, 3 Ed., 2009

Вагинальный прогестерон

- Высокая эффективность
- Эффект первичного прохождения через матку
- Вызывает более физиологичную трансформацию эндометрия

Эффективность вагинального прогестерона

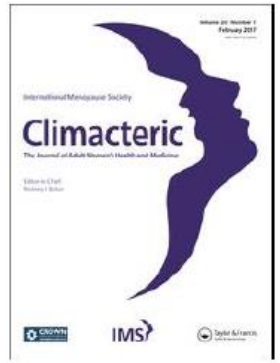
Vaginal progesterone and the vaginal first-pass effect

M. P. Warren

Department of Endocrinology, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA

ABSTRACT

Vaginal progesterone is an effective alternative to systemic administration by oral or intramuscular use. The first-pass effect is reviewed, as are the most common uses for this route of delivery. This includes use in hormone replacement therapy, luteal support particularly in assisted reproduction, and avoidance of side-effects of oral progestins and progesterone. Vaginal progesterone represents a unique therapeutic solution to a number of clinical problems.

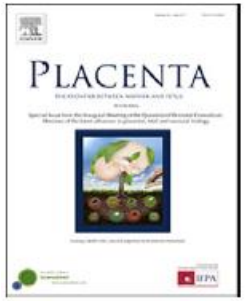


- **Вагинальный прогестерон является уникальным терапевтическим решением проблемы увеличения биодоступности – отсутствия эффекта «первичного прохождения» через печень;**
- **Вагинальный прогестерон является эффективной альтернативой пероральному или внутримышечному системному введению.**

Микронизированный прогестерон

Micronized progesterone pretreatment affects the inflammatory response of human gestational tissues and the cervix to lipopolysaccharide stimulation

Tai-Ho Hung, MD, PhD [a, b, *, 1], Szu-Fu Chen, MD, PhD [c], Chung-Pu Wu, PhD [d, e], Meng-Jen Li, MS [a], Yi-Lin Yeh, MS [a], T'sang-T'ang Hsieh, MD [a, **, 1]



Effects of micronized progesterone pretreatment on lipopolysaccharide-induced cytokine and chemokine production and secretion in cervical explants.

	Vehicle control	UG	LPS	UG + LPS
Tissue homogenates				
TNF-α	4.1 (2.6–5.5)	4.1 (2.3–4.7)	3.4 (2.7–9.2)	8.9 (3.8–11.9)[a]
GM-CSF	0.6 (0.1–0.9)	0.8 (0.2–1.7)	4.1 (2.7–9.8)	6.2 (3.8–12.2)[b]
MCP-1	145.7 (58.5–199.8)	154.4 (111.3–208.6)	265.9 (212.4–374.8)	368.3 (193.9–460.9)[b]
IL-1β	3.5 (1.5–4.4)	4.1 (3.3–4.3)	4.0 (3.6–4.3)	4.1 (3.9–4.6)[a]
IL-4	0.4 (0.1–0.7)	0.4 (0.1–0.5)	0.4 (0.1–0.7)	0.4 (0.1–0.5)
IL-6	2.7 (2.5–2.8)	2.6 (2.4–3.0)	3.0 (2.7–3.1)	2.7 (2.4–2.9)
IL-8	28.6 (25.8–30.6)	28.8 (26.3–31.1)	29.7 (26.6–30.5)	29.9 (27.7–30.1)
IL-10	15.9 (11.6–19.6)	11.5 (6.7–15.8)	16.6 (11.6–21.3)	12.7 (6.1–28.5)
IL-13	127.8 (75.6–284.7)	405.7 (82.8–627.2)[a]	246.8 (136.9–588.6)	256.2 (153.0–311.2)
INF-γ	102.5 (71.1–163.0)	75.1 (53.7–106.7)	76.1 (59.7–118.1)	53.4 (35.0–77.2)[a]
Culture media				
TNF-α	3.8 (2.8–5.0)	4.5 (3.3–5.4)	5.2 (3.4–12.5)	7.7 (4.7–13.4)
GM-CSF	2.5 (0.8–3.5)	1.3 (0.5–5.3)	21.7 (10.0–32.1)[c]	27.2 (20.2–35.6)[c]
MCP-1	98.9 (55.9–161.7)	152.5 (92.4–179.9)	251.6 (127.3–619.4)	596.2 (84.4–827.4)[a]
IL-1β	0.9 (0.2–2.6)	2.8 (0.6–3.4)	3.2 (2.9–3.5)[a]	3.1 (3.0–3.8)[b]
IL-4	0.1 (0.1–0.8)	0.4 (0.1–0.7)	0.1 (0.1–0.7)	0.1 (0.1–0.5)
IL-6	2.4 (2.2–2.5)	2.6 (2.4–2.7)	2.6 (2.5–2.7)	2.5 (2.4–2.6)
IL-8	25.5 (24.3–26.5)	25.6 (24.4–26.8)	25.9 (24.8–26.2)	26.5 (24.7–27.0)
IL-10	8.5 (0.75–13.3)	2.7 (0.1–14.6)	3.4 (0.4–7.0)	4.1 (0.3–11.1)
IL-13	70.5 (65.8–89.7)	71.8 (70.2–77.8)	72.6 (70.9–277.8)	91.4 (70.2–208.5)
INF-γ	93.7 (32.7–125.9)	89.3 (56.5–158.8)	111.7 (29.0–135.4)	123.6 (68.6–176.7)

Введение микронизированного прогестерона приводило к снижению экспрессии и активности матриксных металлопротеиназ (MMP-9 и MMP-2) в плодных оболочках, особенно при LPS-стимулированной реакции.

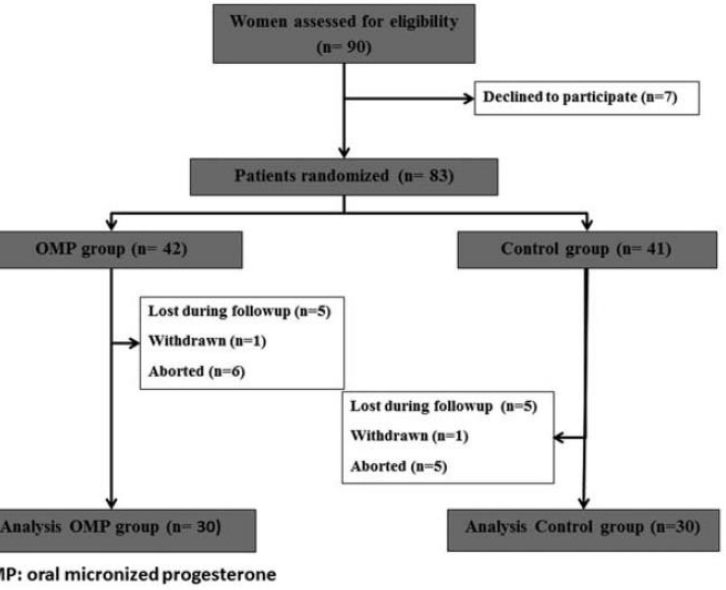
Placenta 57 (2017) 1–8

Лечение угрожающего выкидыша

Effect of Micronized Progesterone on Fetal-Placental Volume in First-Trimester Threatened Abortion

Mert Turgal, MD, Emine Aydin, MD, Ozgur Ozyuncu, MD

Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey



OMP: oral micronized progesterone

Рандомизированное контролируемое исследование у пациенток (n=30) с угрожающим выкидышем в сроке 6–8 недель беременности.

