

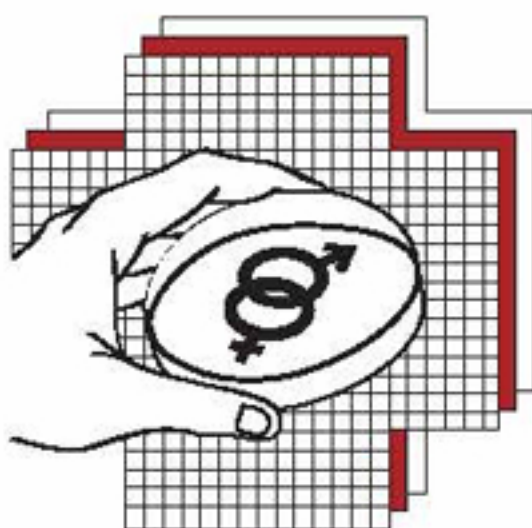
Бесплодие
Контрацепция
ЗГТ

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

Том 28

3/2022

Основан в 1995 г.



Поддержка лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий: необходимость оптимизации и важность персонализации

© К.Ю. БОЯРСКИЙ^{1,2}, О.В. БРАИЛКО³, О.С. БЫКОВСКАЯ⁴, А.М. ГЗГЗЯН^{5,6}, Ю.В. ДЕНИСОВА⁷, И.В. ЗОРИНА⁸, А.В. ИВАНОВ^{9,10}, Е.А. КАЛИНИНА¹¹, Е.В. КВАШНИНА¹², Ю.А. КОЛОДА^{7,13}, И.Е. КОРНЕЕВА¹⁴, Н.В. КОРНИЛОВ¹⁵, В.А. КРУТОВА¹⁶, Н.Ю. КУДЛАЙ¹⁷, А.Г. ЛЬВОВА¹⁸, Е.Н. МАЯСИНА¹⁹, А.В. МУХИНА²⁰, Е.Б. РУДАКОВА²¹, А.А. СМИРНОВА²², Э.А. ФАЗЛЫЕВА²³, Д.В. ХОЛОДОВ²⁴

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Центр репродукции «Генезис», Санкт-Петербург

³ГАУЗ «Центр вспомогательных репродуктивных технологий г. Челябинск», Челябинск, Россия;

⁴ООО «Авансед Фертилити Клиник», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁶ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»

⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ООО «Балчуг Клиник», Москва, Россия;

⁹ООО «Ай-Клиник Северо-Запад», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» Отделение ВРТ, Санкт-Петербург, Россия;

¹¹ООО «Медицинский центр АРТ-ЭКО» Москва, Россия;

¹²АО Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус», Екатеринбург, Россия;

¹³ООО «Центр репродукции «Линия жизни», Москва, Россия;

¹⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁵Клиника NGS Санкт-Петербург, Москва, Россия;

¹⁶ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

¹⁷ООО Медицинский центр экстракорпорального оплодотворения «Эмбрио-Сочи», Сочи, Россия;

¹⁸ООО «Джи Эм Эс», Москва, Россия;

¹⁹ООО «Клинический институт репродуктивной медицины», Екатеринбург, Россия;

²⁰ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

²²ООО «КДФ-Запад», Москва, Россия;

²³ООО «Центр медицинских технологий», Уфа, Россия;

²⁴ООО «КДФ-Москва», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Современная тенденция позднего планирования беременности обуславливает повышение потребности в проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий, эффективность которых во многом определяется персонализацией существующих протоколов ввиду отягощенности акушерско-гинекологического и соматического анамнеза пациенток. Исследования последних лет показали, что полноценная пролиферация и секреторная трансформация эндометрия, служащие основой для имплантации эмбриона, возможны лишь при определенном уровне прогестерона в сыворотке крови. Цель данного обзора — всесторонний анализ современных данных о препаратах поддержки лютеиновой фазы, показаниях к их применению, эффективности возможных комбинаций и методах оценки адекватности режима приема в рамках гормонального мониторинга.

Ключевые слова: поддержка лютеиновой фазы, прогестерон, вспомогательные репродуктивные технологии, беременность, перенос эмбриона.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Боярский К.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-5324-0863>

Браилко О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4985-8502>

Быковская О.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6843-580X>

Гзгзян А.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>; eLibrary SPIN: 6412-4801

Денисова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1753-0537>

Зорина И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5902-3093>

Иванов А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1187-3184>

Калинина Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1273-8358>

Квашнина Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7268-987X>

Колода Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2502-575X>

Корнеева И.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-8124-7659>; eLibrary SPIN: 9530-0286

Корнилов Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6398-2377>

Крутова В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>
 Кудлай Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-4129-1962>
 Львова А.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-0840-1434>; eLibrary SPIN: 6637-8047
 Маясина Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-3387-819X>
 Мухина А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1290-2004>
 Рудакова Е.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-5387-2804>
 Смирнова А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3035-5921>; eLibrary SPIN: 1947-6288
 Фазлыева Э.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6217-1812>
 Холодов Д.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1459-6944>
 Автор, ответственный за переписку: Колода Ю.А. — e-mail: julkol@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Боярский К.Ю., Браилко О.В., Быковская О.С., Гзгзян А.М., Денисова Ю.В., Зорина И.В., Иванов А.В., Калинина Е.А., Квашнина Е.В., Колода Ю.А., Корнеева И.Е., Корнилов Н.В., Крутова В.А., Кудлай Н.Ю., Львова А.Г., Маясина Е.Н., Мухина А.В., Рудакова Е.Б., Смирнова А.А., Фазлыева Э.А., Холодов Д.В. Поддержка лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий: необходимость оптимизации и важность персонализации. *Проблемы репродукции*. 2022;28(3):66–77. <https://doi.org/10.17116/репро20222803166>

Luteal phase support in ART programs the necessity of optimization and the importance of personalization

© К.Ю. BOYARSKIJ^{1,2}, О.В. BRAILKO³, О.С. BYKOVSKAYA⁴, А.М. GZGZYAN^{5,6}, Ю.В. DENISOVA⁷, И.В. ZORINA⁸, А.В. IVANOV^{9,10}, Е.А. KALININA⁸, Е.В. KVASHNINA¹¹, Ю.А. KOLODA^{7,13}, И.Е. KORNEEVA¹⁴, Н.В. KORNILOV¹⁵, В.А. KRUTOVA¹⁶, Н.Ю. KUDLAJ¹⁷, А.Г. L'VOVA¹⁸, Е.Н. MAYASINA¹⁹, А.В. MUHINA²⁰, Е.Б. RUDAKOVA²¹, А.А. SMIRNOVA²², Е.А. FAZLYEVA²³, Д.В. HOLODOV²⁴

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

²Center of Human Reproduction "Genesis", St. Petersburg, Russia;

³Center for Assisted Reproductive Technologies, Chelyabinsk, Russia;

⁴Advanced Fertility Clinic, Moscow, Russia;

⁵St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

⁶The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction Named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia;

⁷FGBOU DPO "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁸Baltschug Clinic, Moscow, Russia;

⁹I-Clinic North-West, St. Petersburg, Russia;

¹⁰Mariinsky Hospital ART Department, St. Petersburg, Russia;

¹¹ART-ECO Reproductive Health Clinic, Moscow, Russia;

¹²JSC Center for Rehabilitation of Reproductive Function Disorders "Partus", Yekaterinburg, Russia;

¹³OOO Reproduction Center Line of Life, Moscow, Russia;

¹⁴Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

¹⁵NGC Spb-Msk clinic, Russia;

¹⁶Kuban State Medical University of the Russian Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia;

¹⁷OOO Medical Center for In Vitro Fertilization Embryo-Sochi, Sochi, Russia;

¹⁸GMS fertility clinic, Moscow, Russia;

¹⁹OOO "Clinical Institute of Reproductive Medicine", Yekaterinburg, Russia;

²⁰Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia;

²¹Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

²²KDF-Zapad LLC, Moscow, Russia;

²³Medical Technology Center LLC, Ufa, Russia;

²⁴OOO KDF-Moscow, Moscow, Russia

ABSTRACT

The current trend of late pregnancy planning produced increases the need for ART programs, which effectiveness is largely determined by the personalization of existing protocols due to the burden of obstetric-gynecological and somatic anamnesis of patients. Recent studies have shown that full-fledged proliferation and secretory transformation of the endometrium serving as basis for embryo implantation are only possible under certain serum progesterone level. The aim of this review is a comprehensive analysis of current data on pharmacotherapy in luteal phase deficiency, indications for its use, the effectiveness of possible drug combinations and methods for assessing the adequacy of the intake regimen, including hormonal monitoring.

