



Лысенко О.В.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь
Центр семейного здоровья «БИНА», Витебск, Беларусь

Сравнительная эффективность различных форм эстрогенсодержащих лекарственных средств для подготовки эндометрия при переносе размороженных эмбрионов в протоколах с заместительной гормональной терапией

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.06.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: lysenko_o_v@mail.ru

Резюме

Цель. Сравнить эффективность, удобность в использовании, финансовые затраты при применении эстрогенсодержащих лекарственных средств в протоколах переноса размороженных эмбрионов.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 114 женщин репродуктивного возраста в протоколах переноса размороженных эмбрионов с заместительной гормонотерапией. Первую группу составили 29 женщин, которым назначено эстрогенсодержащее лекарственное средство в таблетках, вторую – 25 пациенток, которые использовали гель трансдермальный в тубах, третью – 31 женщина, использовавшая гель для наружного применения в саше, в четвертую группу вошли 30 пациенток, которым был назначен спрей во флаконах с насосом.

Всем женщинам было произведено трансвагинальное ультразвуковое исследование в 2D-режиме при старте протокола и через 10 дней от начала применения эстрогенов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением программного пакета Statistica 6.0. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Результаты. Стартовый ультразвуковой мониторинг проводился со 2-го по 5-й день менструального цикла для исключения патологии органов малого таза и беременности. Следующий ультразвуковой мониторинг проводили на 10-й день стандартной гормонотерапии эстрогенами. Терапию считали достаточной, если толщина эндометрия достигла не менее 8 мм, но не более 14 мм. Установлено, что эффективность эстрогенсодержащих лекарственных средств с точки зрения толщины эндометрия сопоставима. Но наиболее приемлемо с точки зрения цены применение спрея во флаконах с насосом. При наименьшей стоимости одного флакона спрея при назначении эквивалентной дозы его хватает на 2 недели в сравнении с 7-8-9 днями при использовании таблеток, геля трансдермального в тубах, геля в саше.

Заключение. При одинаковой эффективности с другими лекарственными средствами предпочтительно применение спрея с насосом, учитывая удобство в использовании и наименьшую цену лекарственного средства при наибольшей длительности применения.

Ключевые слова: перенос размороженных эмбрионов, эстрогены, толщина эндометрия

Lysenko O.
Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus
Family Health Center BINA, Vitebsk, Belarus

Comparative Efficacy of Various Forms of Estrogen-Containing Drugs for Endometrial Preparation During Frozen Embryo Transfer in Protocols with Hormone Replacement Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.06.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: lysenko_o_v@mail.ru

Abstract

Purpose. To compare the efficiency, ease of use, and financial costs of using estrogen-containing drugs in frozen embryo transfer protocols.

Materials and methods. We examined a total of 114 cases – women of reproductive age in the frozen embryo transfer protocols with hormone replacement therapy. The first group consisted of 29 women who used the estrogen-containing drug in tablets, the second – 25 patients who used the transdermal gel in tubes, the third – 31 women who used the gel for external use in sachets, the fourth group included 30 patients who used a spray in pump bottles.

All women underwent 2D-transvaginal ultrasound at the start of the protocol and 10 days after the start of estrogen use.

Statistical data processing was carried out using the Statistica 6.0 software package. In all cases, the critical significance level was taken as $p < 0.05$ (5%).

Results. To exclude the pathology of the pelvic organs and pregnancy starting ultrasound monitoring was carried out from the 2nd to the 5th day of the menstrual cycle. The next ultrasound monitoring was performed on the 10th day of standard estrogen hormone therapy. Therapy was considered sufficient if the thickness of the endometrium reached at least 8 mm, but not more than 14 mm. We have established that the effectiveness of estrogen-containing drugs in terms of endometrial thickness is comparable. But the most acceptable in terms of price is the use of a spray in bottles with a pump. At the lowest cost of one bottle of spray when prescribing an equivalent dose, it lasts for 2 weeks compared to 7-8-9 days when using tablets, transdermal gel in tubes, gel in a sachet.

Conclusion. With the same efficiency as other drugs, it is preferable to use a spray with a pump, given the ease of use and the lowest price of the drug for the longest duration of use.
Keywords: frozen embryo transfer, estrogens, endometrial thickness

■ ВВЕДЕНИЕ

В практике врача-репродуктолога эстрогенсодержащие лекарственные средства (ЛС) занимают значимое место, т. к. применяются при синдроме «тонкого» эндометрия, проблеме сниженного овариального резерва и «бедного ответа» яичников, переносе криоконсервированных/размороженных эмбрионов, использовании суррогатной матери в программах вспомогательной репродукции, стимуляции яичников кломифена цитратом [1, 2].