пероральный микронизированный прогестерон (400 мг/сут) в течение 4-х недель

vs

симптоматическая терапия

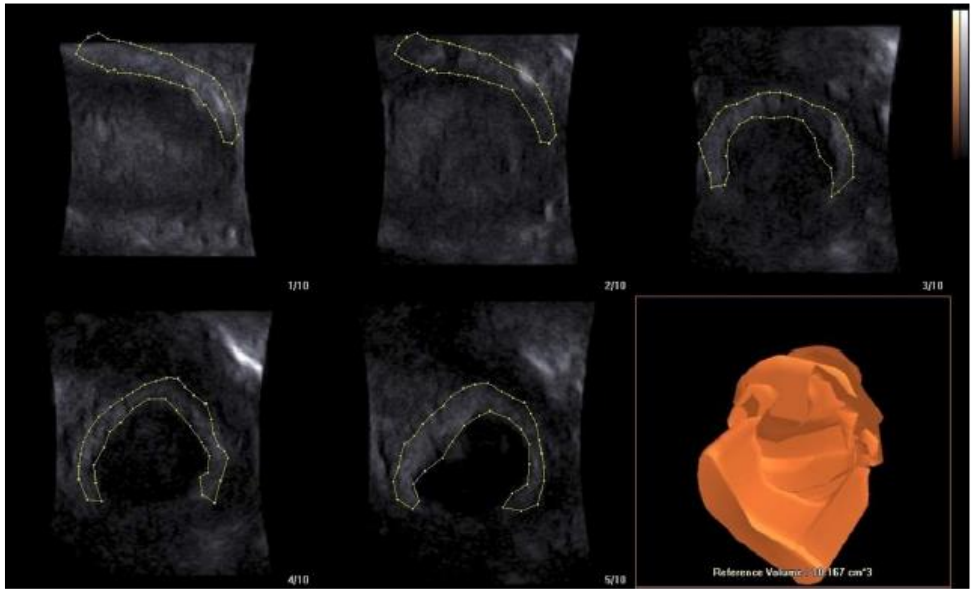
J Clin Ultrasound **45**:14–19, 2017

Лечение угрожающего выкидыша

Effect of Micronized Progesterone on Fetal-Placental Volume in First-Trimester Threatened Abortion

Mert Turgal, MD, Emine Aydin, MD, Ozgur Ozyuncu, MD

Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey



Результаты оценивались по данным 3D УЗИ

J Clin Ultrasound **45**:14–19, 2017

Лечение угрожающего выкидыша

Effect of Micronized Progesterone on Fetal-Placental Volume in First-Trimester Threatened Abortion

Mert Turgal, MD, Emine Aydin, MD, Ozgur Ozyuncu, MD

Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

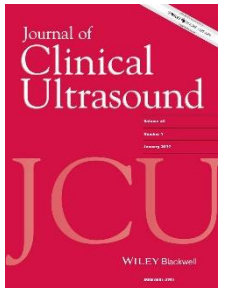


TABLE 3
Comparison of Pre- and Posttreatment Differences for Gestational Ages, Laboratory Parameters, and Volume Measurements Using XI VOCAL Method Between Oral Micronized Progesterone Group and Controls

Parameter	OMP Group (n = 30)	Control Group (n = 30)	*p* Value
Gestational age (weeks)	54 ± 16	47 ± 13	0.07†
CRL (mm)	425 (145–1,280)	258 (88–936)	0.02*
Progesterone (ng/ml)	50 (35–252)	37 (31–133)	0.50*
β-HCG (mIU/ml)	576 (184–2,623)	515 (132–2,853)	0.56*
Gestational sac volume (cm^3)	356 (54–1,100)	249 (7–1,447)	0.07*
Amniotic sac volume (cm^3)	549 (44–2,070)	350 (13–2,395)	0.07*
Placental volume (cm^3)	336 (67–1,077)	141 (29–900)	0.007*
Embryo volume (cm^3)	1,046 (87–8,671)	1,069 (156–4,329)	0.42*

Назначение микронизированного прогестерона было ассоциировано с увеличением объема плаценты после лечения:

прирост объема (336 %, 67 – 1077) в группе микронизированного прогестерона в сравнении с контрольной группой (141 %, 29 – 900)

J Clin Ultrasound **45**:14–19, 2017

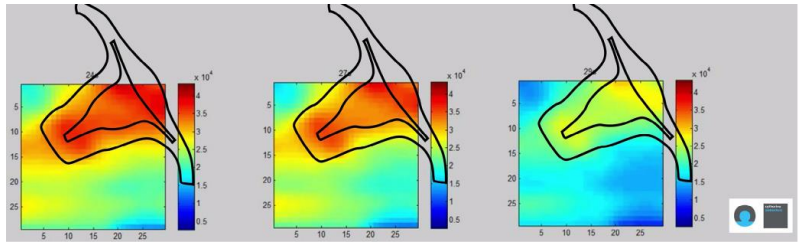
Перистальтика матки и фертильность

Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis

Nienke Petronella Maria Kuijsters [a,b,*], *Willem Gerardus Methorst* [a], *Madeleine Susanne Quirine Kortenhorst* [a], *Chiara Rabotti* [b], *Massimo Mischi* [b], *Benedictus Christiaan Schoot* [a,b,c]

[a] *Department of Obstetrics and Gynaecology, Catharina Hospital, Eindhoven, The Netherlands*
[b] *Department of Electrical Engineering (Signal Processing Systems), Eindhoven Technical University, Eindhoven, The Netherlands*
[c] *Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital (UZ) Gent, Gent, Belgium*

RBMO
REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE



Базовая перистальтика матки, маточных труб необходима для реализации репродуктивной функции, обеспечивая движение ооцита и плодного яйца

Table 1 – Characteristics of UP. Frequency, amplitude and direction of UC in different phases of the menstrual cycle (van Gestel et al., 2003).

	Menstruation	Follicular phase		Luteal phase	
		Mid	Late	Early	Late
Frequency (contr./min)	0.33–3.0	1.5–3.3	3.0–6.0	2.0–4.0	0.8–1.8
Amplitude (mmHg)	13.6	5.2	2.9	Amplitude rises	
Direction	FC	FC/CF	CF	CF/opposing	Opposing/no contractions

CF = cervix to fundus; FC = fundus to cervix; opposing = contractions starting in the cervical as well as in the fundal region; UC = uterine contraction; UP = uterine peristalsis.