Keywords: luteal phase support, progesterone, assisted reproductive technologies, pregnancy, embryo transfer.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Boyarskij K.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-5324-0863>

Brailko O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4985-8502>

Bykovskaya O.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6843-580X>

Gzgzzyan A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>; eLibrary SPIN: 6412-4801

Denisova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1753-0537>

Zorina I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5902-3093>
Ivanov A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1187-3184>
Kalinina E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1273-8358>
Kvashnina E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7268-987X>
Koloda Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2502-575X>
Korneeva I.E. — <https://orcid.org/0000-0002-8124-7659>; eLibrary SPIN: 9530-0286
Kornilov N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6398-2377>
Krutova V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>
Kudlaj N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-4129-1962>
L'vova A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-0840-1434>; eLibrary SPIN: 6637-8047
Mayasina E.N. — <https://orcid.org/0000-0002-3387-819X>
Muhina A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1290-2004>
Rudakova E.B. — <https://orcid.org/0000-0001-5387-2804>
Smirnova A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3035-5921>; eLibrary SPIN: 1947-6288
Fazlyeva E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6217-1812>
Holodov D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1459-6944>
Corresponding author: Koloda Yu.A. — e-mail: julkol@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Boyarskij KYu, Brailko OV, Bykovskaya OS, Gzgzyan AM, Denisova YuV, Zorina IV, Ivanov AV, Kalinina EA, Kvashnina EV, Koloda YuA, Korneeva IE, Kornilov NV, Krutova VA, Kudlaj NYu, L'vova AG, Mayasina EN, Muhina AV, Rudakova EB, Smirnova AA, Fazlyeva EA, Holodov DV. Luteal phase support in ART programs the necessity of optimization and the importance of personalization. *Problemy Reproduksii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2022;28(3):66–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20222803166>

ВВЕДЕНИЕ

Лютеиновая фаза (ЛФ) естественного менструального цикла (еМЦ) человека инициируется в середине цикла всплеском гонадотропинов, прежде всего, лютеинизирующего гормона (ЛГ), который вызывает овуляцию. После овуляции стенки фолликула дифференцируются в переходную эндокринную железу, именуемую желтым телом, которое играет основополагающую роль в установлении и поддержании беременности посредством секреции прогестерона. В свою очередь прогестерон необходим для полноценной пролиферации и секреторной трансформации эндометрия — важнейших условий успешной имплантации бластоцисты. Выработка прогестерона желтым телом стимулируется сначала ЛГ, затем хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), сходным с ЛГ по молекулярной структуре, который секретируется трофобластом после имплантации плодного яйца, что необходимо для успешного развития беременности вплоть до 7–9-й недели. Затем происходит лютеоплацентарный сдвиг, и функцию выработки прогестерона берет на себя плацента. Показано, что удаление желтого тела до 7-й недели беременности в подавляющем большинстве случаев приводит к самопроизвольному выкидышу [1], как и введение антагониста рецептора к прогестерону [2], в то время как введение прогестерона после лютеоэктомии позволяет сохранить беременность.

При стимуляции суперовуляции в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) происходит диссоциация развития эндометрия и эмбрионов, сопровождающаяся недостаточностью ЛФ (НЛФ), которая в отсутствие адекватной лютеиновой поддержки лежит в основе неудачных импланта-

ций и снижения чистоты наступления беременности. Причиной данной диссоциации могут быть сверхфизиологические уровни эстрадиола и выработка небольших доз прогестерона растущими при суперовуляции фолликулами.

В последние годы проведено значительное количество исследований с целью определения оптимальных сроков начала и окончания применения препаратов лютеиновой поддержки, их оптимальных доз и схем приема, методов гормонального мониторинга полноты восполнения недостаточности ЛФ в криопротоколах. Систематизация результатов этих исследований позволит значительно повысить эффективность программ ВРТ путем их персонализации.

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ

НЛФ — состояние, при котором эндогенного прогестерона недостаточно, чтобы поддерживать секреторную трансформацию эндометрия и позволить эмбриону имплантироваться и развиваться [3]. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов по синдрому поликистозных яичников (СПКЯ) от 2021 г., о неполноценной ЛФ менструального цикла может свидетельствовать уровень прогестерона в сыворотке крови ниже 10 нг/мл при однократной оценке или сумма его измерений в трех последовательных циклах менее 30 нг/мл [4].

За последние 20 лет выдвигалось несколько гипотез, призванных объяснить развитие НЛФ после стимуляции суперовуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения/инъекции сперматозоида

в цитоплазму яйцеклетки (ЭКО/ИКСИ), однако большинство из них опровергнуто и сегодня не имеет клинического значения. Наиболее обоснованными и клинически подтвержденными на сегодняшний день являются две теории [5]. Согласно первой из них, НЛФ объясняется преждевременным лютеолизом, т.е. сокращением длительности ЛФ вследствие продукции большого количества стероидов множеством желтых тел, образовавшихся после аспирации фолликулов, вызывающих подавление секреции ЛГ гипофизом по механизму прямой отрицательной обратной связи в ранней ЛФ. Согласно второй теории, в основе НЛФ в циклах стимуляции суперовуляции лежит чрезмерное подавление секреции ЛГ при применении агонистов (а) и антагонистов (ант) гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), при этом введение антГнРГ приводит к немедленному подавлению продукции гонадотропинов гипофизом, введение аГнРГ — после предварительной «фазы активации».

В длинных протоколах стимуляции аГнРГ по механизму отрицательной обратной связи секреция ЛГ гипофизом остается сниженной в течение двух-трех недель после отмены препарата [6], в то время как в протоколах стимуляции с антГнРГ функция гипофиза восстанавливается сразу после отмены препарата, при этом в ряде случаев также развивается НЛФ, что свидетельствует о многофакторности данного явления и недостаточной изученности причин.

Доказано существование прогестеронорезистентности, определяемое сложными патофизиологическими механизмами, которые нередко реализуются в рамках таких патологических состояний, как эндометриоз, СПКЯ и ожирение.

ВАРИАНТЫ ЛЮТЕИНОВОЙ ПОДДЕРЖКИ (ХГЧ, аГнРГ, ЭСТРАДИОЛ)

Перечень препаратов, используемых для поддержки ЛФ, достаточно обширен (табл. 1) [7–9].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе сравнивали эффективность добавления однократного или серии введений ГнРГ, который непосредственно восстанавливает уровни ЛГ в течение ЛФ, опосредованно стимулируя выработку прогестерона, к стандартному протоколу поддержки ЛФ прогестероном по сравнению с изолированным применением последнего. Показано, что при добавлении ГнРГ частота наступления клинической беременности, прогрессирующей беременности, многоплодной беременности и родов живым плодом была выше [10]. Несмотря на привлекательность полученных результатов, риск развития такого тяжелого осложнения стимуляции овуляции, как синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), при применении ГнРГ оценен лишь в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), а данных о влиянии препаратов ГнРГ на здоровье новорожденных крайне мало [11], в связи с чем однократные или повторные введения ГнРГ, согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) по стимуляции овуляции в циклах ЭКО/ИКСИ от 2020 г., могут использоваться в дополнение к прогестерону в качестве лютеиновой поддержки лишь в рамках клинических исследований [12].

