

Latvijas cilvēka reprodukcijas biedrība

Estrogēnu pielietošana ART
programmās.
Zinātniski – klīniskās rekomendācijas.



2015. gads

Anotācija

Šīs zinātniski – klīniskās rekomendācijas ir veltītas estrogēnu pielietošanai ART praksē. Šajās vadlīnijās tiek izskatīti jautājumi, kuri saistīti ar estrogēnu lietošanu kā monoterapijā, tā arī kombinācijā ar gestagēniem superovulācijas stimulācijas programmās, oocītu donēšanas programmās, kriokonservētu / atsaldētu embriju pārnese protokolos, implantācijas un agrīnas grūtniecības atbalstam.

Rekomendācijas paredzētas speciālistiem, kuri strādā reproduktoloģijā, ārstiem ginekologiem – dzemdību speciālistiem, rezidentiem. Zinātniski – klīniskās rekomendācijas sagatavojusi Latvijas Cilvēka Reprodukcijas Biedrības ekspertu grupa.

SAĪSINĀJUMU SARAKSTS

ART – asistētās reproduktīvās tehnoloģijas

IVF – medicīniska *in vitro* apaugļošana (angļu val., *in vitro fertilisation*);

ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology

AFC – antrālo folikulu skaits (antral follicle count)

AMH – antimillera hormons

ICSI - intracitoplazmatiskā viena spermatozoīda injekcija (angļu val., *intracytoplasmic sperm injection*)

PCOS – policistisku olnīcu sindroms

FSH – folikulus stimulējošais hormons

USS – ultrasonoskopiska izmeklēšana

OHSS – olnīcu hiperstimulācijas sindroms

LCRB - Latvijas Cilvēka Reprodukcijas Biedrība

SATURS

Ievads	5
Vāja olnīcu atbilde	5
Plāns endometrijs	7
Oocītu un embriju donēšana	8
Krioprezervētu/atsaldētu embriju pārnese	8
Estrogēnu lietošana grūtniecībās laikā	9
Estradiola farmakokinētika	10
<i>Estrogēnu pielietojums ART programmās</i>	11
Oocītu un embriju donēšana	11
ART programmas ar krioprezervētu embriju pārnesei	12
Plāns endometrijs: estrogēnu atbalsts	12
Izmantotās literatūras saraksts	14
LCRB ekspertu padomes atzinums	18

IEVADS

Hormonālo preparātu klāstā, kuri tiek lietoti ART programmas, īpašu vietu ieņem estrogēni. Ja progesteronu preparātu nozīmēšana implantācijas un agrīnas grūtniecības atbalstam ir skaidri definēta un likumīga, tad estrogēnu pielietošanas lietderība ir mazāk acīmredzama un ir vēl precizējama. Tas attiecas uz estrogēnu lietošanu olnīcu „vājas atbildes” gadījumos superovulācijas stimulācijas gaitā, nepietiekami bieža endometrija gadījumā, donoru oocītu un donoru embriju programmās, ART ciklos ar krioprezervētiem/atsaldētiem embrijiem, pēc transfēra perioda atbalstam un agrīnā grūtniecībā.

Galvenie faktori, kuri nosaka ART programmu produktivitāti, ir: iegūto oocītu skaits un kvalitāte, endometrija biezums kā endometrija proliferatīvā potenciāla rādītājs un tā gatavība pregravidārai transformācijai un embriju implantācijai.

VĀJA OLNĪCU ATBILDE

Jāatzīmē, ka ne katrā superovulācijas stimulācijas gaitā izdodas iegūt nepieciešamo vai vismaz minimālo oocītu daudzumu. ART praksē nepietiekami efektīva olnīcu atbilde uz superovulācijas stimulāciju tiek dēvēta par „vāju atbildi” (poor response). Pēc ESHRE ekspertu atzinuma, potenciāli vājas atbildes grupā ir sievietes ar vismaz 2 no 3 vērtēšanas kritērijiem:

- 1) Vecums ≥ 40 gadiem vai jebkurš cits no „vājas atbildes” riskiem (rezecētas olnīcas u.c.)
- 2) „vāja atbilde” uz standarta stimulācijas procedūru anamnēzē (≤ 3 oocīti standarta superovulācijas stimulācijas protokolā),
- 3) ovariālās rezerves samazināšanās – AFC 5-7 vai AMH 0.5- 1.1 ng/ml¹