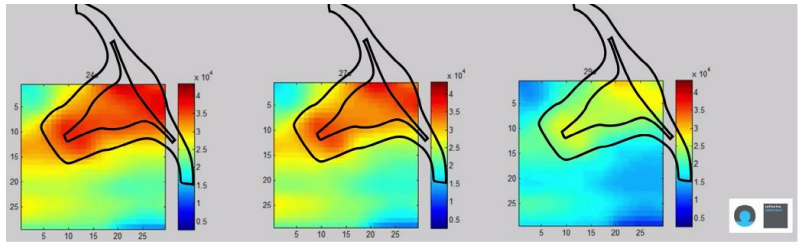
Перистальтика матки и фертильность

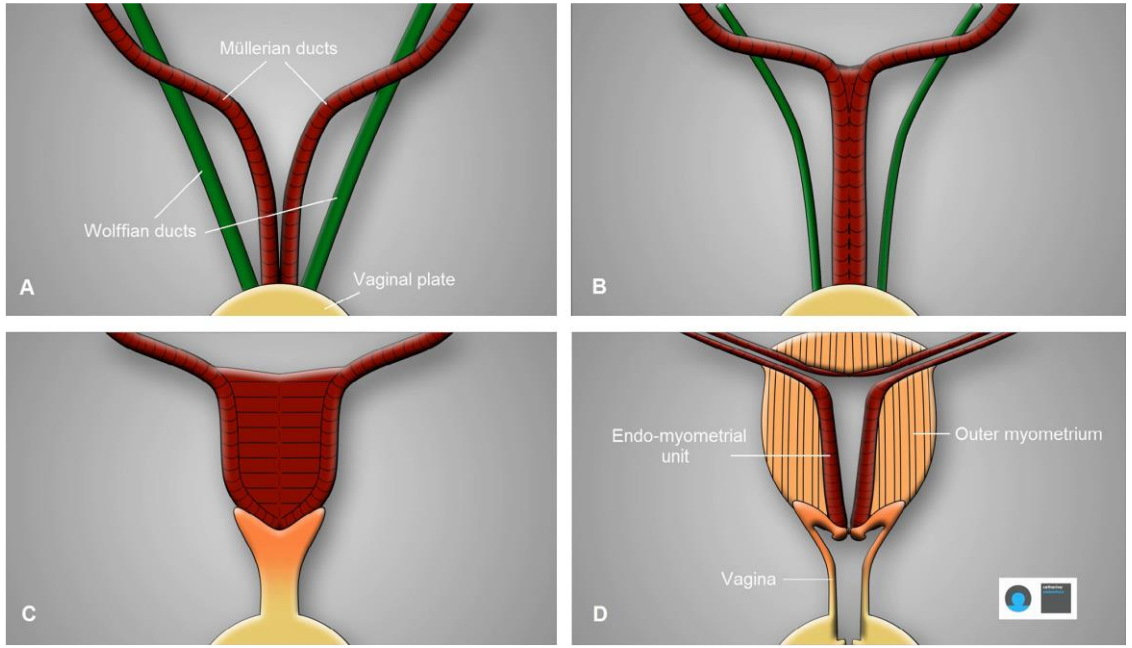
Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis

Nienke Petronella Maria Kuijsters [a,b,*], *Willem Gerardus Methorst* [a], *Madeleine Susanne Quirine Kortenhorst* [a], *Chiara Rabotti* [b], *Massimo Mischi* [b], *Benedictus Christiaan Schoot* [a,b,c]

[a] *Department of Obstetrics and Gynaecology, Catharina Hospital, Eindhoven, The Netherlands*
[b] *Department of Electrical Engineering (Signal Processing Systems), Eindhoven Technical University, Eindhoven, The Netherlands*
[c] *Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital (UZ) Gent, Gent, Belgium*

RBMO
REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE





различные отделы генитального тракта, имеющие различное эмбриологическое происхождение, отличаются различной ритмикой и динамикой перистальтики

Перистальтика матки и фертильность

Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis

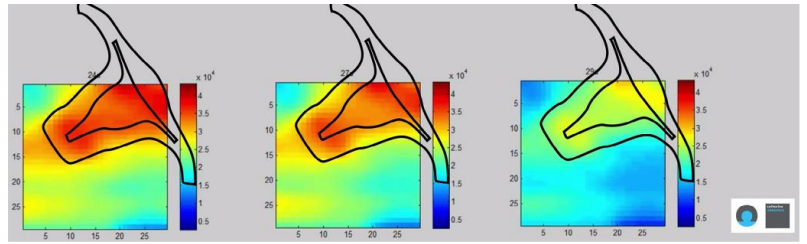
Nienke Petronella Maria Kuijsters [a,b,], Willem Gerardus Methorst [a], Madeleine Susanne Quirine Kortenhorst [a], Chiara Rabotti [b], Massimo Mischi [b], Benedictus Christiaan Schoot [a,b,c]*

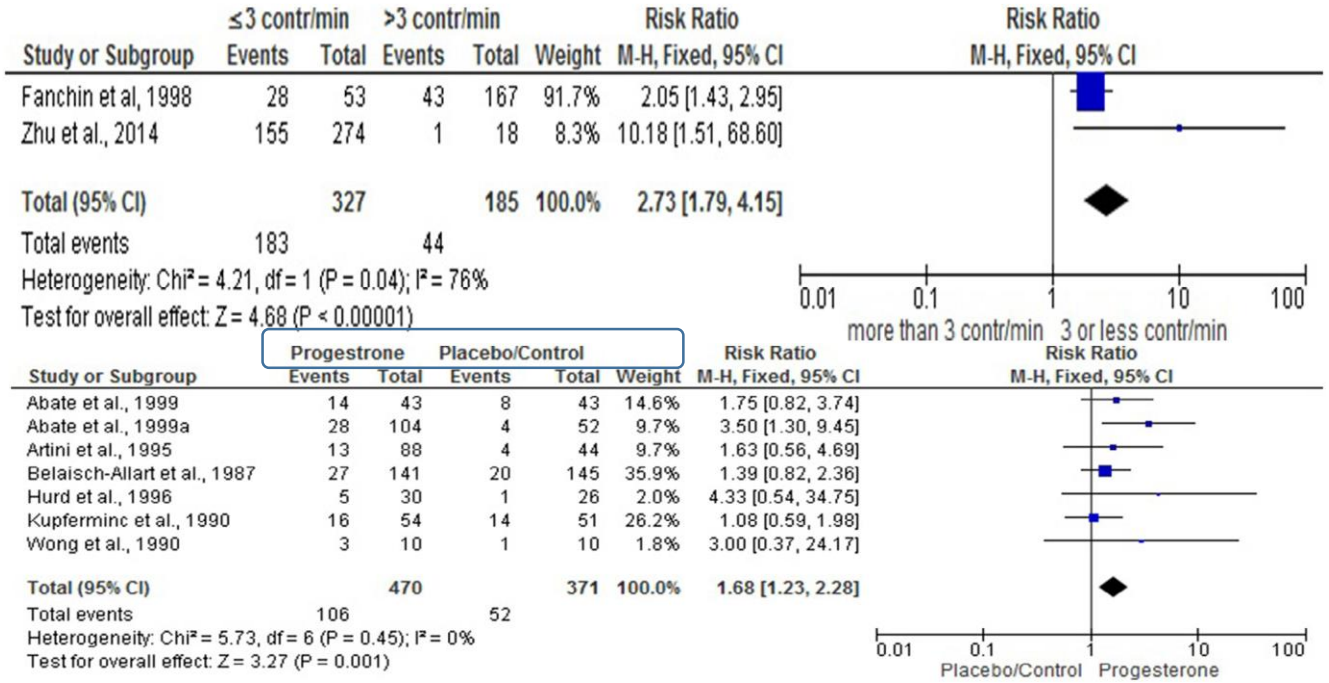
[a] *Department of Obstetrics and Gynaecology, Catharina Hospital, Eindhoven, The Netherlands*

[b] *Department of Electrical Engineering (Signal Processing Systems), Eindhoven Technical University, Eindhoven, The Netherlands*

[c] *Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital (UZ) Gent, Gent, Belgium*

RBMO REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE





Выводы авторов: некоторые лекарственные средства, например, прогестерон, через нормализацию перистальтики увеличивают шансы наступления беременности

Перистальтика матки и фертильность

Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis

Nienke Petronella Maria Kuijsters [a,b,*], *Willem Gerardus Methorst* [a], *Madeleine Susanne Quirine Kortenhorst* [a], *Chiara Rabotti* [b], *Massimo Mischi* [b], *Benedictus Christiaan Schoot* [a,b,c]

[a] *Department of Obstetrics and Gynaecology, Catharina Hospital, Eindhoven, The Netherlands*
[b] *Department of Electrical Engineering (Signal Processing Systems), Eindhoven Technical University, Eindhoven, The Netherlands*
[c] *Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital (UZ) Gent, Gent, Belgium*

RBMO REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE

Table 4 – GRADE quality assessment.