Согласно результатам систематического анализа, проведенного в 2015 г., применение препаратов ХГЧ по сравнению с прогестагенами в качестве лютеиновой поддержки ассоциировано с более высокой ча-

Таблица 1. Препараты, используемые для поддержки лютеиновой фазы [7–9]

Table 1. Drugs used to support the luteal phase [7–9]

№	Препарат	Способ введения
1.	Прогестерон (включая микронизированный прогестерон или синтетические прогестагены, такие как дидрогестерон, которые обладают более высокой биодоступностью) [7]	а) внутримышечно; б) перорально; в) интравагинально — интравагинальные формы прогестерона представлены гелями, кремами или капсулами, которые могут создавать высокие концентрации прогестерона в полости матки, минуя эффект первого прохождения через печень [8]; г) ректально
2.	Хорионический гонадотропин (ХГ) человека — по молекулярному строению, механизму действия и физиологическим эффектам аналогичен лютеинизирующему гормону. Отличием от лютеинизирующего гормона служит наличие в молекуле большого количества остатков сиаловой кислоты, что определяет более длительный период полураспада и высокую активность в сыворотке крови [9]. Известны два типа ХГ: полученный от человека и рекомбинантный	а) внутримышечно; б) подкожно
3.	Эстрогены, как правило, вводят в сочетании с прогестероном	а) перорально; б) трансдермально; в) интравагинально
4.	Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона	а) интраназально; б) внутримышечно; в) подкожно

стотой развития СГЯ (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,30—0,71, 5 РКИ, 1293 пациенток, $I^2=48\%$) в отсутствие благоприятного влияния на частоту наступления клинической беременности (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,90—1,30, 16 РКИ, 2355 пациенток, $I^2=0\%$, средний уровень доказательности) [5]. Добавление препаратов эстрадиола [5] к прогестерону, вводимому интравагинально, не влияет на частоту родов живым плодом, в связи с чем данные препараты, как и ХГЧ, не рекомендованы к использованию в клинической практике [12]. Препараты с ЛГ-активностью в дополнение к прогестерону при поддержке ЛФ цикла повышают частоту наступления клинической беременности без повышения риска развития СГЯ при использовании аГНРГ в качестве триггера при переносе эмбрионов в индуцированном цикле [13], в связи с чем его использование возможно, согласно заключению группы экспертов в составе дельфийского консенсуса [14]. Однако в связи с недостаточным количеством исследований с позиции рекомендаций ESHRE добавление ЛГ к прогестерону в качестве лютеиновой поддержки может быть применено только в контексте клинических исследований [12].

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ПРОГЕСТЕРОНА В ЛЮТЕИНОВОЙ ПОДДЕРЖКЕ ПРОТОКОЛОВ ЭКО/ИКСИ

Согласно данным систематического обзора и метаанализа, проведенного в 2011 г., применение препаратов прогестерона в программах ВРТ ассоциировано с более высокими показателями частоты наступления беременности (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,29—2,61), частоты прогрессирующей беременности (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,19—2,94) и частоты родов живым плодом (ОШ 2,95; 95% ДИ 1,02—8,56) по сравнению с плацебо [15]. Целесообразность применения прогестерона при криопереносе в естественном цикле экспериментально подтверждена: в ходе ретроспективного когортного исследования, включившего 231 пациентку, 108 из которых получали препараты прогестерона, добавление прогестерона, вводимого интравагинально, статистически значимо повышало частоту наступления клинической беременности (39% по сравнению с 24,1%, $p=0,02$; 95 ДИ 1,10—3,74) [16], а также частоту родов живым плодом (30% по сравнению с 20%, $p=0,0272$) по данным проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, включившего 435 пациенток, 219 из которых получали микронизированный прогестерон интравагинально 2 раза в сутки по 400 мг со дня криопереноса [17].

Прогестерон для интравагинального применения

Согласно данным глобального веб-опроса, в котором приняли участие 408 медицинских центров из 82 стран, проводящих около 284 600 циклов ЭКО/ИКСИ в год, предпочтение интравагинальным формам прогестерона отдается в 77% всех ци-

клов ВРТ [18]. Главным преимуществом данного типа введения прогестерона долгое время считается наличие эффекта «первичного прохождения через матку», при котором после его введения в полости матки создается высокая концентрация прогестерона, откуда последний проникает в кровеносное русло. При этом на фоне высокой местной концентрации общее системное действие прогестерона минимально. На сегодняшний день доказано, что существуют минимальный пороговый уровень прогестерона в сыворотке крови, необходимый для успешной имплантации бластоцисты, принятый за 10 нг/мл, и индивидуальный порог всасывания прогестерона, вводимого интравагинально, при достижении которого увеличение дозы последнего не приводит к повышению концентрации прогестерона в сыворотке крови [19]. Согласно результатам систематического обзора и метаанализа, при использовании прогестерона интравагинально в циклах переноса размороженных эмбрионов на стадии бластоцисты уровень прогестерона в сыворотке крови более 10 нг/мл ассоциирован с более высокой частотой наступления клинической беременности (ОР 1,31, 95% ДИ 1,16—1,49), повышением частоты прогрессирующей беременности и частоты родов живым плодом (ОР 1,47, 95% ДИ 1,28—1,70) и более низким риском самопроизвольного выкидыша (ОР 0,62, 95% ДИ 0,50—0,77) [19].

В некоторых исследованиях показано, что примерно у 30% пациенток пороговый уровень всасывания прогестерона недостаточен для того, чтобы обеспечить оптимальный необходимый для имплантации бластоцисты уровень прогестерона в сыворотке крови, в связи с чем в таких ситуациях требуется либо повышение дозы интравагинальной формы прогестерона, либо комбинированное использование нескольких форм препаратов прогестерона [20]. В данном контексте особую важность приобретает гормональный мониторинг, т.е. определение уровня прогестерона в сыворотке крови после начала приема препаратов поддержки ЛФ для своевременного восполнения дефицита. Большое значение уровня прогестерона в сыворотке крови для успешной имплантации, по видимому, объясняется важностью системного иммуномодулирующего эффекта последнего: при контакте с лимфоцитами крови прогестерон участвует в образовании белка — прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора (ПИБФ), который играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа материнского организма на эмбрион, представляющий наполовину иммунологически чужеродный трансплантат, таким образом блокируя иммунные механизмы отторжения последнего.

При использовании интравагинальных форм прогестерона после введения первой дозы препарата уровень прогестерона в сыворотке крови постепенно начинает расти, достигая максимума, как правило через 6 часов, после чего выходит на так называемое пла-

то [21]. Как отмечено выше, максимально достижимый уровень прогестерона в сыворотке крови зависит от порога всасывания, определяемого индивидуальной биодоступностью и рецептивностью эндометрия. Таким образом, для решения вопроса об эффективности вагинальных препаратов лютеиновой поддержки достаточно сдать анализ на определение уровня прогестерона в сыворотке крови спустя 6 ч после введения первой дозы.

Следует отметить, что мониторинг уровня прогестерона в сыворотке крови нецелесообразен в естественных и стимулированных циклах, а также при применении других форм прогестерона ввиду выраженных колебаний его уровня (8 раз за 90 мин и от 2,3 до 40,1 нг/мл в течение 24 ч, по данным Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) [3], при этом в случае использовании подкожных и внутримышечных форм в криоциклах с заместительной гормональной терапией (ЗГТ) данные колебания сохраняются [21]).

Прогестерон для внутримышечного введения

В отличие от стран Европы, в которых предпочтение традиционно отдавалось вагинальным формам лютеиновой поддержки, в странах Северной Америки «золотым стандартом» лечения недостаточности ЛФ является масляный раствор прогестерона, вводимый внутримышечно.