Vecums ir viens no vadošajiem folikulārā aparāta un ART ietekmējošiem faktoriem. Vāju atbildi uz superovulācijas stimulāciju novēro 40 % IVF un ICSI pacienšu ir vecumā virs 35 gadiem, no tām ap 27 % ir vecumā virs 40 gadiem (2,3). Citi iemesli, kuri var ietekmēt ovariālo atbildi ir olnīcu operācijas, piemēram, rezekcija, elektrokoagulācija, termokauterizācija. Biežākās indikācijas šāda veida operatīvai terapijai ir endometrioze – t.s. „šokolādes cistas”, kuras nereti mēdz recidivēt, PCOS – jāatzīmē šīs problēmas augsts hiperdiagnostikas rādītājs,

bieži tās ir tikai multifolikulāras olnīcas, īpaši jaunām sievietēm. „Vāju atbildi” novēro arī sievietēm pēc pārciestas staru vai ķīmijterapijas. Var būt arī ģenētiska predispozīcija samazinātai folikulārai rezervei un nepietiekamai atbildei uz superovulācijas stimulāciju.

Folikulārās rezerves samazinājumam un potenciāli „vājas atbildes” laboratorie kritēriji ir sekojoši: FSH līmeņa paaugstināšanās ≥ 12 IU/L, AMH samazināšanās < 1 ng/ml. Jāatzīmē, ka nepietiekama oocītu skaita iegūšana ir cieši saistīta ar oocītu kvalitāti: jo zemāka ir olnīcu rezerve, jo zemāka ir oocītu kvalitāte un sliktāki ART rādītāji.

Dažādu formu ovariālas nepietiekamības problēmu risināšana ir viens no biežākiem ART jomā strādājošo speciālistu uzdevumiem. „Vājas atbildes” pārvarēšana, nozīmējot augstākas superovulācijas induktoru devas, agonistu un antagonistu superovulācijas stimulācijas protokolu nozīmēšana bieži nedod vēlamos rezultātus. Cīnoties ar „vājo atbildi”, ievērības cienīgs ir „estrogēnu praimings”, kas vienu mesntruālo ciklu pirms plānotās superovulācijas nozīmēšanas sevī ietver estrogēnu preparātu nozīmēšanu no 21. menstruālā cikla dienas (m.c.d.) (daži pētījumi runā par 2 – 3 mēnešu ilgu praimingu) sekojošās devās: 2 mg transdermālā vai 4 mg peārorālā formā. Pēc atgriezeniskās saites principa šāda terapija nomāc FSH izstrādi, tādējādi paaugstinot ovariālu jutību sekojošai stimulācijai.

Pētot estrogēnu iedarbību pacientu ART sagatavošanas procesā, balstoties uz metaanalīžu publikācijām, kurās tika analizēta „vāja atbilde”, Xiaoxia Chang un līdzautori secināja, ka estradiola preparātu nozīmēšana menstruālā cikla luteīnā fāzē 2-3 mēnešus pirms plānotās superovulācijas stimulācijas veicina labākas kvalitātes lielāku oocītu skaitu iegūšanu. Autori atzīmējuši arī izteikti tendenci biežākai grūtniecības iestāšanās iespējamībai, atcelto ciklu samazināšanos to pacientu grupās, kuras tika sagatavotas ar estrogēniem (bez statistiski ticamas atšķirības).⁴ Estrogēnu lietošanas labvēlīgie iznākumi folikulārā un luteīnā menstruālā cikla fāzēs „vājas atbildes” sieviešu grupās tika atrasti arī citos pasaulē veiktos pētījumos.^{5,6,7}

Estrogēnu pielietošanai veltītie metaanalīžu dati ART programmās pierāda estradiola lietošanas lietderību un efektivitāti kombinācijā ar progesteronu, lietotu menstruālā cikla luteīnā fāzē, arī pacientēm ar „vāju atbildi” anamnēzē.²⁷

PLĀNS ENDOMETRIJS

Daži autori endometrija biezumu uzskata par savdabīgu marķieri, kurš ļauj izvērtēt grūtniecības iestāšanās iespējamību.^{8, 9, 10} Endometrija proliferācija un receptivitāte cieši korelē ar estrogēnu, jo īpaši estradiola, sintēzi olnīcās.