При проведении переноса размороженных эмбрионов в ряде случаев приходится использовать протоколы подготовки эндометрия с использованием заместительной гормональной терапии. Например, отсутствие овуляции, использование суррогатной матери, место проживания пациентки на далеком расстоянии от центра, что осложняет проведение протоколов с более частыми мониторингами [3–7].

Как известно, существует несколько путей введения эстрогенов. Прежде чем попасть в системный кровоток, все лекарства, введенные через рот, проходят через печень, где определенная их часть метаболизируется и теряет свою активность (пресистемная элиминация, эффект первичного прохождения через печень). Величина пресистемной элиминации может достигать 90–95%, что делает пероральный прием такого лекарственного средства бессмысленным. Концентрация 17β -эстрадиола в воротной вене в 3–4 раза выше, чем в циркулирующей крови после перорального приема. Для получения желаемого эффекта можно увеличить дозу лекарственного средства, что и делают на практике. Биодоступность пероральных форм эстрогенов составляет в среднем всего 3%. Кроме того, печень отвечает на пероральную гормональную стимуляцию усилением белкового и липидного обменов (изменение концентрации ренина, глобулина, связывающего половые гормоны, холестерина, изменение липидного спектра), что включает в себе потенциальные риски. Повышение концентрации эстрогенов в печени может стимулировать синтез биологически активных веществ: факторов свертывания, ангиотензина, глобулина, связывающего половые гормоны, тироксинсвязывающего глобулина. Пероральный прием эстрогенов может предрасполагать к образованию камней в желчном пузыре в связи со снижением синтеза желчных кислот. Кроме того, повышение уровня эстронов может способствовать увеличению коэффициента насыщения желчи и, следовательно, снижению растворимости желчных кислот [8–14].

Более физиологическим путем введения эстрогенов является трансдермальный, при котором активное вещество сразу попадает непосредственно в большой круг кровообращения. Абсорбция лекарственного средства при топическом нанесении на поверхность кожи зависит от концентрации активного вещества в применяемой лекарственной форме, ее физико-химических свойств (коэффициента разведения и диффузии препарата, вязкости основы), времени экспликации препарата на коже. Существует ряд факторов, влияющих на всасывание лекарственного средства с поверхности кожи и связанных с состоянием самой кожи. В первую очередь имеет

значение кожная биотрансформация из-за присутствия на коже ферментов. Препарат может наноситься трансдермально, если поверхность кожи не повреждена. Роговой слой кожи является основным барьером для проникновения внутрь организма нанесенного ЛС. Очень небольшое количество ЛС проникает в более глубокие жизнеспособные слои кожи сразу. Большая часть вещества остается на поверхности и в роговом слое кожи и является резервуаром, обеспечивающим постоянный приток активного вещества путем пассивной диффузии. Пассивная диффузия всегда направлена в сторону меньшей концентрации вещества – по градиенту концентрации – из области с большей в область с меньшей концентрацией. При трансдермальном применении удастся избежать выраженного метаболизма в кишечнике и печени за счет отсутствия первого прохождения через нее. Трансдермальное нанесение эстрадиола на кожу обеспечивает постепенное прогредиентное поступление активного вещества в кровоток, что поддерживает относительно постоянную концентрацию без сильно выраженных пиков. Более физиологичное соотношение эстрадиола и эстрогена наблюдается при трансдермальном применении, что более точно воспроизводит ситуацию, характерную для яичникового цикла [8–14].

Изучены фармакокинетические параметры разных препаратов эстрогенового ряда в форме пластыря, геля, таблеток. Абсорбция геля (17β-эстрадиола) в дозе 1 г сопоставима с одной таблеткой эстрадиола валерата 2 мг. Абсорбция 4 доз спрея (17β-эстрадиола) сопоставима с 3 таблетками эстрадиола валерата 2 мг.

Биодоступность лекарственного средства – количество достигшего плазмы крови неизмененного лекарственного вещества по отношению к исходной дозе. Согласно инструкциям по медицинскому применению, абсолютная биодоступность трансдермального эстрогена составляет 82%, а перорального эстрогена ~3% (потери при всасывании).