На оценку сравнительной эффективности изолированного интравагинального и внутримышечного введения прогестерона или их комбинации и их влияния на частоту родов живым плодом в циклах криоопереноса направлено РКИ, проведенное К. Devine и соавт. в 2021 г. [22]. В исследовании приняли участие 1125 пациенток, которые путем рандомизации разделены на три группы: контрольная группа (ежедневные внутримышечные инъекции прогестерона в дозе 50 мг) и две группы сравнения: а) группа комбинированного режима лютеиновой поддержки (микронизированный прогестерон интравагинально по 200 мг 2 раза в сутки + прогестерон внутримышечно в дозе 50 мг каждые 3-и сутки от начала лечения); б) группа изолированного интравагинального введения (микронизированный прогестерон интравагинально по 200 мг 2 раза в сутки). Согласно полученным данным, в группе поддержки ЛФ лишь прогестероном, вводимым интравагинально, частота живорождений ниже примерно на 40% по сравнению с пациентками, получавшими инъекции прогестерона или комбинированную терапию ($p < 0,001$), при этом в последних двух группах показатели были сходными (46% в группе комбинированной терапии и 44% в группе с внутримышечным введением прогестерона). Частота клинической беременности в циклах с прогестероном, вводимым интравагинально, была статистически значимо ниже, чем в циклах с использованием внутримышечно вводимого прогесте-

рона (37,2 и 54,3% соответственно), при этом ранние эмбриологические потери (биохимическая беременность), а также прерывание клинической беременности у женщин группы прогестерона, вводимого интравагинально, регистрировались более чем в 2 раза чаще, чем у женщин группы внутримышечного введения (с прогестероном, вводимым интравагинально, и без него) — 32,3% по сравнению с 15,6 и 26,7% по сравнению с 16,9% соответственно. Таким образом, комбинация интравагинальной формы прогестерона с внутримышечной является более безопасной и не менее эффективной заменой внутримышечному режиму поддержки ЛФ, при котором риск потери беременности будет ниже, чем в циклах с использованием лишь интравагинальной формы прогестерона, что может объясняться повышением числа субэндометриальных сокращений между пиками абсорбции последнего. Однако результаты работ, касающихся оценки маточной активности при применении различных форм прогестерона, крайне противоречивы [23], что обуславливает актуальность продолжения исследований в данном направлении. Результаты ранее проведенных РКИ и систематического обзора свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в исходах при применении в программах ВРТ внутримышечных, интравагинальных и пероральных форм прогестерона [5, 24].

Побочными эффектами внутримышечного введения прогестерона являются боль в месте инъекции, кожное раздражение и воспалительные реакции, которые могут привести к образованию абсцесса. Редким, но тяжелым осложнением применения данной формы является развитие острой эозинофильной пневмонии [25].

Прогестерон для приема внутрь

Биодоступность перорального приема прогестерона составляет менее 10%, так как значительная его часть разрушается в результате метаболизма в кишечнике и при первом прохождении через печень [26], при этом прием данной формы может сопровождаться такими побочными эффектами, как сонливость, тошнота, различная вазомоторная симптоматика [27]. По сравнению с естественным прогестероном синтетический прогестин дидрогестерон обладает лучшим средством к рецепторам прогестерона и может быть применен в более низких дозах (как правило, 30 мг 1 раз в сутки) ввиду его лучшей биодоступности и прогестагенной активности его метаболитов [28]. При сравнительном анализе влияния перорального, внутримышечного и интравагинального введения прогестерона на исходы ВРТ в ходе ряда РКИ и систематического обзора и метаанализа (2016) не обнаружены существенные различия по частоте прогрессирующей беременности и частоте родов живым плодом [29—31], однако в ходе исследования «случай—контроль», проведенного в 2015 г. и включившего 402 ребенка,

202 из которых имели аномалии развития сердечно-сосудистой системы, выявлена положительная связь между использованием дидрогестерона в ранние сроки беременности и развитием врожденных пороков сердца у плода [32]. Позднее опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа, который показал, что прием дидрогестерона во время беременности ассоциирован с повышенным риском развития таких аномалий, как гипоспадия, крипторхизм, расщепление позвоночника, гидроцефалия, а также различных пороков развития сердечно-сосудистой системы, включая тетраду Фалло [33]. Однако это исследование отозвано из-за обнаружения в публикации серьезных ошибок в дизайне и статистическом анализе. Дидрогестерон зарегистрирован в России для использования в программах ВРТ, и его применение в программах ВРТ рекомендовано в клинических рекомендациях «Женское бесплодие» (2021) [34]. В недавнем метаанализе 6 РКИ, опубликованном в 2022 г., продемонстрировано отсутствие причинно-следственной связи между приемом дидрогестерона в первом триместре беременности и пороками развития у плода [35]. В 2021 г. опубликованы результаты проспективного когортного исследования MIDRONE, куда включены 1364 женщины в циклах криопереноса. Лютеиновую поддержку начинали при толщине эндометрия 8 мм и более; 732 пациентки получали прогестерон 400 мг интравагинально 2 раза в день, а 632 женщины — дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день + прогестерон интравагинально в той же дозе. Частота живорождений оказалась сопоставимой (46,3 и 41,3% соответственно, ОШ 1,12, 95% ДИ 0,99–1,27, $p=0,06$). Частота невынашивания в сроке до 12 нед была ниже в группе комбинации прогестерона с дидрогестероном (3,4% по сравнению с 6,6%; ОШ 0,51, 95% ДИ 0,32–0,83; $p=0,009$). Однако средняя масса тела новорожденных при одноплодной беременности ($2971,0 \pm 628,4$ г и $3118,8 \pm 559,2$ г; $p=0,004$) и двуплодной беременности ($2175,5 \pm 494,8$ г и $2494,2 \pm 584,7$; $p=0,002$) оказалась статистически значимо ниже у женщин, получавших прогестерон+дидрогестерон [23]. Использование дидрогестерона не позволяет мониторировать его содержание в крови и использовать гормональный мониторинг для оценки полноценности ЛФ.

Прогестерон для подкожного введения

Водный раствор натурального прогестерона для подкожного введения — относительно новая форма прогестерона, появившаяся на зарубежном фармацевтическом рынке в 2014 г., а в России в 2021 г. под торговым названием Пролютекс. В его состав входит комплекс прогестерона и гидроксипропил-β-циклодекстрина, который обеспечивает водорастворимость стероидного гормона. При попадании данного комплекса в организм прогестерон отделяется от циклодекстрина, после чего свободно циркулирует

в кровотоке аналогично тому, как если бы он выработывался эндогенно желтым телом. Как и все полисахариды, циклодекстрины легко метаболизируются в печени. Простой состав и отсутствие консервантов, например, бензилбензоата, как правило, входящих в состав масляного раствора, позволяет при подкожном введении Пролютекса избежать таких осложнений, как асептические абсцессы, выраженные воспалительные реакции и тяжелые реакции гиперчувствительности в месте инъекции [27, 36]. Ни одно из вышеперечисленных серьезных нежелательных явлений не наблюдалось при применении Пролютекса в клинических исследованиях III фазы, даже после 10 недель ежедневного подкожного введения.

Очевидными преимуществами прогестерона, вводимого подкожно, являются не только максимальная биодоступность, но и удобство применения [37]. В ходе сравнительного проспективного обсервационного исследования оценки комфортности использования интравагинальной и подкожной форм прогестерона для подготовки эндометрия к переносу размороженных blastocyst у пациенток, проходивших ЭКО ($n=800$), несмотря на очевидную простоту использования интравагинальной формы, почти 50% опрошенных оценили его как «иногда некомфортный», 15,9% — как «очень некомфортный» и лишь 2,9% — как «очень комфортный», только 12,3% оценили интравагинальное введение прогестерона как «очень простое», а общая удовлетворенность этим путем введения оценена как «довольно высокая» и «невысокая» среди 44,9 и 43,4% опрошенных соответственно. При сравнении ожиданий пациенток с результатами их конечной оценки простоты использования подкожного введения оказалось, что положительные ожидания полностью подтвердились, достигнув суммарного значения 92,4% в показателе «очень удобно» и «довольно удобно» после 13 дней лечения. Таким образом, подкожная форма оказалась удобнее в использовании и показала более высокий уровень удовлетворенности среди пациенток, ранее имевших опыт применения интравагинальной формы прогестерона [38]. Основными преимуществами подкожных инъекций, отмечаемых пациентками, были возможность самостоятельного введения, отсутствие необходимости в особой гигиенической подготовке наружных половых органов, побочных эффектов со стороны влагалища и дискомфорта при половом контакте.

Результаты двух крупных многоцентровых РКИ III фазы, в которых проведена сравнительная оценка эффективности прогестерона, вводимого подкожно в дозе 25 мг/сут с гелевой формой, доказали отсутствие статистически значимой разницы между коэффициентами продолжающейся беременности и уровнями живорождений, а также схожесть переносимости и безопасности исследуемых препаратов [39]. Следует также отметить, что в рамках Европейского исследования при статистически сопоставимых

уровнях частоты пролонгированной беременности при сроке 10 недель (27,4 и 30,5% у женщин групп препарата Пролютекс и геля Крайнон соответственно, $p=0,399$) разница во вводимой дозе была значительной (общая доза за 10 недель составляла 1750 мг для препарата Пролютекс и 6300 мг для геля Крайнон). Это свидетельствует о принципиальной важности именно достаточной концентрации прогестерона в сыворотке крови при его использовании в качестве поддержки лютеиновой фазы.