Valda uzskats, ka optimāls endometrija biezums uz embriju pārvešanas brīdi dzemdes dobumā ir 8-12 mm. Absolūts pētījumu vairākums pierāda, ka endometrija biezums mazāks kā 8 mm ir prognostiski nelabvēlīgs faktors priekš grūtniecības iestāšanās ART ciklos, ietekmējot arī agrīnu grūtniecības pārtraukšanos un ārpusdzemdes grūtniecības biežumu.^{11, 12, 13}

Endometrija biezuma prognostisks nozīmīgums grūtniecības iestāšanās biežuma ziņā ART programmās tika analizēts donoru oocītu programmu pētījumos.^{14, 15, 16} Vērtējot šos datus, būtu jāpatur prātā, ka oocītu donores ir jaunas sievietes, tādējādi, iegūto oocītu un embriju kvalitāte *a priori* ir laba, pie tam endometrija proliferācija tiek modelēta ar eksogēnu hormonu preparātiem. Noys un līdzautori vērtēja endometrija biezumu 12-jā menstruālā cikla dienā 343 programmētos menstruālos ciklos, kuros tika paredzēts izmantot donoru olšūnas. Pētījumā secināja, ka endometrija biezums zem 8 mm saistās ar zemu grūtniecības iestāšanās un dzemdību biežumu, salīdzinot ar sievietēm, kurām endometrijs bija 9 mm.¹⁷

Endometrijs, kura biezums ir virs 12 mm, nav vērtējams viennozīmīgi. Pēc dažādiem literatūras datiem endometrija biezums virs 12 mm tiek saistīts ar zemu implantācijas biežumu, taču ir pētījumi, kuri liecina, ka endometrija biežumam virs 15 mm nav negatīvas ietekmes uz implantāciju.^{18, 19}

Lai iestātos grūtniecība, optimāla endometrija proliferācija var tikt panākta ar estrogēnu nozīmēšanu programmētā cikla folikulārā fāzē.²⁰ Pie kam jāatzīmē, ka estrogēni vidējās devās ir efektīvāki par zemu vai augstu devu nozīmēšanu.^{7, 21}

OOCĪTU UN EMBRIJU DONĒŠANA

Publikācijas demonstrē, ka vecuma grupā virs 40 gadiem tikai ~10 % sieviešu var rēķināties ar ģenētiski sava bērna dzimšanu ART ciklā.^{2,3} Šī iemesla dēļ pacientes virs 40 gadu vecuma bieži izmanto donoru oocītu programmu.

Sievietēm ar ovariālu nepietiekamību un/vai olnīcu iztrūkumu pirms un pēc embriju transfēra, kuri iegūti ciklā ar donores oocītiem, nepieciešama hormonu aizvietojoša terapija (HAT) ar estrogēnu preparātiem (pirms) un kombinētā terapija ar estrogēnu – gestagēnu preparātiem pēc ET. Pirmsgrūtniecības endometrija transformācija un tai sekojoša implantācija nav iespējama bez adekvātas hormonu aizstājējterapijas. Jāpiebilst, ka sievietēm perimenopauzes periodā un pie priekšlaicīga olnīcu izsīkuma HAT nepieciešama ne tikai ART ciklos, bet arī ikdienišķai hormonu deficīta korekcijai.

KRIOPREZERVĒTU / ATSALDĒTU EMBRIJU PĀRNESE

ART programmās atsevišķu ievērību pelna krioprezervētu / atsaldētu embriju transfēru cikli. Sievietēm ar normālu menstruālo ciklu, kurām nav konstatēts dzimumhormonu deficīts, estrogēnu lietošana nav nepieciešama. Pat vairāk, estradiola nozīmēšana šīm sievietēm var izraisīt priekšlaicīgu endometrija transformāciju un implantācijas loga sašaurināšanos.^{22, 23}