GRADE quality assessment Outcome: pregnancy rate								Relative effect	Absolute effect	
No. of interventions/total participants (studies)	Type of evidence	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Effect size	Overall quality	RR (95% CI)	Assumed risk without intervention[h]	Risk difference
Progesterone 470/841 (7 RCT)	4	0	0	0	−1	0	Moderate ⊕⊕⊕◯	1.68 (1.23–2.28)	14.0%	9.5% more (3.2–19.7%)
Prostaglandins 314/609 (3 RCT)	4	−1	−1	0	−1	0	Very low[a] ⊕◯◯◯	1.68 (1.13–2.50)	10.9%	7.4% more (1.4–16.4%)
Anticholinergic agents 93/186 (2 RCT)	4	−1	0	0	−1	0	Low[a] ⊕⊕◯◯	1.82[g] (1.10–3.03)	18.3%	15.0% more (1.8–37.1%)
Beta-adrenergic receptor antagonists 212/364 (3 RCT)	4	−1	−1	0	−1	0	Very low[c] ⊕◯◯◯	1.14 (0.80–1.63)	23.7%	No sig. diff.
Oxytocin receptor antagonists 490/980 (2 RCT)	4	0	−1	0	−1	0	Low[d] ⊕⊕◯◯	1.14 (1.00–1.31)	43.5%	No sig. diff.
Prostaglandin synthetase inhibitors 581/1152 (7 RCT)	4	−1	−1	0	−1	0	Very low[e] ⊕◯◯◯	1.35[g] (1.15–1.58)	29.4%	10.3% more (4.4–17.1%)
Nitric oxide donors 180/358 (3 RCT)	4	0	−1	0	−1	0	Low[f] ⊕⊕◯◯	1.03 (0.76–1.39)	30.9%	No sig. diff.

Из всех ЛС, влияющих на перистальтику, прогестерон имеет наиболее доказательную базу

Оптимальная доза вагинального прогестерона???

Effectiveness of high-dose transvaginal progesterone supplementation for women who are undergoing a frozen-thawed embryo transfer

Yihsien Enatsu[1] | Noritoshi Enatsu[2] | Kanako Kishi[1] | Toshiro Iwasaki[1] | Yukiko Matsumoto[1] | Shoji Kokeguchi[1] | Masahide Shiotani[1]

TABLE 1 Baseline characteristics of the full set of patients

Variable	1200 mg	900 mg	*P*-value
Study period	Jan. 2012-Mar. 2014	Apr. 2014-Nov. 2015	–
(duration)	(27 months)	(20 months)	
FET cycles	1188	822	–
Age[a]	34.4 ± 3.8	34.9 ± 3.5	.13
No. of patients aged >37 years (%)	290 (24.4)	212 (25.8)	.48
No. of ART experiences[a]	1.4 ± .97	1.4 ± .94	.90
Indications for ART (%)			
Tubal factors	683 (57.5)	683 (51.7)	–
Endometriosis	116 (9.8)	78 (9.5)	–
Male factors	324 (27.3)	230 (28.1)	–
Immune factors	18 (1.5)	7 (0.9)	–
Unexplained infertility	206 (17.4)	197 (24.0)	–
Others[b]	455 (38.3)	290 (35.4)	–

В Японском проспективном исследовании сравнивалась эффективность 2 доз вагинального прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в криопротоколе:

- 1200 мг в сутки (n=1188)
- 900 мг в сутки (n=822)

Reprod Med Biol. 2018;17:242–248.

Оптимальная доза вагинального прогестерона???

Effectiveness of high-dose transvaginal progesterone supplementation for women who are undergoing a frozen-thawed embryo transfer

Yihsien Enatsu[1] | Noritoshi Enatsu[2] | Kanako Kishi[1] | Toshiro Iwasaki[1] | Yukiko Matsumoto[1] | Shoji Kokeguchi[1] | Masahide Shiotani[1]

TABLE 2 Clinical outcomes between the 1200 mg group and the 900 mg group

	Overall				Age ≤37 years				Age >37 years			
Variable	1200 mg n = 1188	900 mg n = 822	OR	*P*-value	1200 mg n = 898	900 mg n = 610	OR	*P*-value	1200 mg n = 290	900 mg n = 212	OR	*P*-value
Clinical pregnancy (N, %)	753.0 (63.2) >	473.0 (57.5)	1.28	<.01*	590.0 (65.7)	376.0 (61.6)	1.19	.10	163.0 (56.2)	97.0 (45.8)	1.5	.02
Chemical spontaneous abortion (N, %)	168.0 (14.1) <	131.0 (15.9)	.81	.10	110.0 (12.2)	90.0 (14.7)	.83	.43	58.0 (20.0)	41.0 (19.3)	0.97	.98
Live birth (N, %)	480.0 (40.4) >	294.0 (34.8)	1.22	<.01*	413.0 (46.0)	240.0 (39.3)	1.31	.02	88.0 (30.3)	56.0 (26.4)	1.21	.36
Serum progesterone level (ng/mL)[a]	12.6 ± 5.4	13.4 ± 4.1	–	<.01*	12.6 ± 5.4	13.4 ± 4.1	–	<.01*	12.7 ± 5.6	13.4 ± 4.1	–	<.01*
No. of additional progesterone uses (N, %)	281.0 (23.5)	29.0 (3.5)	8.3	<.01*	209.0 (23.2)	23.0 (3.8)	7.70	<.01*	72.0 (24.8)	6.0 (2.8)	11.3	<.01*

wileyonlinelibrary.com/journal/rmb

Reprod Med Biol. 2018;17:242–248.

Оптимальная доза вагинального прогестерона???

Effectiveness of high-dose transvaginal progesterone supplementation for women who are undergoing a frozen-thawed embryo transfer

Yihsien Enatsu[1] | Noritoshi Enatsu[2] | Kanako Kishi[1] | Toshiro Iwasaki[1] | Yukiko Matsumoto[1] | Shoji Kokeguchi[1] | Masahide Shiotani[1]