Как уже сказано, важным преимуществом интравагинальной формы введения служит стабильность уровня прогестерона в сыворотке крови с возможностью его оценки для расчета риска неудачи переноса эмбриона (ПЭ) и коррекции режима лютеиновой поддержки при наличии факторов риска прогестероновой недостаточности. В проспективном когортном исследовании, проведенном М. Álvarez и соавт. в 2021 г., введение подкожной формы прогестерона в дозе 25 мг за 1 день до криопереноса при уровне в сыворотке крови прогестерона менее 10,6 нг/мл является эффективным способом повышения последнего, что создает оптимальные условия для имплантации бластоцисты. При этом репродуктивные исходы сопоставимы с таковыми у пациенток с изначально адекватным уровнем прогестерона в сыворотке крови (более 10,6 нг/мл) [40]. Продемонстрировано, что при комбинированном режиме использования интравагинального и подкожного введения прогестерона в дозах 800 мг/сут и 25 мг/сут соответственно уровень прогестерона в сыворотке крови в 95% случаев превышал 10,50 нг/мл, в 99% случаев — ранее принимаемый за наименьший клинически значимый 9,2 нг/мл [41].

При определении группы риска недостижения оптимального для имплантации уровня прогестерона в сыворотке крови следует оценивать факторы, которые установлены в ходе ретроспективного когортного исследования методом многомерной линейной регрессии I. González-Foguría и соавт. в 2020 г. [42]. Обнаружены положительная корреляция возраста пациенток и уровня прогестерона в сыворотке крови (уровень значимости (β)=0,11; 95% ДИ: 0,01—0,20) и значительная отрицательная корреляция последнего с низкими показателями уровня прогестерона в сыворотке крови в анамнезе (менее 10 нг/мл) (β = -3,13; 95% ДИ: -4,45— -1,81), массой тела (β = -0,05; 95% ДИ: -0,08— -0,01) и временем забора крови в течение дня (β = -0,13; 95% ДИ: -0,25— -0,01). Ожирение также является фактором риска низкой концентрации прогестерона в крови. Согласно данным недавно проведенного проспективного когортного исследования, уровень прогестерона в сыворотке крови менее 8,8 нг/мл в день ПЭ является независимым фактором ненаступления беременности (ранее сообщалось, что уровень прогестерона менее 9,2 нг/мл ассоциирован со значительным снижением частоты прогрессирующей беременности) [20].

Таким образом, целевой областью применения подкожной формы в программах ВРТ служат комбинированные протоколы циклов на фоне ЗГТ (с микронизированным прогестероном, вводимым интравагинально) в следующих случаях: при низком уровне прогестерона в сыворотке крови, измеренном за 1—2 дня до ПЭ, у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО (особенно, при наличии в анамнезе биохимических беременностей или не наступления беременности на фоне уровня прогестерона в сыворотке крови выше порогового значения 10 нг/мл), при угрозе прерывания беременности, сопровождающейся кровотечением (прогестерон, введенный подкожно обладает выраженным гемостатическим и токолитическим эффектом, его прием в дозе 50 мг позволяет сократить период госпитализации и дозу гемостатиков), при привычном невынашивании, у возрастных пациенток (с возрастом происходит атрофия слизистой влагалища, что снижает всасывание прогестерона, введенного интравагинально), у пациенток с ожирением, при низком уровне прогестерона в предыдущих циклах ВРТ на фоне применения других форм препаратов лютеиновой поддержки. Возможно, добавление подкожных форм прогестерона целесообразно также у пациенток с СПКЯ и эндометриозом, у которых может наблюдаться прогестеронрезистентность даже при нормальных концентрациях прогестерона в крови, однако для подтверждения клинической значимости усиления гестагенной поддержки у этих пациенток необходимы дополнительные исследования.

Прогестерон для ректального введения

Несмотря на достижение высоких уровней прогестерона в сыворотке крови через 8 ч после ректального введения (в 2 раза выше, чем при использовании других форм) [43] и отсутствие статистически значимых различий по частоте наступления клинической беременности по сравнению с интравагинальными формами [44], подобная форма ассоциирована с частым развитием запоров и метеоризма, а также низкой удовлетворенностью пациенток способом введения.

В целом результаты недавно проведенного систематического обзора и метаанализа свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий по частоте прогрессирующей беременности между формами прогестерона для интравагинального, внутримышечного, ректального и перорального введения [5]. Это означает, что окончательный выбор препарата лютеиновой поддержки должен основываться на индивидуальных предпочтениях каждой конкретной пациентки.

ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ПРОГЕСТЕРОНА

В ходе систематического обзора, направленного на оценку оптимальных сроков начала приема препаратов прогестерона для поддержки ЛФ в програм-

мах ВРТ, включившего все публикации по данной теме с 1 января 1990 г. по 31 декабря 2013 г., из которых критериям включения соответствовали лишь 5 РКИ с 872 участницами, определено следующее. Прием препаратов прогестерона следует начинать в день трансвагинальной пункции фолликулов или в первые трое суток после нее для поддержания посттрансферного периода [45] ввиду наибольших показателей наступления клинической беременности, что подтверждено в более позднем обзоре [46] и вошло в состав клинических рекомендаций по женскому бесплодию от 2021 г. [34].

Что касается сроков отмены данных препаратов, то они не так однозначны. В инструкциях к большинству препаратов лютеиновой поддержки указано, что при достижении клинической беременности лечение должно быть продолжено, как правило, до 10 недель беременности, однако в недавнем систематическом обзоре, включившем 7 исследований с 1627 участницами, отмечено, что клинические исходы при прекращении приема прогестерона в день получения первого положительного анализа на β -ХГЧ и в более поздние сроки аналогичны, а именно уровень родов живым плодом (ОР 0,94, 95% ДИ 0,84—1,00), частота выкидышей (ОР 0,91, 95% ДИ 0,69—1,20), частота прогрессирующей беременности (ОР 0,98, 95% ДИ 0,91—1,05) [47]. Исследователи отмечают, что для окончательного ответа на вопрос о сроках прекращения приема данных препаратов необходимо рандомизировать как минимум 4000 женщин с положительным анализом на β -ХГЧ.

ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ПОДДЕРЖКИ

Классические методы оценки ЛФ, такие как базальная температура, тесты на овуляцию и биопсия эндометрия, являются неточными и не должны использоваться в программах ВРТ. Гипотеза о целесообразности проведения гормонального мониторинга приобрела особую актуальность в связи с многочисленными исследованиями, проводимыми в течение последних 7 лет. В первом проспективном исследовании, оценивающем связь показателей уровня прогестерона в сыворотке крови с частотой наступления клинической беременности, проведенном E. Labarta в 2017 г., показано, что уровень прогестерона менее 9,2 нг/мл, соответствующий 25-му перцентилю, измеренный в день ПЭ, ассоциирован с негативным влиянием на исход беременности и снижением частоты прогрессирующей беременности на 20% по сравнению с более высокими показателями данного гормона. Данный результат получен при использовании донорских ооцитов. У исследователей закономерно возникло два вопроса: во-первых, следует ли ожидать подобное негативное клиническое воздействие низкого уровня прогестерона в сыворотке в циклах с использованием

собственных ооцитов? Во-вторых, в случае регистрации низкого уровня прогестерона в день переноса замороженной зиготы можно ли повлиять на исход цикла посредством добавления дозы прогестерона?

Чтобы ответить на первый вопрос, группа исследователей под руководством E. Labarta в 2021 г. провела второе крупное проспективное исследование, в котором приняли участие 1205 пациенток в программах ВРТ с собственными или донорскими ооцитами [20]. Согласно полученным данным, уровень прогестерона в сыворотке крови менее 8,8 нг/мл, соответствующий 30-му перцентилю, ассоциирован со статистически значимым снижением частоты прогрессирующей беременности (36,6 и 54,4% соответственно) и частоты родов живым плодом (35,5 и 52,0% соответственно) по сравнению с остальными участницами, при этом, как уже отмечено, уровень прогестерона в сыворотке крови менее 8,8 нг/мл в день ПЭ являлся независимым фактором ненаступления беременности по результатам множественного логистического регрессионного анализа. Для ответа на второй вопрос той же группой исследователей использован индивидуализированный подход к поддержке ЛФ, основанный на дополнительном введении водного раствора прогестерона подкожно в дополнение к интравагинально вводимому микроинъекционному прогестерону. Пролотекс добавляли однократно до 12-й недели беременности или до получения отрицательного результата теста на беременность при уровне прогестерона в сыворотке крови менее 9,2 нг/мл в день ПЭ [48].