В последние годы как в нашей стране, так и в других странах с целью коррекции достаточно широко используется трансдермальный 17β-эстрадиол для наружного применения. Выбор такого введения лекарственного средства, как оговаривалось выше, имеет ряд преимуществ перед пероральным:

- при нанесении препарата на кожу эстрадиол проникает непосредственно в капиллярный кровоток, что позволяет избежать первой стадии печеночного метаболизма, биодоступность препаратов для наружного применения составляет не менее 82%. Это позволяет уменьшить дозу эстрогена в 2 раза, чем при пероральном приеме, т. к. эстрадиол после всасывания из ЖКТ попадает в печень, где распадается на метаболиты и валериановую кислоту (биодоступность при пероральном приеме составляет только 3%);
- при использовании ЛС для наружного применения также создается депо эстрадиола в подкожно-жировой клетчатке, которое поддерживает концентрацию эстрадиола в кровотоке в течение суток;
- трансдермальное нанесение препаратов для наружного применения создает максимальную концентрацию эстрадиола в плазме крови;
- уменьшается риск венозных тромбозов в 2 раза по сравнению с пероральным приемом;
- не обладает кумулятивным эффектом.

В табл. 1 представлены эстрогенсодержащие лекарственные средства, зарегистрированные в Республике Беларусь.

Таблица 1
Эстрогенсодержащие лекарственные средства, зарегистрированные в Республике Беларусь, использующиеся при переносе размороженных эмбрионов
Table 1
Estrogen-containing drugs registered in the Republic of Belarus, used in the frozen embryo transfer

МНН	Торговое название	Форма выпуска, состав	Производитель
Эстрадиол	Эстрожель	Гель трансдермальный 0,06% в тубах 80 г с дозатором	Besins Manufacturing Belgium S.A., Бельгия
Эстрадиол	Дивигель	Гель для наружного применения 0,1% в саше 0,5 г Гель для наружного применения 0,1% в саше 1 г	Orion Corporation, Финляндия
Эстрадиол	Прогинова	Таблетки, покрытые оболочкой, 2 мг	Bayer Weimar GmbH & Co. KG, Германия
Эстрадиол	Лензетто	Спрей 1,53 мг/дозу 8,1 мл	Gedeon Richter, Венгрия

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить эффективность, удобность в использовании, финансовые затраты при применении эстрогенсодержащих лекарственных средств в протоколах переноса размороженных эмбрионов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 114 женщин репродуктивного возраста. Всем пациенткам были проведены программы экстракорпорального оплодотворения / интрацитоплазматического введения сперматозоидов в цитоплазму яйцеклетки с сегментацией цикла и криоконсервацией полученных эмбрионов. Для анализа выбраны случаи переноса размороженных эмбрионов с выбором протокола с заместительной гормонотерапией. Первую группу составили 29 женщин, которым назначалось эстрогенсодержащее лекарственное средство в таблетках по 2 мг, вторую – 25 пациенток, которые использовали гель трансдермальный 0,06% в тубах 80 г с дозатором, третью – 31 пациентка, использовавшая гель для наружного применения 0,1% в саше 1 г, в четвертую группу вошли 30 женщин, которым был назначен спрей 1,53 мг / дозу 8,1 мл. Все пациентки были обследованы согласно действующему законодательству.

Всем женщинам было произведено трансвагинальное ультразвуковое исследование в 2D-режиме при старте протокола и через 10 дней от начала применения эстрогенов.

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста, которые вступают в программу переноса размороженных эмбрионов в протоколах подготовки эндометрия с заместительной гормональной терапией.

Критерии исключения: несоответствие критериям включения, маточный фактор бесплодия (синдром «тонкого» эндометрия, синдром Ашермана), наличие обострения хронической экстрагенитальной патологии или декомпенсированных экстрагенитальных заболеваний, злокачественные новообразования, аутоиммунные или аллергические заболевания, отказ пациенток от проведения лечения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Ink. 1994–2001), адаптированного

для медико-биологических исследований. Интерпретация полученных результатов осуществлялась путем определения их статистической значимости. Нами использованы параметрические и непараметрические методы анализа. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При использовании описательной статистики определялись параметры: выборочное среднее (Mean (M)); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me), 25-й квартиль (25), 75-й квартиль (75). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, имеющих нормальное распределение, использован t-тест для независимых выборок (Критерий Стьюдента (t)). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован U-тест Манна – Уитни (критерий значимости Манна – Уитни (U)). Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось как $p < 0,05$ (5%).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток первой группы составил $34,1 \pm 5,1$ года, второй – $32,7 \pm 4,8$ года, третьей – $33,2 \pm 5,1$ года, четвертой – $33,6 \pm 5,6$ года. Таким образом, группы сопоставимы по возрасту.