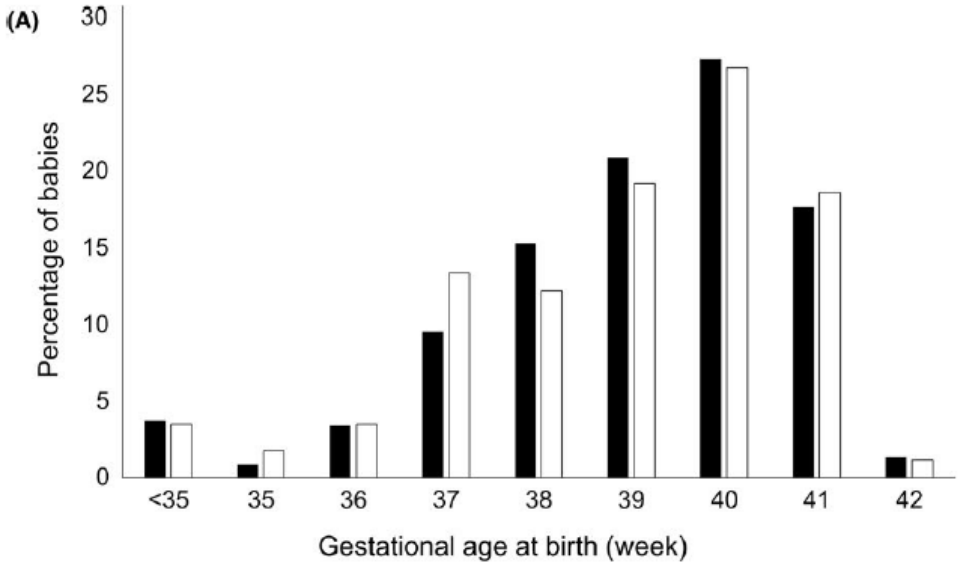


FIGURE 1 A, Distribution of the gestational ages at birth among the 1200 mg group (■) and the 900 mg group (□). B, Comparison of the birthweight of

Conclusion: High-dose transvaginal progesterone of 1200 mg/d as luteal support contributed to good pregnancy outcomes.

Доза 1200 мг в сутки была ассоциирована с более высокой частотой наступления беременности (63,2% vs 57,5%) и снижением риска преждевременных родов

wileyonlinelibrary.com/journal/rmb

Reprod Med Biol. 2018;17:242–248.

Протоколы ВРТ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

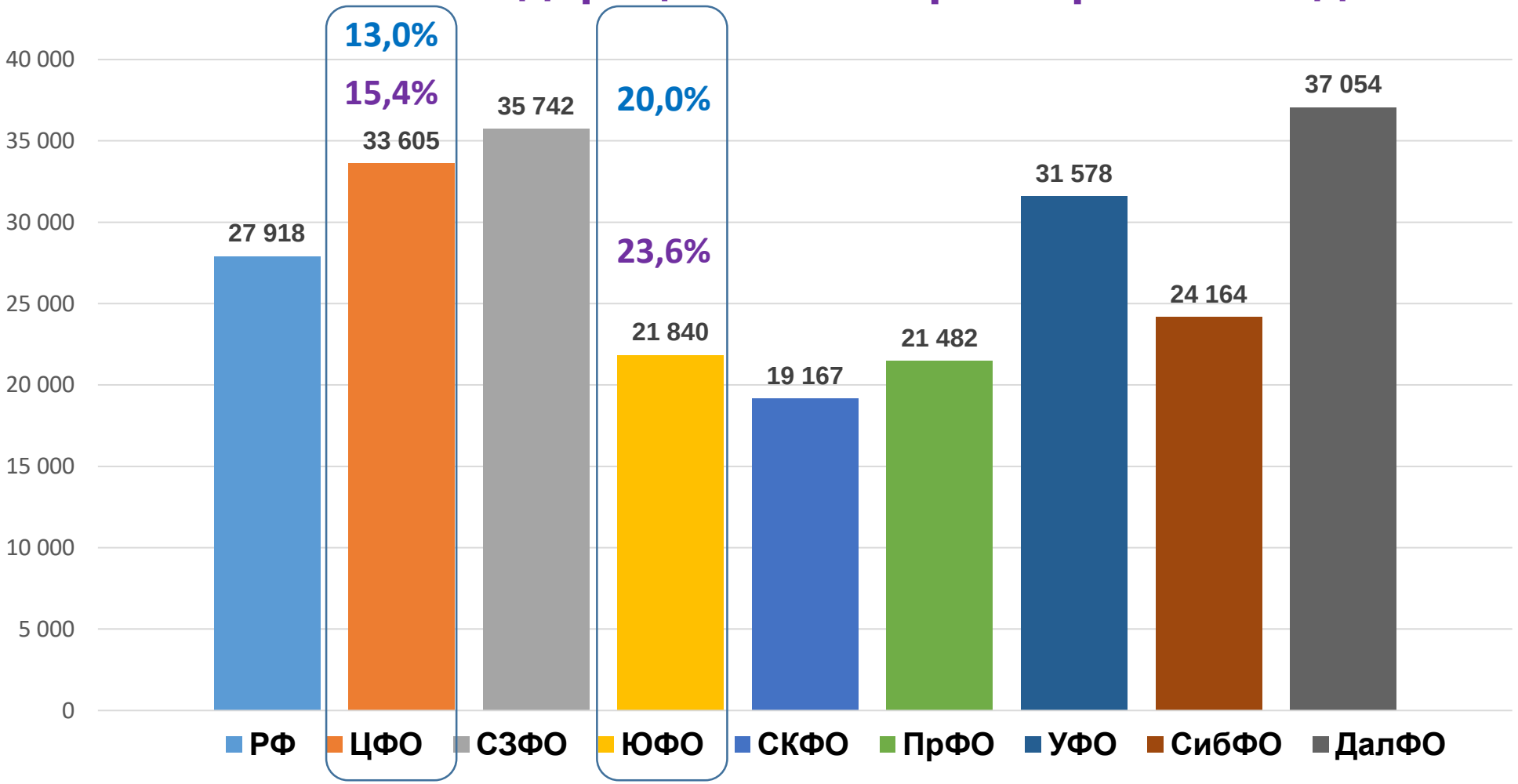
от 30 октября 2012 года N 556н

Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий

Код	Анатомо-терапевтическо- химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД	СКД
G03DA	Производные прегн-4-ена		0,8			
		Прогестерон		мг	600	12000
G03DB	Производные прегнадиена		0,2			
		Дидрогестерон		мг	60	1200

Препарат	Стоимость упаковки (розн)	Стоимость за таб/капс	Дозировка в сутки (по рекомендациям Стандарта)	Стоимость рекомендованного курса, руб. на пациента	Разница в сравнении с самым недорогим курсом
Праджисан 200 мг № 10	261.0	26.1	интравагинально по 600 мг/сут курсовая доза 12 000 мг	1 566	0%
Утрожестан 200 мг № 14	430.0	30.7		1 843	17.7%
Ипрожин 200 мг №15	412.0	27.5		1 648	5.2%
Дюфастон 10 мг №20	554.0	27.7	60 мг сут/ 1200 мг курсовая доза	3 324	112.3%

Средняя заработная плата среднего медицинского (фармацевтического) персонала в организациях государственной и муниципальной форм собственности по субъектам Российской Федерации за январь-март 2017 года*