По-видимому, первое измерение уровня прогестерона в сыворотке крови следует проводить через 6 ч после первого введения интравагинальной формы, так как к этому времени достигается индивидуальная максимальная концентрация [20], определяемая порогом всасывания, с последующим добавлением форм для подкожного или внутримышечного применения при показателе менее 10 нг/мл, однако следует учитывать, что внутримышечное введение прогестерона ассоциировано с высоким риском развития осложнений, при этом фармакокинетика внутримышечно введенного прогестерона в дозе 50 мг и подкожной формы в дозе 25 мг аналогичны.

При изолированном использовании интравагинальной формы уровень прогестерона, измеренный за 1—2 дня до ПЭ, представляет собой «окно возможностей»: при уровне менее 10,6 нг/мл дополнительное ежедневное подкожное введение прогестерона в дозе 25 мг обеспечивает репродуктивные исходы, сопоставимые с таковыми у пациенток с изначально высоким уровнем прогестерона в сыворотке крови более 10,6 нг/мл [40, 49].

Оценка показателей уровня прогестерона в день ПЭ служит критерием целесообразности последнего. Определение уровня прогестерона в сыворотке крови менее 8,8 нг/мл в день планируемого ПЭ, вероятно, может служить поводом для его отмены [20].

Таблица 2. Основные положения по лютеиновой поддержке и гормональному мониторингу, сформулированные Советом экспертов в 2021 г. [6, 17, 18, 36, 38, 46, 47]

Table 2. The main provisions on luteal support and hormonal monitoring formulated by the Council of Experts in 2021 [6, 17, 18, 36, 38, 46, 47]

Для лютеиновой поддержки можно использовать препараты прогестерона с любым путем введения в подобранных эмпирически дозах, строго соответствующих инструкции [47]

Вагинальные формы прогестерона не позволяют достичь оптимального для успешной имплантации и благополучного течения беременности уровня прогестерона в сыворотке крови в среднем у каждой третьей пациентки [18]

При назначении интравагинальных форм прогестерона в циклах криопереноса с применением ЗГТ целесообразно проводить мониторинг уровня прогестерона в сыворотке крови

Согласно клиническим рекомендациям по женскому бесплодию от 2021 г., разрешается комбинировать различные формы прогестерона [6], при этом при выборе форм и доз необходимо учитывать наличие независимых факторов риска недостижения оптимального уровня прогестерона в сыворотке крови [18, 38]

Минимальный уровень прогестерона в ЛФ, необходимый для успешной имплантации размороженного эмбриона, составляет 10 нг/мл [17]

Большинство экспертов сходится во мнении, что для достижения адекватного уровня прогестерона в сыворотке крови через 6 ч после первого интравагинального введения препарата прогестерона и при показателе менее 10,6 нг/мл не позже, чем за день до криопереноса, следует назначить дополнительно препарат прогестерона в другой форме введения [36, 46]

Пролотекс является новой эффективной альтернативой для терапии НЛФ, позволяющей повысить вероятность наступления беременности в циклах ВРТ, а также для поддержания оптимальной концентрации прогестерона в сыворотке крови, необходимой для вынашивания беременности и, как следствие, для снижения частоты выкидышей

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

11 декабря 2021 г. в Москве состоялся Совет экспертов по лютеиновой поддержке и гормональному мониторингу в циклах ВРТ, приуроченный к публикации результатов ряда крупных исследований, проводимых группой ученых во главе с E. Labarta с 2016 г. и посвященных индивидуализации схем лютеиновой поддержки в программах ВРТ, упомянутых выше. Участниками Совета экспертов доложены и детально обсуждены итоги исследований E. Labarta, а также других ученых, касающиеся поддержки ЛФ в циклах ЭКО/ИКСИ и оценки ее достаточности и эффективности, проведенные за последние 5 лет. В табл. 2 [6, 17, 18, 36, 38, 46, 47] суммированы основные положения, сформулированные в ходе обсуждения результатов данных исследований и существующих клинических рекомендаций, которые могут лечь в основу принятия решений при выборе режима лютеиновой поддержки и персонализировать существующие схемы назначения препаратов прогестерона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты прогестерона широко применяются для лютеиновой поддержки в циклах вспомогательных репродуктивных технологий. Существуют раз-

личные схемы введения препаратов прогестерона, однако оптимальный протокол пока не разработан. Данные новейших исследований свидетельствуют о необходимости персонализации циклов экстракорпорального оплодотворения/инъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки с целью повышения их эффективности путем коррекции режима поддержки лютеиновой фазы, то есть увеличения дозы или добавления другой формы препарата в зависимости от уровня прогестерона в сыворотке крови (целевой уровень — более 10 нг/мл). Для определения целесообразности добавления гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона требуется проведение дополнительных рандомизированных контролируемых исследований. Прием препаратов для поддержки лютеиновой фазы следует начинать в первые трое суток после трансвагинальной пункции яичников и продолжать, как минимум, до сдачи теста на беременность. Продолжается обсуждение оптимальных сроков поддержки лютеиновой фазы. При выборе схемы и длительности приема препаратов следует уделять внимание предпочтениям самой пациентки.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is not conflict of interests.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1973;115(6):759-765. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(73\)90517-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)90517-6)
2. Peyron R, Aubéy E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, Leclerc P, Ulmann A, Baulieu EE. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *England Journal of Medicine*. 1993;328(21):1509-1513. <https://doi.org/10.1056/NEJM199305273282101>
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2015;103(4):27-32. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.128>

4. Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации. Одобрены Научно-практическим Советом Минздрава России. 2021.
Sindrom polikistoznyh yaichnikov. Klinicheskie rekomendacii. Odobreny Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava Rossii. 2021. (In Russ.).
5. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;2015(7):CD009154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3>
6. Smitz J, Devroey P, Camus M, Deschacht J, Khan I, Staessen C, Van Waesberghe L, Wisanto A, Van Steirteghem AC. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Human Reproduction.* 1988;3(5):585-590. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136750>
7. Schindler AE. Progesterone effects of dydrogesterone *in vitro*, *in vivo* and on the human endometrium. *Maturitas.* 2009;65(suppl 1):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.10.011>
8. Geber S, Moreira AC, de Paula SO, Sampaio M. Comparison between two forms of vaginally administered progesterone for luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Reproductive Biomedicine Online.* 2007;14(2):155-158. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60782-1](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60782-1)
9. Balasch J. The role of FSH and LH in ovulation induction: current concepts and the contribution of recombinant gonadotropins. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, eds. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques. Laboratory and Clinical Perspectives.* 2nd Edition. London and New York: Taylor & Francis; 2004; 541-565.
10. Ma X, Du W, Hu J, Yang Y, Zhang X. Effect of Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Addition for Luteal Support on Pregnancy Outcome *in vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 2020;85(1):13-25. <https://doi.org/10.1159/000501204>
11. Zhou W, Pan Y, Zhuang Y, Xia F, Mao C. [Analysis of the follow-up results concerning pregnancy, delivery and infants after assisted reproductive technique with GnRH-a for luteal support]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2016;51(1):31-35. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.01.008>
12. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, La Marca A, Lainas G, Le Clef N, Massin N, Mastenbroek S, Polyzos N, Sunkara SK, Timeva T, Töyli M, Urbancsek J, Vermeulen N, Broekmans F. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human Reproduction Open.* 2020;2020(2):hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>
13. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. *Fertility and Sterility.* 2011;95(3):1174-1177. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.023>
14. Orvieto R, Venetis CA, Fatemi HM, D'Hooghe T, Fischer R, Koloda Y, Horton M, Grynberg M, Longobardi S, Esteves SC, Sunkara SK, Li Y, Alviggi C. Optimising Follicular Development, Pituitary Suppression, Triggering and Luteal Phase Support During Assisted Reproductive Technology: A Delphi Consensus. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12:675670. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.675670>
15. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;10:CD009154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub2>
16. Schwartz E, Bernard L, Ohl J, Bettahar K, Rongières C, Lichtblau I, Pirrello O. Luteal phase progesterone supplementation following induced natural cycle frozen embryo transfer: A retrospective cohort study. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* 2019;48(2):95-98. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.10.011>
17. Bjuresten K, Landgren BM, Hovatta O, Stavreus-Evers A. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. *Fertility and Sterility.* 2011;95(2):534-537. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.019>
18. Vaisbuch E, de Ziegler D, Leong M, Weissman A, Shoham Z. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey. *Reproductive Biomedicine Online.* 2014;28(3):330-335. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.10.022>
19. Melo P, Chung Y, Pickering O, Price MJ, Fishel S, Khairy M, King-land C, Lowe P, Petsas G, Rajkhowa M, Sephton V, Tozer A, Wood S, Labarta E, Wilcox M, Devall A, Gallos I, Coomarasamy A. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility.* 2021;116(6):1534-1556. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.002>
20. Labarta E, Mariani G, Paoletti S, Rodriguez-Varela C, Vidal C, Giles J, Bellver J, Cruz F, Marzal A, Celada P, Olmo I, Alamá P, Remohi J, Bosch E. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Human Reproduction.* 2021;36(3):683-692. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa322>
21. Labarta E, Rodríguez C. Progesterone use in assisted reproductive technology. *Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2020;69:74-84. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.005>
22. Devine K, Richter KS, Jahandideh S, Widra EA, McKeeby JL. Intramuscular progesterone optimizes live birth from programmed frozen embryo transfer: a randomized clinical trial. *Fertility and Sterility.* 2021;116(3):633-643. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.013>
23. Hershko Klement A, Samara N, Weintraub A, Mitri F, Bentov Y, Chang P, Nayot D, Casper RF. Intramuscular versus Vaginal Progesterone Administration in Medicated Frozen Embryo Transfer Cycles: A Randomized Clinical Trial Assessing Sub-Endometrial Contractions. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 2018;83(1):40-44. <https://doi.org/10.1159/000475464>
24. Iwase A, Ando H, Toda S, Ishimatsu S, Harata T, Kurotsuchi S, Shimomura Y, Goto M, Kikkawa F. Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment: a prospective randomized study. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2008;277(4):319-324. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0484-4>
25. Veysman B, Vlahos I, Oshva L. Pneumonitis and eosinophilia after *in vitro* fertilization treatment. *Annals of Emergency Medicine.* 2006;47(5):472-475. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2005.12.023>
26. Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, Roger M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas.* 1993;16(3):185-202. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(93\)90064-o](https://doi.org/10.1016/0378-5122(93)90064-o)
27. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Human Reproduction Update.* 2000;6(2):139-148. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.2.139>
28. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008;61(1-2):171-180. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.11.013>

29. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in *in vitro* fertilization. *Human Reproduction*. 2017; 32(5):1019-1027. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex023>
30. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, Patki A, Dhorepatil B, Yang DZ, Chen ZJ, Kahler E, Pexman-Fieth C, Tournaye H. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Human Reproduction*. 2018;33(12):2212-2221. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey306>
31. Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(2):161-170. <https://doi.org/10.1002/uog.15814>
32. Zaqout M, Aslem E, Abuqamar M, Abughazza O, Panzer J, De Wolf D. The Impact of Oral Intake of Dydrogesterone on Fetal Heart Development during Early Pregnancy. *Pediatric Cardiology*. 2015;36(7):1483-1488. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1190-9>
33. Koren G, Barer Y, Cem Kaplan Y. Fetal safety of medications used in treating infertility. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020; 13(9):991-1000. Retraction in: *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2022;1. PMID: 32815747. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1803738>
34. Женское бесплодие. Клинические рекомендации. Одобрены Научно-практическим Советом Минздрава России. 2021. *Zhenskoe besplodie. Klinicheskie rekomendacii*. Odobreny Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava Rossii. 2021. (In Russ.)
35. Katalinic A, Shulman LP, Strauss JF, Garcia-Velasco JA, van den Anker JN. A critical appraisal of safety data of dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. Press Journal Pre-Proof Published online: April 9, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.03.032>
36. Phy JL, Weiss WT, Weiler CR, Damario MA. Hypersensitivity to progesterone-in-oil after *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Fertility and Sterility*. 2003;80(5):1272-1275. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)01170-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)01170-1)
37. Sator M, Radicioni M, Cometti B, Loprete L, Leuratti C, Schmid D, Garhöfer G. Pharmacokinetics and safety profile of a novel progesterone aqueous formulation administered by the s.c. route. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(3):205-208. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.736560>
38. Venturella R, Vaiarelli A, Buffo L, D'alexandro P, Colamaria S, Pedri S, Di Carlo C, Alviggi E, Forte M, Faustini F, Zullo F, Rienzi L, Ubaldi FM. Progesterone for preparation of the endometrium for frozen-thawed blastocyst transfer *in vitro* fertilization cycles: a prospective study on patients' opinions on a new subcutaneous formulation. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(9):766-771. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1451508>
39. Doblinger J, Cometti B, Trevisan S, Griesinger G. Subcutaneous Progesterone Is Effective and Safe for Luteal Phase Support in IVF: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Phase III Trials. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151388>
40. Álvarez M, Gaggiotti-Marre S, Martínez F, Coll L, García S, González-Foruria I, Rodríguez I, Parriego M, Polyzos NP, Coroleu B. Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study. *Human Reproduction*. 2021;36(6):1552-1560. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab031>
41. Ramos NN, Pirtea P, Benammar A, Ziegler D, Jolly E, Frydman R, Poulain M, Ayoubi JM. Is there a link between plasma progesterone 1-2 days before frozen embryo transfers (FET) and ART outcomes in frozen blastocyst transfers? *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(7):614-617. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1825669>
42. González-Foruria I, Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, Martínez F, García S, Rodríguez I, Coroleu B, Polyzos NP. Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020;40(6):797-804. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.03.001>
43. Chakmakjian ZH, Zachariah NY. Bioavailability of progesterone with different modes of administration. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1987;32(6):443-448.
44. Wang NF, Bungum L, Skouby SO. What is the optimal luteal support in assisted reproductive technology? *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2021;10.1515/hmbci-2020-0081. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0081>
45. Connell MT, Szatkowski JM, Terry N, DeCherney AH, Propst AM, Hill MJ. Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertility and Sterility*. 2015;103(4):939-946.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.125>
46. Mohammed A, Woad KJ, Mann GE, Craigon J, Raine-Fenning N, Robinson RS. Evaluation of progestogen supplementation for luteal phase support in fresh *in vitro* fertilization cycles. *Fertility and Sterility*. 2019;112(3):491-502.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.04.021>
47. Watters M, Noble M, Child T, Nelson S. Short versus extended progesterone supplementation for luteal phase support in fresh IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020;40(1):143-150. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.009>
48. Labarta E, Mariani G, Rodríguez-Varela C, Bosch E. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. *Fertility and Sterility*. 2022;117(1):96-103. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.040>
49. Gaggiotti-Marre S, Martínez F, Coll L, García S, Álvarez M, Parriego M, Barri PN, Polyzos N, Coroleu B. Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(5):439-442. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1534952>

Поступила 13.04.2022

Received 13.04.2022

Принята к печати 17.06.2022

Accepted 17.06.2022

Таинство жизни

Подготовить. Выносить. Произвести на свет.