HAT ar estrogēnu preparātu nozīmēšanu folikulārā fāzē un gestagēnu pievienošanu pirms atsaldētu embriju pārneses, turpinot kombinēto hormonālo atbalsta terapiju pēc-transfēra periodā, ir indicēta sievietēm ar samazinātu ovariālo rezervi vai pie anovulatoriem menstruāliem cikliem.^{24, 25, 26}

ESTROGĒNU LIETOŠANA GRŪTNIECĪBAS LAIKĀ

Dzemdniecības praksē estrogēni tiek pielietoti jau vairāk kā pusi gadsimta. Taču dažām meitenēm, kuru mātes bija lietojušas dietilstilbestrolu grūtniecības laikā, pēc dzimšanas tika konstatēts vulvas vēzis. Tas veicināja estrogēnu preparātu ražotājus iekļaut grūtniecību estrogēnu lietošanas kontrindikāciju sarakstā.²⁸ Pacientos un ārstos šis fakts raisīja piesardzību, līdz pat pilnīgai atteikšanās no estrogēnu preparātiem asiņošanas apstādināšanai pie spontānas grūtniecības pārtraukšanās draudiem.

Tajā pašā laikā literatūrā nav datu par eksperimentāliem vai klīniskiem pētījumiem, kuri pierādītu mūsdienīgo estrogēnu preparātu, precīzāk – estradiola, teratogēno efektu. Nav arī datu, kuri atbilstu uz pierādījumiem balstītās (*evidence based*) medicīnas kritērijiem un liecinātu par reproduktīvās sistēmas orgānu veidošanos vai psihoseksuālās attīstības traucējumiem bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā saņēmušas steroīdos hormonus.

Klīniskā prakse rāda, ka, strauja estrogēnu preparātu atcelšana, kuri tikuši nozīmēti pacientei hormonālā atbalsta programmas ietvaros, var kļūt par grūtniecības pārtraukšanās iemeslu, jo nenovēršami noved pie dzimumhormonu koncentrācijas krituma un to deficīta. Par racionālu taktiku tika atzīta pakāpeniska estrogēnu preparātu atcelšana un to lietošanas pārtraukšana periodā no 8. -12. grūtniecības nedēļai (laiks, kad sākas placentas hormonālā aktivitāte).

Estrogēnu nozīmēšanu sievietēm ART programmās arvien turpina attaisnot preparātu efektivitāte pie grūtniecības pārtraukšanās draudu novēršanas agrīnos grūtniecības laikos. Pacientēm būtu jābūt informētām par pretrunīgiem datiem estrogēnu preparātu lietošanas pamācībā un šo hormonu nozīmēšanas praktiskiem ieguvumiem.²⁹

Uz doto brīdi pasaulē ir veikti daudzi pētījumi, kuri apliecina estrogēnu lietošanas nepieciešamību un drošumu grūtniecības saglabāšanai. Oocītu donēšanas programmās estrogēnu lietošana ir saistāma ar labiem neauglības ārstēšanas panākumiem. Balstoties uz savu un pasaules pieredzi, LCRB eksperti uzskata, ka pie noteiktām indikācijām grūtniecības laikā estrogēnu preparātu nozīmēšanas ieguvumi būtiski atsvēr iespējamos lietošanas riskus.

ESTRADIOLA FARMAKOKINĒTIKA

Mūsdienu klīniskā praksē plaši tiek izmantotas divas estradiola preparātu ievades formas: transdermāla un perorāla. Zināms, ka perorālas lietošanas gadījumā, pakāpeniski uzsūcoties no kuņģa- zarnu trakta, medikaments nonāk aknās caur portālo vēnu. 97 % estradiola metabolizējas aknās, kā rezultātā tikai 3 % estradiola nonāk sistēmiskā asinsritē, tas nozīmē, ka ārstnieciskais efekts pamatā tiek saistīts ar metabolītu darbību (estrone, estriols, kateholestrogēnu u.c.).³⁰

Kā būtisks ieguvums transdermālo estrogēnu preparātu lietošanai gan literatūrā, gan šādu preparātu ražotāju informatīvos bukletos tiek norādīts sekojošais:

- Nonākot organismā transdermāli, tiek „apietas” aknas. Tādējādi, estrogēnu preparāta darbība, nonākot kopējā asinsritē, tiek pielīdzināta endogēnai estrogēnu sekrēcijai olnīcās. Šis ievades veids rezultējas labākā biopieejamībā (82 %), ātrākā terapeitiskās koncentrācijas sasniegšanā, kura tuva „fizioloģiskai” estradiola un estrona attiecībai asins plazmā.³¹
- Aktīvās vielas pakāpeniska nonākšana asinsritē nodrošina tieši paša estradiola, nevis tā metabolītu, farmakodinamisko darbību.³² Pakāpeniska (progradianta) aktīvās vielas uzņemšana pasargā no izteiktu šīs vielas koncentrācijas pīķu veidošanās un garantē nepieciešamās terapeitiskās devas koncentrācijas uzturēšanu diennakts laikā (nav izteikta estrogēnu pīķa).³²
- Transdermālās lietošanas gadījumā ir mazāk izteikta preparātu ietekme uz hemostāzes sistēmu (asins prokoagulatorās aktivitātes paaugstināšanās, kas saistās ar palielinātu trombožu risku) nekā perorālā lietošanā, nav vērojama triglicerīdu līmeņa paaugstināšanās – tas transdermālām formām dod zināmas priekšrocības noteiktām pacienšu grupām.³²

Tika veikta vispusēja Kohreinas datu bāzes (Cochrane Database) datu metaanalīze, kurā tika apskatīti 16327 pacienšu gadījumi. Daļa no pacientēm saņēma dažādu ievades formu progesterona preparātu monoterapiju luteīnās fāzes atbalstam ART ciklos, daļa - progesteronu terapijas kombināciju ar citiem hormoniem. Pētījums parādīja būtisku klīniskā rezultāta priekšrocību, lietojot progesteronus kombinācijā ar transdermāliem estrogēniem, salīdzinoši ar progesteronu preparātu kombināciju ar citām estrogēnu ievades formām.³³

Klīniskā praksē būtu jābalstās sekojošiem principiem: LATVIJAS REPUBLIKAS TERPITORIJĀ un to efektivitāte ir pierādīta klīniskos pētījumos. Preparātu dažādo ievades formu pieejamība ļauj ārstam izvēlēties pacientei maksimāli piemērotu preparātu, ņemot vērā to darbības īpatnības, personīgo pieredzi, pacientes vēlmes un veselības stāvokli, piemēram, aknu saslimšanas, asinsreces un vielmaiņas sistēmu īpatnības u.c.

ESTROGĒNU PIELIETOJUMS ART PROGRAMMĀS

1. OOCĪTU UN EMBRIJU DONĒŠANA

- a) nav savu oocītu dabīgas menopauzes rezultātā, priekšlaicīgs olnīcu izsīkums (POF), rezistentu olnīcu sindroms, stāvoklis pēc ovarektomijas, staru vai ķīmijterapijas, ģenētiskās saslimšanas.
- b) Atkārtoti neveiksmīgi IVF programmas mēģinājumi (ICSI) – 3 un vairāk – pie nepietiekamas ovariālās atbildes gadījumā, vairākkārtējas zemas kvalitātes embriju iegūšanas, kuru pārnese dzemdes dobumā nerezultējas grūtniecībā, ovariālās rezerves samazināšanās

Donoru embriju izmantošanas indikācijas IVF ciklos ir sekojošas:

- dzimumšūnu trūkums abiem partneriem
- augsts pārmatotu saslimšanu attīstības risks
- vairākkārtēja zemas kvalitātes embriju iegūšana, kuru pārnese nerezultējas grūtniecībā (3 un vairāk IVF mēģinājumi)

Donoru embriji var tikt iegūti, apaugļojot donores oocītus ar donora spermu. Atļauta svaigu un kriokonservētu embriju izmantošana. Ja recipientam tiek piedāvāts donora embrijs, jābūt uzrādītai informācijai par donoru datiem.

Hormonāls atbalsts IVF ciklā ar donoru oocītu vai donoru embriju izmantošanu sievietēm ar ovariālu nepietiekamību.

Estrogēnu preparāti tiek nozīmēti ar 1. programmētā menstruālā cikla dienu, parasti 2 - 4 mg transdermālo formu gadījumā un 4 - 8 mg perorālo preparātu gadījumā.