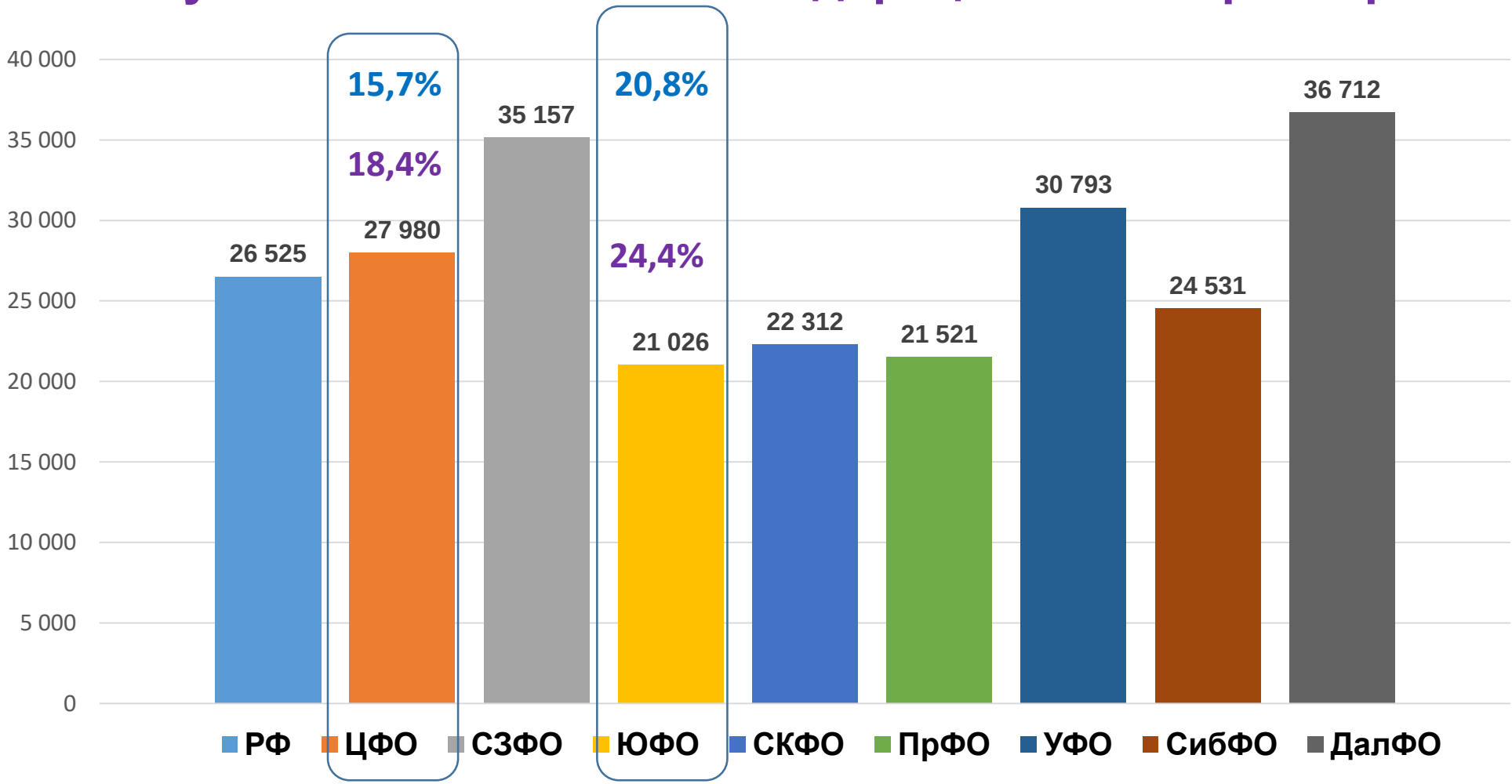
Стоимость курса

Праджисана 4385

Утрожестана 5160

*Росстат, 2017

Средняя заработная плата педагогических работников дошкольных образовательных учреждений в организациях государственной и муниципальной форм собственности по субъектам Российской Федерации за январь-март 2017 года*



Стоимость курса

Праджисана 4385

Утрожестана 5160

*Росстат, 2017

Оплата поддержки лютеиновой фазы в протоколах ВРТ: опыт Санкт-Петербурга

Приложение № 12-е/март-декабрь к Генеральному тарифному соглашению на 2019 год

Тарифы на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО) с 01.03.2019 по 31.12.2019

831180	Ведение посттрансферного периода (поддержка лютеиновой фазы после ЭКО) (в условиях дневного стационара)	5 207,50			- при проведении в 2019 году поддержки лютеиновой фазы после случаев ЭКО, выполненных в 2018 году, счета за которые предъявлены к оплате по тарифам, действовавшим в 2018 году (1, 2, 3, 4 этапы, в том числе криоперенос).

на поддержку лютеиновой фазы до выполнения исследования уровня ХГЧ в крови выделяется 5207,50 руб.

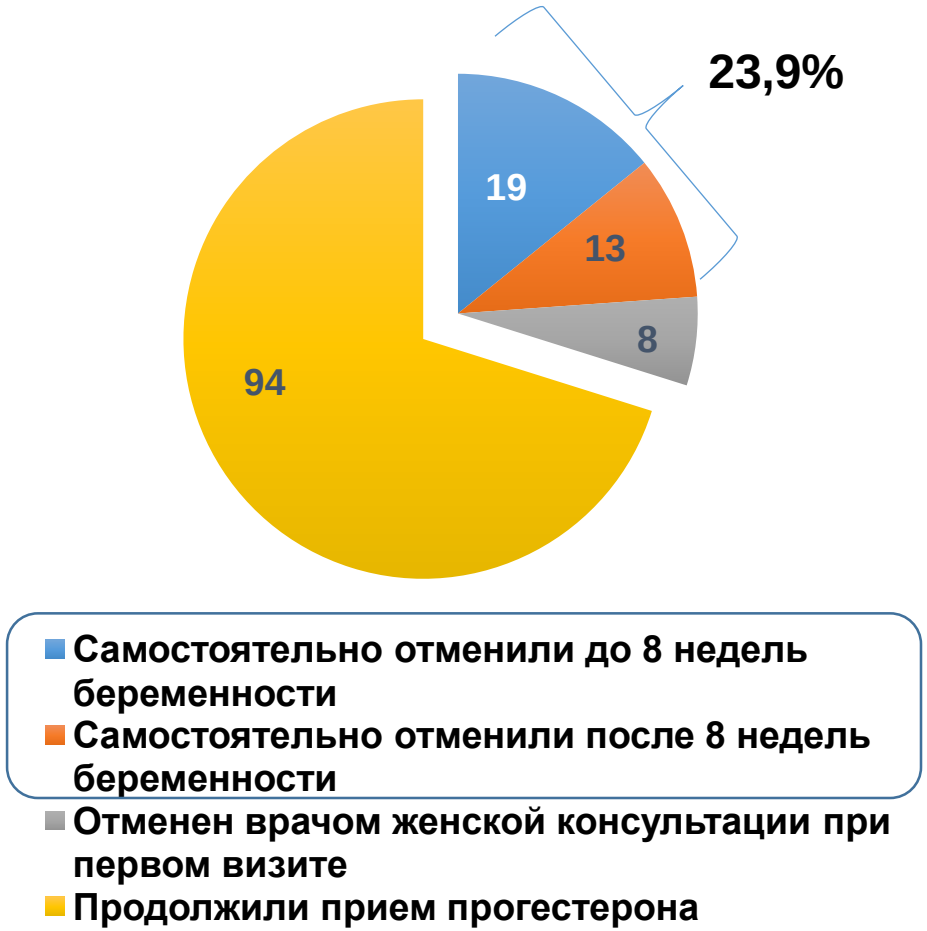
При положительном тесте приобретение препаратов для дальнейшей поддержки лютеиновой фазы производится за личные средства

Анкетирование пациентов после проведения ЭКО с подтвержденной клинической беременностью

В 3-х клиниках Санкт-Петербурга, оказывающих ВРТ в рамках ОМС, после подтвержденной клинической беременности было произведено консультирование по ведению беременности при сроке гестации 10-14 недель (n=134 пациентки).

После подтверждения клинической беременности всем пациенткам было рекомендовано продолжение поддержки лютеиновой фазы до 8 недель беременности включительно, далее - на усмотрения врача акушера-гинеколога женской консультации.