Стартовый ультразвуковой мониторинг проводился со 2-го по 5-й день менструального цикла для исключения патологии органов малого таза, включая кисты, кистомы яичников, патологию эндометрия, при этом толщина эндометрия не должна превышать 4–5 мм, должна быть исключена беременность (при наличии сомнений – тест на β -ХГЧ). Средний диаметр фолликулов не должен превышать 10 мм.

Если ультразвуковые критерии позволяли взять пациентку в протокол подготовки эндометрия для переноса размороженных эмбрионов, назначались эстрогенсодержащие лекарственные средства как первый этап протокола подготовки эндометрия к переносу.

При назначении эстрогенсодержащих лекарственных средств учитывали, что в 1 дозе геля трансдермального 0,06% в тубах 80 г содержится 1,5 мг эстрадиола, в 1 дозе спрея 8,1 мл содержится 1,53 мг эстрадиола, а 1 г 0,1% геля в саше эквивалентен 1 таблетке эстрадиола (2 мг).

Начинали со стандартного, принятого в Европе, США, странах СНГ назначения протокола подготовки эндометрия, направленного на пролиферацию эндометрия и блокирование овуляции. Таким образом, суточная доза эстрогенсодержащих лекарственных средств составляла 3 таблетки эстрадиола, или 4 дозы трансдермального геля 0,06% в тубах 80 г, или 4 дозы спрея 1,53 мг/8,1 мл, или 3 саше 1 г 0,1% геля.

Следующий ультразвуковой мониторинг проводили на 10-й день гормонотерапии. Терапию считали достаточной, если толщина эндометрия достигла не менее 8 мм, но не более 14 мм.

В табл. 2 приводится толщина эндометрия после 10-дневного назначения эстрогенсодержащих лекарственных средств.

Анализируя данные табл. 2, можно сделать вывод о том, что эффективность эстрогенсодержащих лекарственных средств с точки зрения толщины эндометрия сопоставима, отсутствуют статистически значимые различия между группами.

Таблица 2

Толщина эндометрия на фоне 10-дневной терапии эстрогенами

Table 2

Endometrial thickness during 10 days of estrogen therapy

	Первая группа, n=29	Вторая группа, n=25	Третья группа, n=31	Четвертая группа, n=30	p
Толщина эндометрия, мм (M±SD)	9,0±1,4	9,1±1,2	9,0±0,9	8,9±1,3	>0,05

Необходимо дополнить, что в каждой группе присутствовали 1–2 женщины, толщина эндометрия у которых после 10-дневного курса терапии была менее 8 мм. В этом случае мы увеличивали дозу применяемого лекарственного средства (но не более 10 мг, что эквивалентно 5 таблеткам эстрадиола). Через 3–4 дня производился ультразвуковой мониторинг, но ни в одном случае мы не увидели достаточной толщины эндометрия, а пациентки были сняты с протокола подготовки эндометрия. Таким женщинам в следующем цикле назначалась комбинация таблетированной и трансдермальной форм эстрогенсодержащих лекарственных средств, но не более 10 мг в сутки. Во всех случаях на 10-й день терапии мы достигли искомой толщины эндометрия (не менее 8 мм), что, возможно, связано с особенностями эстрогеновых рецепторов.

При опросе пациенток мы выяснили, что с точки зрения удобства применения были удовлетворены женщины первой и четвертой групп, но 5 человек из первой группы отмечали головокружение и тошноту при применении таблеток, что составило 17,2%.

При назначении лекарственных средств пациентов всегда волнует ценовая политика, особенно в том случае, если эффективность лекарственных средств идентична. В табл. 3 приведены цены и количество дней использования одной упаковки при назначении эквивалентной дозы эстрогенсодержащих лекарственных средств. Цены приведены в белорусских рублях согласно информационному ресурсу по поиску лекарственных средств в Республике Беларусь tabletka.by на 04.05.2022 г.

Из табл. 3 видно, что наиболее приемлемо с точки зрения цены применение спрея 1,53 мг / дозу 8,1 мл. При наименьшей стоимости одного флакона в комплекте с насосом спрея 1,53 мг / дозу 8,1 мл при назначении эквивалентной дозы его хватает на 2 недели в сравнении с 7–8–9 днями при использовании других эстрогенсодержащих лекарственных средств (таблетки, гель трансдермальный в тубах, гель в саше).