Embriju pārnese ciklā endometrija stāvokli nosaka 7. menstruālā cikla dienā. Ja endometrija biezums ir mazāks kā 7 mm vai tā struktūra liecina par estrogēnu deficītu, estrogēnu deva var tikt palielināta par 2 mg transdermāla preparāta, kas atbilst 4 mg perorālas lietošanas preparāta

Luteīnās fāzes atbalsts ar gestagēniem sākas ar olnīcu punkcijas dienu vai ar tai sekojošu dienu. Šim mērķim var tikt izmantotas vaginālas vai pororālas progesteronu preparātu formas.

Pie bioķīmiski apstiprinātas grūtniecības un tam sekojošai klīniskās grūtniecības apstiprināšanai USG, estrogēnu terapiju turina ar pakāpenisku devas samazināšanu, atceļot grūtniecības 1.trimestra beigās (ap 12 grūtniecības nedēļu, 10 nedēļas pēc embriju pārnesei). Progesteronu hormonāls atbalsts parasti turpinās līdz 12-16 grūtniecības nedēļām.

2. ART PROGRAMMAS AR KRIOKONSERVĒTU EMBRIJU PĀRNESI

Zinātnes sasniegumi, tai skaitā vitrifikācijas ieviešana, izvirzījusi embriju kriokonservāciju par vienu no galvenām metodēm, kura paaugstina grūtniecības iestāšanās varbūtību stimulētā ciklā.

Indikācijas embriju kriokonservācijai var iedalīt 3 grupās:

- labas kvalitātes embriju palikšana pēc pārnesei
- kontrindikācijas embriju pārnesei dotā ciklā (smags OHSS, pacientes saslimšana u.c.)
- nav iespējams veikt ET nemedicīnisku iemeslu dēļ, piemēram, steidzamas aizbraukšanas nepieciešamība u.c.

Eksistē divi atsaldētu embriju pārnesei veidi:

- dabīgā menstruālā ciklā, kad tiek monitorēta sava ovulācija bez jebkādu hormonālo preparātu pievienošanas. Pārnese tiek veikta atkarībā no embriju attīstības stadijas (3. vai 5. diena pēc ovulācijas)
- uz HAT fona, kas vērsta uz programmētu endometrija sagatavošanu embriju pārnesei.

Estrogēni tiek nozīmēti vai ar 1.- 2. dienu ar mērķi nomākt savu ovulāciju, vai ar 7.menstruālā cikla dienu, USG kontrolējot endometrija proliferāciju 2- 4 mg diennaktī transdermālas ievades gadījumā un 4-8 mg diennaktī perorālu preparātu gadījumā.

Programmētā cikla luteinās fāzes un agrīnas grūtniecības atbalsts veicams atbilstoši

3. PLĀNS ENDOMETRIJS: ESTROGĒNU ATBALSTS

Plāna endometrija gadījumā vēlams nozīmēt transdermālus estrogēnu preparātus 2mg/dn vai 4 mg/dn pie perorālas lietošanas programmētā cikla vidējā folikulārā fāzē, ne ātrāk kā folikuli sasniedz 14-15 mm izmēru, kas parasti atbilst 7.-8. cikla dienai.

USG kontrolē 9. menstruālā cikla dienā izvērtē endometrija augšanu, nepieciešamības gadījumā paaugstinot estrogēnu preparātu devu. Der atcerēties, ka transdermālo formu lietošanas gadījumā estrogēnu maksimālā diennakts deva ir 6 mg, perorālas formas gadījumā – 8 mg. Augstāku devu nozīmēšana vai transdermālu un perorālu formu kombinēšana nepaaugstina terapijas efektivitāti, taču palielina blakņu attīstības risku.