Анкетирование пациентов после проведения ЭКО с подтвержденной клинической беременностью



Из пациенток, самостоятельно отменивших препараты прогестерона, 28,1% определили причину отмены - высокую стоимость препаратов

Клинический случай

- Пациентка 33 лет работает логопедом в детском саду в с анамнезом бесплодия в течение 5 лет в 2016 году вступила в протокол ЭКО/ИКСИ с диагнозом Бесплодие I. Мужской фактор.
- В результате переноса 2-х эмбрионов наступила клиническая многоплодная беременность .
- В сроке беременности 12 недель микронизированный прогестерон был отменен. В 18 недель произошел самопроизвольный выкидыш.
- Семья распалась.
- В 2017 году наступила спонтанная беременность вне брака.
- Приняла решение самостоятельно растить будущего ребенка.
- В сроке беременности 7 недель госпитализируется в гинекологическое отделение с диагнозом начавшийся выкидыш.
- После выписки из стационара рекомендовано продолжить применение микронизированного прогестерона до 34 недель беременности с учетом того, что пациентка отнесена в группу риска по преждевременным родам.
- Назначен праджисан по 200 мг 2 раза в день до 34 недель.

Что говорят о препарате Праджисан пациентки?

Праджисан...?

Елена • Все записи пользователя в сообществе
27 мая 2016, 14:22 • Протоколы ЭКО (Все о них, все об этом периоде.+Гиперстимуляция)

Всем привет! Вчера была пункция, взяли 15 клеточек, сегодня звонила своему врачу, развивается 12 энбрионичков. Эко у меня по ОМС. Мне был выдан препарат Праджисан на 6 дней. Как я понимаю это аналог утрожестана, но более дешевый и индийский. Так вот в чем вопрос....Им пользоваться или лучше свой утрожестан купить? Или вообще зря заморачиваюсь?!

NaRa 28 мая 2016, 17:25
Россия, Киселевск

Я его с начала беременности принимаю, дешевле в два раза а принцип один

Ответить

Ира 27 мая 2016, 14:35
Россия, Тамбов

мне один из моих многочисленных врачей,наоборот советовала поменять утрожестан на праджисан....

Ответить

Татьяна 27 мая 2016, 14:26
Россия, Пермь

В данный момент ставлю его,нормальный препарат.В протоколе назначали утрожестан.

Ответить

Отличный аналог дорогущего Утрожестана

Опубликовано 11 Июнь, 2016 - 16:32
отзыв от Светлана15121989

Достоинства: 100% помогает и без побочных эффектов, недорогой

Девочки, всем доброго времени суток.

Во время беременности, мне был назначен препарат для поддержания беременности - УТРОЖЕСТАН. Дозировка было по 600 единиц в сутки, поэтому на этом препарате можно было разориться(((. Но так как вариантов не было (а они были - ПРАДЖИСАН!!! В 2 (два!!!) раза дешевле!!!)только я об этом не знала...), а беременность долгожданная и очень-очень желанная - приходилось тратиться...

Вот мне интересно, почему гинекологи при назначении УТРОЖЕСТАНА даже не упоминают о существовании ПРАДЖИСАНА? Узнала чисто случайно от одной знакомой девочки. Хотя, когда спросила свою гинекологиню "МОЖНО ЛИ???", получила ответ "НУ ПОПРОБУЙ, ПРОСТО НЕ ВСЕМ ПОДХОДИТ"

Так как я пользовалась и одним, и вторым средством, могу сказать что разницы никакой не увидела. Использовала и вагинально, и оральноII! Советовала всем знакомым беременным этот аналог, и ни у одной не было никаких побочных действий.

Итог, беременность сохранена!!! Хотя до этой беременности имели место два выкидыша (тогда не принимала никакой поддерживающей терапии).

Так что я однозначно ЗА.

написать модератору

Светлана15121989 рекомендует Гормональные препараты Праджисан

Материалы с сайтов:http://irecommend.ru; https://www.babyblog.ru

Что говорят о препарате Праджисан пациентки?

Автор: Киндер случись

В местном ЦПС мне прописали после нескольких курсов Дюфастона его новый улучшенный аналог — Праджисан фирмы SUN Фармасьютикал Индастриз Лтд. Фишка его заключается в том, что он по 100 и 200 мг выпускается, а значит кому показана доза в 200 мг в день (как мне) — приём разовый.+ его можно применять и перорально (классически, пить) и вагинально — что особенно актуально тем, у кого не беспроблемный желудок и печень. Так же в показаниях есть свои нюансы в зависимости от вида применения. После такой презентации от врача думала что он ещё дороже чем Дюфастон стоит (последний раз я его брала больше чем за 500 рублей!), но к моему удивлению стоимость его составила 215 рублей всего.
В интернете почти нет отзывов о нём. Поиском на данном сайте тоже никакой информации. Давайте делиться опытом у кого он есть .

#2, 1 апреля 2013

Автор: Мелкая Злюка

Это скорее ближе к утрику, чем к дюфастону, а цена приятная!

0 0

#4, 1 апреля 2013

Автор: zhanneta , Петрозаводск

Цена действительно радует, надо взять на заметку

0 0

Материалы с сайта: :http://www.my-bt.ru/talk/post27484.html

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 “Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации”

Указания для руководителей здравоохранения

Задача 1. Обеспечение рационального использования лекарственных препаратов для медицинского применения.

Задача 2. **Совершенствование порядков формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг.**

Задача 3. Обеспечение безопасности, эффективности и качества лекарственных препаратов для медицинского применения.

Задача 4. Совершенствование государственного регулирования цен на лекарственные препараты для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг.

Задача 5. Повышение квалификации медицинских и фармацевтических работников.

Праджисан – широкий опыт применения в РФ

Казань, кафедра акушерства и гинекологии Казанской медицинской академии – профессор Мальцева Л.И. и др. Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности. Гинекология, № 2, 2015.