Таблица 3

Стоимость и количество дней применения упаковки эстрогенсодержащих лекарственных средств

Table 3

Cost and number of days of using a package of estrogen-containing drugs

	Блистер эстрадиола (2 мг) (21 таблетка)	Гель трансдермальный 0,06% в тубах 80 г с дозатором (одна туба)	Гель для наружного применения 0,1% в саше 1 г (28 штук)	Спрей 1,53 мг / дозу 8,1 мл (один флакон в комплекте с насосом)
Цена, BYN	31,90–40,87	39,60–46,23	43,40–48,72	19,38–26,81
Дней применения	7	8	9	14

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что трансдермальные и пероральные формы эстрогенсодержащих лекарственных средств имеют одинаковую клиническую эффективность (толщина эндометрия сопоставима) в протоколах подготовки эндометрия при переносе размороженных эмбрионов.

Поскольку при применении таблетированной формы эстрогенов присутствует пресистемная элиминация (до 95%), препараты обладают низкой биодоступностью, а печень отвечает на пероральную гормональную стимуляцию усилением белкового и липидного обменов, что включает в себе потенциальные риски, а 17,2% женщин отмечали головокружение и тошноту при применении таблеток, предпочтение остается за трансдермальными формами ЛС.

В свою очередь, при одинаковой эффективности пациенты предпочитают применение спрея 1,53 мг / дозу 8,1 мл, учитывая удобство в использовании и наименьшую цену лекарственного средства при наибольшей длительности применения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mumusoglu S., Polat M., Ozbek Y.I. et al. Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:688237. doi: 10.3389/fendo.2021.688237.
2. Maheshwari A., Pandey S., Raja E.A. et al. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018; 24(1):35–58. doi: 10.1093/humupd/dmx031.
3. Singh B., Reschke L., Segars J. et al. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertil Steril*. 2020; 113(2):252–257. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.007.
4. Pan Y., Li B., Wang Z. et al. Hormone Replacement Versus Natural Cycle Protocols of Endometrial Preparation for Frozen Embryo Transfer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:546532. doi: 10.3389/fendo.2020.546532.
5. Kalem Z., Kalem M.N., Bakırarar B. et al. Natural cycle versus hormone replacement therapy cycle in frozen-thawed embryo transfer. *Saudi Med J*. 2018; 39(11):1102–1108. doi: 10.15537/smj.2018.11.23299.
6. Xiao Z., Zhou X., Xu W. et al. Natural cycle is superior to hormone replacement therapy cycle for vitrified-preserved frozen-thawed embryo transfer. *Syst Biol Reprod Med*. 2012; 58(2):107–12. doi: 10.3109/19396368.2011.646047.
7. Lawrenz B., Coughlan C., Melado L. et al. The ART of frozen embryo transfer: back to nature! *Gynecol Endocrinol*. 2020; 36(6):479–483. doi: 10.1080/09513590.2020.1740918.
8. Glujovsky D., Pesce R., Sueldo C. et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 10(10):CD006359. doi: 10.1002/14651858.CD006359.pub3.
9. Atkinson M., Crittenden J., Smith H. et al. Retrospective cohort study on preparation regimens for frozen embryo transfer. *Reprod Fertil*. 2021; 2(4):308–316. doi: 10.1530/RAF-21-0044.
10. Vodička J., Dvořan M., Směkalová K. et al. Various approaches of endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer. *Ceska Gynekol*. 2018; 83(1):24–28.
11. Garimella S., Karunakaran S., Gedela D.R. A prospective study of oral estrogen versus transdermal estrogen (gel) for hormone replacement frozen embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2021; 37(6):515–518. doi: 10.1080/09513590.2020.1793941.
12. Scheffer J.B., Scheffer B.B., Aguiar A.P.S. et al. A comparison of the effects of three different estrogen used for endometrium preparation on the outcome of day 5 frozen embryo transfer cycle. *JBRA Assist Reprod*. 2021; 25(1):104–108. doi: 10.5935/1518-0557.20200059.
13. Kahraman S., Çetinkaya C.P., Sahin Y. et al. Transdermal versus oral estrogen: clinical outcomes in patients undergoing frozen-thawed single blastocyst transfer cycles without GnRHα suppression, a prospective randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36(3):453–459. doi: 10.1007/s10815-018-1380-5.
14. Liao X., Li Z., Dong X. 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):6992-7.