Stimulētā cikla luteinās fāzes atbalsts tiek realizēts atbilstoši aprakstītai metodei sadaļā „Hormonāls atbalsts IVF ciklos ar donoru oocītu un embriju izmantošanu”

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C., Tarlatzis B. and on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition// ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction*, Vol.26, No.7 pp. 1616–1624, 2011
2. Проблемы репродукции 2014, том 20, стр. 13-21; 2013, том 19, №1, стр. 7 – 16; 2012, №1, стр. 8 – 16; 2011, № 6, стр. 8 – 18; 2010, № 6, стр. 8 – 18; 2009, № 6, стр. 8 – 23; 2008, № 6, стр. 35 – 54; 2007, № 6, стр. 7– 19; 2006, № 6, стр. 7 – 15; 2005, № 5, стр. 15 – 24; 2004, № 4, стр. 6 – 11
3. Отчеты Регистра ВРТ РАРЧ: 2008 г.- 26,0%; 2009 г.- 26,9%; 2010г.- 28,3%; 2011 – 27,1; 2012 – 26,9%
4. Xiaoxia Chang et al.; Effects of luteal estradiol pre-treatment on the outcome of IVF in poor ovarian responders. *Gynecological Endocrinology*, 2013; 29(3): 196–200
5. Elassar et al.; Luteal phase estradiol versus luteal phase estradiol and antagonist protocol for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization in poor responders. *Fertility and Sterility* Vol. 95, No. 1, January 2011
6. Fatma Kutlusoy et al.; Luteal phase support with estrogen in addition to progesterone increases pregnancy rates in in vitro fertilization cycles with poor response to gonadotropins. *Gynecol Endocrinol*, 2014; 30(5): 363–366
7. Marzieh Aghahosseini et al.; Estradiol supplementation during the luteal phase in poor responder patients undergoing in vitro fertilization:a randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet* (2011) 28:785–790
8. Jimenez P. T. et al.; A retrospective cross-sectional study: fresh cycle endometrial thickness is a sensitive predictor of inadequate endometrial thickness in frozen embryo transfer cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2013, 11:35
9. Simon A. et al.; Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Genet* (2012) 29:1227–1239

10. Chen et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010, 8:30
11. Корсак В.С., Б.А.Каменецкий, А.В.Михайлов Значимость толщины и ультразвуковой структуры эндометрия в программе ЭКО//Проблемы репродукции. том 7, № 3.- 2001, стр.36-39
12. Aydin T, Kara M, Turktekin N. Relationship between endometrial thickness and in vitro Fertilizationintracytoplasmic sperm injection outcome. *Int J Fertil Steril.* 2013; 7(1): 29-34
13. Ahlam Al-Ghamdi et al.; The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2008, 6:37
14. Barker M. A. et al.; Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles. *J Assist Reprod Genet* (2009) 26:243–249
15. Kushnir V. A. et al.; Establishment of comparative performance criteria for IVF centers: correlation of live birth rates in autologous and donor oocyte IVF cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2014, 12:122
16. Devini Ameratunga et al.; In vitro fertilisation (IVF) with donor eggs in postmenopausal women: are there differences in pregnancy outcomes in women with premature ovarian failure (POF) compared with women with physiological age-related menopause? *J Assist Reprod Genet* (2009) 26:511–514
17. Noyes et al; Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *FERTILITY AND STERILITY VOL. 76, NO. 1, JULY 2001*
18. Rovei et al.; IVF outcome is optimized when embryos are replaced between 5 and 15 mm from the fundal endometrial surface: a prospective analysis on 1184 IVF cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2013, 11:114
19. Rakefet Yoeli et al.; Significance of Increased Endometrial Thickness in Assisted Reproduction Technology Treatments. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 21, No. 8, August 2004