Екатеринбург, Уральский НИИ Охраны материнства и младенчества –

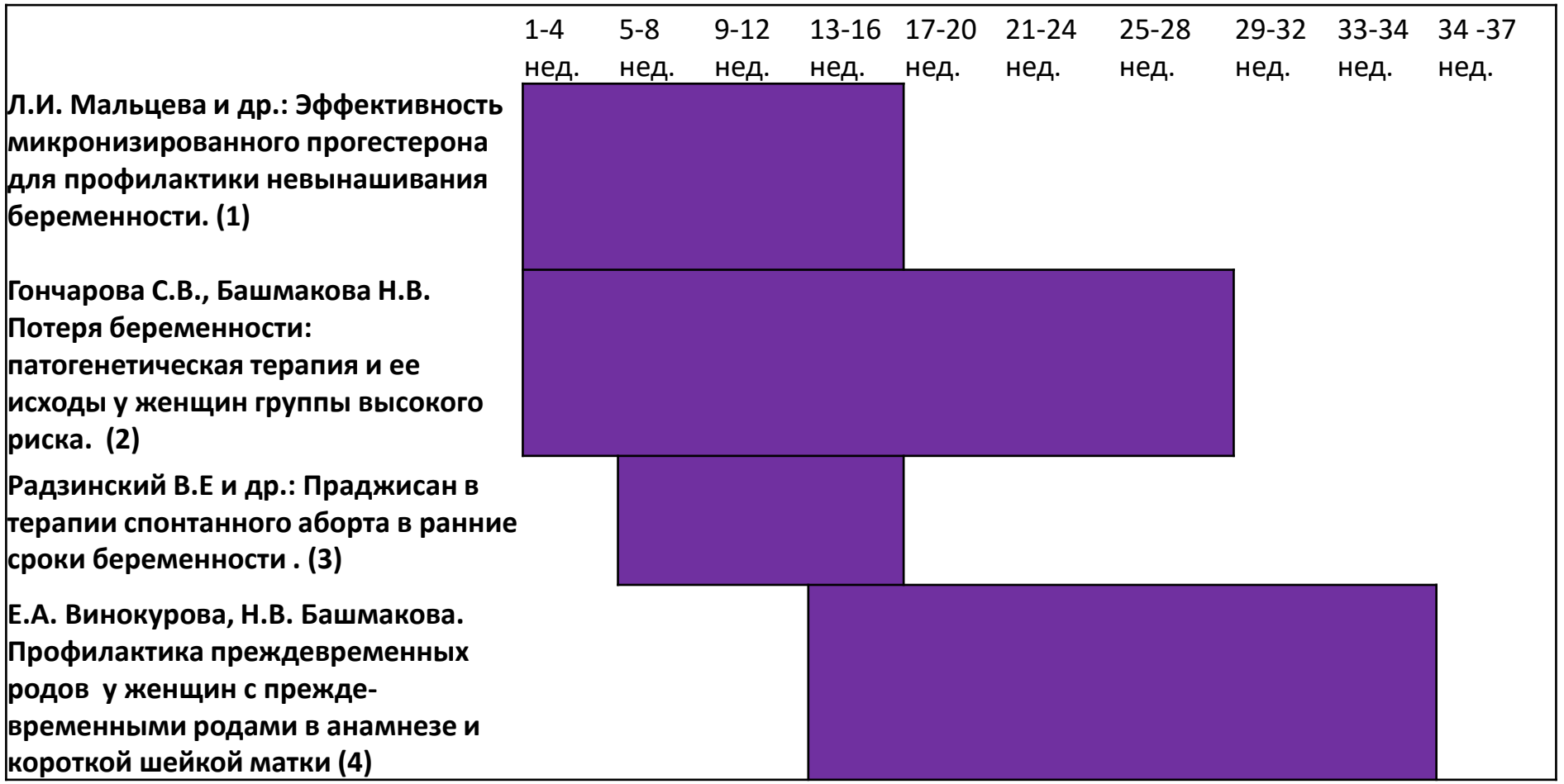
- профессор Башмакова Н.В. и др. Потеря беременности: патогенетическая терапия и ее исходы у женщин группы высокого риска. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014 год, том 13, № 3, стр.19-26.
- профессор Башмакова Н.В. и др. Профилактика преждевременных родов прогестинами у женщин с преждевременными родами в анамнезе. Акушерство и гинекология, № 3, 2016.

Москва, кафедры акушерства и гинекологии РУДН – профессор Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. и др. Угроза спонтанного аборта: старые контраверсии – новые возможности. Статус Презенс, №6(17), 2014.

Волгоград, кафедра акушерства и гинекологии ВолгГМУ – профессор Ткаченко Л.В. и др «Коррекция гормонального гомеостаза у женщин с бесплодием и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. Гинекология, 2014, т.16, стр.24-27.

Санкт-Петербург, НИИ Акушерства и гинекологии им Отта – профессор Ярмолинская М.И. Опыт применения микронизированного прогестерона в комбинированной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе. Акушерство и гинекология, № 9, 2014.

Исследования эффективности и безопасности Праджисана проведены в разные сроки беременности



1. Гинекология. 2015. 17 (2): 56–59
2. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(3): 19-26.
3. Статус презенс ", № 6 (17) ,2014
4. "Акушерство и гинекология ", № 3 ,2016 , стр. 19-27.

Прогестерон и репродукция

AOGS
ACTA Obstetricia et Gynecologica Scandinavica

Clinical roles and applications of progesterone in reproductive medicine: an overview

MARCO FILICORI*

Reproductive Medicine Unit, GynePro Medical Group, Bologna, Italy

Abstract

The physiologic and clinical value of progesterone is undisputed and a cornerstone of human reproduction. Better understanding of the exact dynamics and effects of endogenous progesterone secretion, as well as its therapeutic actions, is critical to ensure optimal clinical results in artificial reproduction technology, and to enhance chances of successfully completing pregnancy. Novel progesterone-based drugs and administration regimens will provide clinicians with greater options to make the management and treatment of infertile couples less burdensome and more successful.

«в настоящее время нет фармакологической замены прогестагенам в лечении бесплодия и в аранжировке вспомогательных репродуктивных технологий»

Key Message

Pharmaceutical developments in progesterone administration now allow effective and patient-friendly luteal phase support in infertility treatment.

«Фармацевтические исследования в области путей введения прогестерона, в итоге, обеспечили эффективный и удобный способ для пациентов с целью поддержки лютеиновой фазы при лечении бесплодия»

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica **94** (2015) 3–7

Вагинальный прогестерон - поддержка ЛФ в протоколах ВРТ: систематический обзор

AOGS
ACTA Obstetricia et Gynecologica Scandinavica

AOGS REVIEW ARTICLE

Clinical use of progesterone in infertility and assisted reproduction

WALTER CIAMPAGLIA* & GRACIELA E COGNIGNI*

Reproductive Medicine Unit, GynePro Medical Group, Bologna, Italy

Abstract

Introduction. Progesterone is essential in establishing and maintaining early pregnancy. This article discusses the clinical applications of progesterone in reproductive medicine and in the management of infertile patients, focusing on the different available formulations of this drug. *Material and methods.* The literature of the last 20 years was reviewed and the most rilevant studies were critically analyzed. Conclusions. Intramuscular or vaginal progesterone administration is critical to support the luteal phase following in-vitro fertilization and is widely employed in intrauterine insemination cycles as well. Furthermore, this hormone is usually administered in many disorders of the first trimester of pregnancy, including threatened abortion and recurrent miscarriage, but the evidence supporting its clinical efficiency is inconsistent.

… более 20 лет доказанной эффективности делает вагинальные формы прогестерона препаратом выбора для поддержки лютеиновой фазы в протоколах ВРТ…

Acta Obstet Gynecol Scand. 2015; 94 Suppl. 161:17-27.

Начало эры персонифицированной медицины

«To understand the promise of pharmacogenomics, let's look at the way we currently treat patients… If the medication doesn't work in four to six weeks, you may be switched to another medicine, or get another medication added on top of the first… We've learned that this trial-and-error approach leads to patient dissatisfaction, poor clinical outcomes, and greater expense, especially for chronic diseases. **But in many situations this empirical approach is the best approach we have.** Personalized medicine aims to streamline clinical decision making by using biological information available through a genetic test or biomarker…»

FDA

Чтобы понять перспективы фармакогеномики, давайте посмотрим на настоящее лечение пациентов… Если какое-то лекарство не работает в течение нескольких недель, вы можете переключиться на другое лекарственное средство или получить другой препарат поверх первого…

Ситуация проб и ошибок приводит к неудовлетворенности пациентов и неудовлетворительным клиническим исходам, особенно при хронических заболеваниях. Но во многих ситуациях именно эмпирический подход является наилучшим подходом. Персонифицированная медицина стремится упорядочить процесс принятия клинических решений с использованием биологической информации, доступной через генетические тесты или определение биомаркеров…

Issam Zineh , директор Бюро клинической фармакологии FDA, 2015

Благодарю за внимание!

tapnatalia@yandex.ru