ИННОВАЦИОННЫЙ РАСТВОР НА ВОДНОЙ ОСНОВЕ

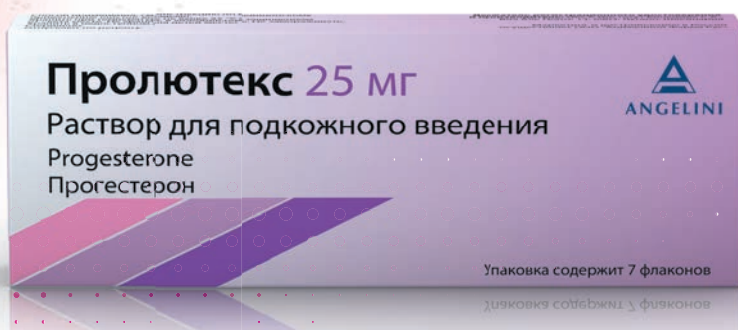
Благодаря новой лекарственной форме на водной основе¹ Пролютекс® позволяет пациенткам самостоятельно вводить себе прогестерон подкожно², обеспечивая точное дозирование и полную абсорбцию препарата³

ЕСТЕСТВЕННЫЙ КОМПЛАЕНС

Не содержащая масляных растворителей лекарственная форма препарата Пролютекс® позволяет избежать выраженного местного раздражения и аллергических реакций, возникающих при инъекциях масляных растворов прогестерона^{4,5}, а также нежелательных эффектов, связанных с вагинальным введением^{6,7}

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТА

Пролютекс® обеспечивает надежный результат в различных протоколах ВРТ, требующих поддержания лютеиновой фазы⁸. Он столь же эффективен, как и вагинальные прогестероны^{8,9}, подготавливая эндометрий к имплантации даже в случаях, когда эндогенный прогестерон отсутствует¹⁰.



КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: Пролютекс, 25 мг, раствор для подкожного введения. **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ:** Действующее вещество: прогестерон. Каждый мл раствора содержит 22,48 мг прогестерона. Каждый флакон 1,112 мл содержит 25 мг прогестерона. Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1. **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Раствор для подкожного введения. Прозрачный бесцветный или желтоватый раствор. **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ:** **4.1 Показания к применению.** Препарат Пролютекс® показан к применению у взрослых пациенток (≥ 18 лет) с бесплодием для поддержания лютеиновой фазы при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в случае непереносимости или невозможности применения интравагинальных препаратов, содержащих прогестерон. **4.2 Режим дозирования и способ применения.** Лечение препаратом Пролютекс® должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения бесплодия. **Режим дозирования:** Препарат Пролютекс® применяется в дозе 25 мг 1 раз в сутки ежедневно со дня забора яйцеклетки и до 12-й недели подтвержденной беременности. **Способ применения:** Подкожно. Раствор предназначен только для однократного применения. Раствор не следует вводить, если он содержит частицы или его цвет изменен. Для уменьшения местного повреждения тканей препарат следует вводить медленно под углом от 45° до 90°. Инъекция препарата также может быть выполнена пациенткой самостоятельно. **4.3 Противопоказания.** Гиперчувствительность к прогестерону и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1; несостоявшийся выкидыш, неполный аборт, экстракорпоральная (внематочная) беременность; тромбоз глубоких вен, тромбозоэмболические нарушения (тромбозоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт); тромбоз; порфирия; внутрисерпное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе; диагностированные злокачественные новообразования молочной железы и/или половых органов; кровотечения из половых путей неясного генеза; тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдромы Дубина - Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в настоящее время или в анамнезе; порфирия; идиопатическая желтуха, тяжелый зуд или гестационный герпес во время предыдущей беременности. **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении.** Перед началом применения препарата Пролютекс® пациентка и ее партнер должны пройти обследование для установления причин бесплодия и/или осложненной беременности. **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** Исследований клинического взаимодействия с препаратом Пролютекс® не проводилось. **4.6 Фертильность, беременность и лактация.** Беременность: Препарат Пролютекс® применяют у взрослых пациенток с бесплодием для поддержания лютеиновой фазы при проведении процедур ВРТ в случае непереносимости или невозможности применения интравагинальных препаратов, содержащих прогестерон, максимально до 12 недель беременности. **Лактация:** Прогестерон проникает в грудное молоко, в связи с чем препарат Пролютекс® противопоказан в период грудного вскармливания. **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.** Во время лечения препаратом Пролютекс® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, так как прогестерон может вызвать сонливость и/или головокружение. **4.8 Нежелательные реакции.** Резюме профиля безопасности. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые развивались при применении препарата Пролютекс® в клинических исследованиях, были реакции в месте введения, кровотечения из половых путей и спазмы мышц матки. **Резюме нежелательных реакций.** Нежелательные реакции, зарегистрированные в клиническом исследовании III фазы препарата Пролютекс® распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10 000 и < 1/1000) и очень редко (< 1/10 000). **Нарушения со стороны нервной системы:** очень часто: головная боль (13,3 %); **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** часто: вздутие живота, боль в животе, тошнота, рвота, запор. **Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:** очень часто: кровотечение из половых путей (14,2 %), спазмы мышц матки (12,4 %); часто: выделения из половых путей, вульвовагинальный зуд или вульвовагинит, чувствительность молочной железы, боль в молочной железе, синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ); **Общие нарушения и реакции в месте введения:** очень часто: реакции в месте введения, такие как боль (49,6%), раздражение (13,3%), зуд (12,1%) или припухлость (10,9%); часто: гематома в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции, усталость. **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях:** Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. **4.9 Передозировка.** Симптомы: Высокие дозы прогестерона могут вызвать сонливость, тошноту, рвоту и головокружение. **Лечение:** Антидот неизвестен. В случае передозировки показано проведение симптоматической терапии. **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Фармакодинамические свойства.** Фармакотерапевтическая группа: гестаген. Код АТХ: G03DA04. **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: 6.1 Перечень вспомогательных веществ:** Гидроксипропилбетадекс, вода для инъекций. **6.2 Несовместимость:** В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами. **6.3 Срок годности:** (срок хранения) 2 года. **6.4 Особые меры предосторожности при хранении:** Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте. Не хранить в холодильнике. Не замораживать. После вскрытия флакона раствор следует использовать немедленно. Весь оставшийся раствор следует утилизировать. **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:** ИБСА Институт Биохимии С.А., Швейцария. IBSA Institut Biochimique S.A., Via Al Ponte 13, 6903 Lugano, Switzerland. Тел./Факс: +41583601000, e-mail: info@ibsa.ch **Представитель держателя регистрационного удостоверения:** Претензии потребителей направлять по адресу: Российская Федерация, ООО «Анджелини Фарма Рус», Россия, 123001, Москва, Трехпрудный пер., д.9, стр.2. Тел.: +7 (495) 933 3950. Факс: +7 (495) 933 3951. e-mail: info@angelinipharma.com

Общая характеристика лекарственного препарата Пролютекс® доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>. РУ ЛП-Н (000090)-(РФ-РУ)

реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ НА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ МЕРОПРИЯТИЯХ.

1. Zoppetti G, Puppini N et al. Water soluble progesterone-hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex for injectable formulations. J InJ Phenom Macrocyd Chem. 2007; 57: 283-288; 2. Общая характеристика лекарственного препарата Пролютекс; 3. Sator M, Radicioni M et al. Pharmacokinetics and safety profile of a novel progesterone aqueous formulation administered by the s.c. route. Gynecol Endocrinol. 2012 Nov 6. [Epub ahead of print]; 4. Tavaniotou A, Smits J et al. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. Human reproduction update. 2000; (6): 139-148; 5. Phyllis JL, Weiss WT et al. Hypersensitivity to progesterone-in-oil after in vitro fertilisation and embryo transfer. Fertil Steril. 2003 Nov; (80): 1272-1275; 6. Kimzey LM et al. Absorption of micronized progesterone from a nonaqueous vaginal cream. Fertil Steril. 1991; (56): 995-996; 7. Pouly JL, Bassil S et al. Luteal support after in vitro fertilisation: Crinone 8% a sustained released vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. Hum Rep 1996; (11): 2085-2089; 8. Lockwood G et al. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilisation: a noninferiority randomised controlled study. Fertil Steril. 2014 Jan; 101(1): 112-119; 9. Baker VL et al. A randomised controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilisation. Human Reproduction 2014; (0): 1-9; 10. de Ziegler D, A randomised trial comparing the endometrial effects of daily subcutaneous administration of 25 mg and 50 mg progesterone in aqueous preparation. 2013 Sep; Fertil Steril 100(3):860-6. Epub 2013 Jun 24.

PRO-НСП-1/2021-N6

ООО «Анджелини Фарма Рус», 123001, Москва, Трехпрудный переулок, дом 9, стр. 2.
Тел.: +7 495 933 3950, Факс: +7 495 933 3951
angelini.ru