20. Braverman A. M. et al.; A Comparison of Oocyte Donors' and Gestational Carriers/ Surrogates' Attitudes Towards Third Party Reproduction. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 19, No. 10, October 2002
21. Esra Tonguc et al; Estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles:a prospective randomised study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 154 (2011) 172–176
22. Zhuoni Xiao et al.; Natural cycle is superior to hormone replacement therapy cycle for vitrified-preserved frozen-thawed embryo transfer. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 2012, 58: 107–112
23. Groenewoud et al. Cryo-thawed embryo transfer: natural versus artificial cycle. A non-inferiority trial.(ANTARCTICA trial). *BMC Women's Health* 2012, 12:27
24. Xiuhua Liao et al.; Comparison between oral and vaginal estrogen usage in inadequate endometrial patients for frozen-thawed blastocysts transfer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(10):6992-6997
25. Gen-Hong Mao et al.; Comparisons of the effects of long-acting and shortacting GnRH agonists on embryo quality, endometrial thickness and pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Arch Med Sci* 2014; 10, 1: 161–166
26. Hyuk Jung at al.; The Effects of E2 Supplementation from the Early Proliferative Phase to the Late Secretory Phase of the Endometrium in hMG-Stimulated IVFET. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 17, No. 1, 2000
27. Byung Chul Jee, M.D. et al; Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* Vol. 93, No. 2, January 15, 2010
28. Tournaire M et al; Diethylstilbestrol story. *Therapie*. 2014 Jan-Feb;69(1):101-14
29. Методические рекомендации РАРЧ. Вспомогательные репродуктивные технологии. 2007 г
30. Инструкция к препарату Прогинова. ГРЛС. 31. Инструкция к препарату Дивигель. ГРЛС.

32. Громова и соавт.; Молекулярно-фармакологические механизмы стимуляции гиперкоагуляции препаратами пероральных и трансдермальных эстрогенов.
ГИНЕКОЛОГИЯ 22 | ТОМ 16 | №2

33. van der Linden M et al.; Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD009154.

LCRB EKSPERTU ATZINUMS

Izanalizējot literatūras datus un apspriežot ar speciālistiem personīgās klīniskās pieredzes rezultātus, LCRB ekspertu padomes dalībnieki nāca pie slēdziena, ka mūsdienās estrogēnu rindas preparāti plaši tiek izmantoti ART strādājošo ārstu praksē. Pamatindikācija šo preparātu izmantošanai ir estrogēnu deficīta stāvokļi.

ART jomā biežāk estrogēni tiek lietoti sekojošos gadījumos:

- programmās ar donoru oocītiem
- pacientēm ar samazinātu ovariālo rezervi

Īpaši nozīmīga ir estrogēnu preparātu izmantošana, sagatavojot endometriju embriju pārnesei un pēc transfēra periodā kombinējot tos ar gestagēnu preparātiem. Pie šīm programmām pieder:

- programmas ar kriokonservētiem embrijiem
- surogātmāšu programmas
- superovulācijas stimulācijas protokoli pacientēm ar endometrija hipoplāziju

Nepieciešams arī atzīmēt svarīgo estrogēnu lomu pregravidārā sagatavošanas etapā, endometrija struktūras un receptivitātes atjaunošanā.

Latvijas Republikā ART praksē tiek izmantoti 17-beta-estradiola preparāti perorālās, transdermālās un dozēti transdermālās formās.

Transdermālā forma nodrošina 17-beta – estradiola stabilu izdalīšanos nepieciešamā devā, tā ļaujot izvairīties no daudzām blaknēm: pārlieku koagulācijas faktoru aktivācijas, primāra aknu metabolisma, pārlieku lielas aknu slodzes, pīķa estrogēnu koncentrācijas asins plazmā. Transdermālās formas priekšrocības ir: pakāpeniska, vienmērīga aktīvās vielas nonākšana sistēmiskā asinsritē, ka rezultātā veidojas „fizioloģiskāka estradiola un estrona koncentrācija”, ļaujot vieglāk koriģēt hipoestrogēnijas stāvokļus. Augstāk minētais ļauj izskatīt transdermālu 17-beta-estradiola formu kā izvēles preparātu estrogēnu deficīta novēršanai ART programmās.

LCRB rekomendē turpināt estrogēnu terapiju grūtniecības pirmā trimestrī, ja sievietei nav sava dzeltenā ķermeņa, tā funkcionālās nepietiekamības gadījumā vai pie endometrija hipoplāzijas. Šādos gadījumos ir jāsaņem pacientes labprātīga informēta piekrišana, kura balstīta

uz ārsta sniegto informāciju par preparātu lietošanas nepieciešamību šīs grūtniecības laikā un riskiem, kuri saistāmi ar atteikšanos no preparāta lietošanas.

Biedrības eksperti:

_____ /Valerija Magomedova/

_____ /Zane Vitiņa/

_____ /Jaroslavs Ļakutins/

_____ /Gints Treijs/

_____ /Violeta Fodina/