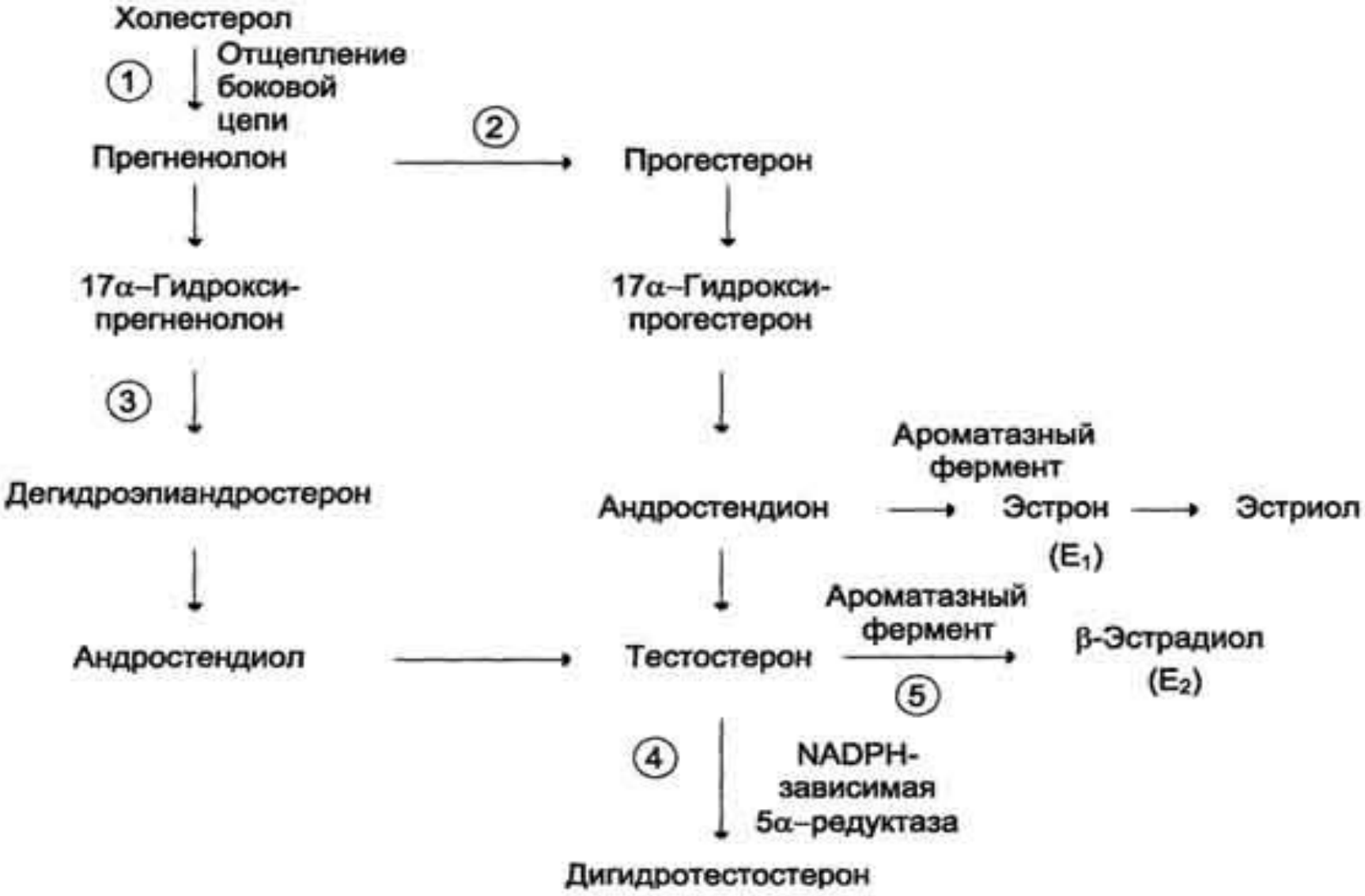
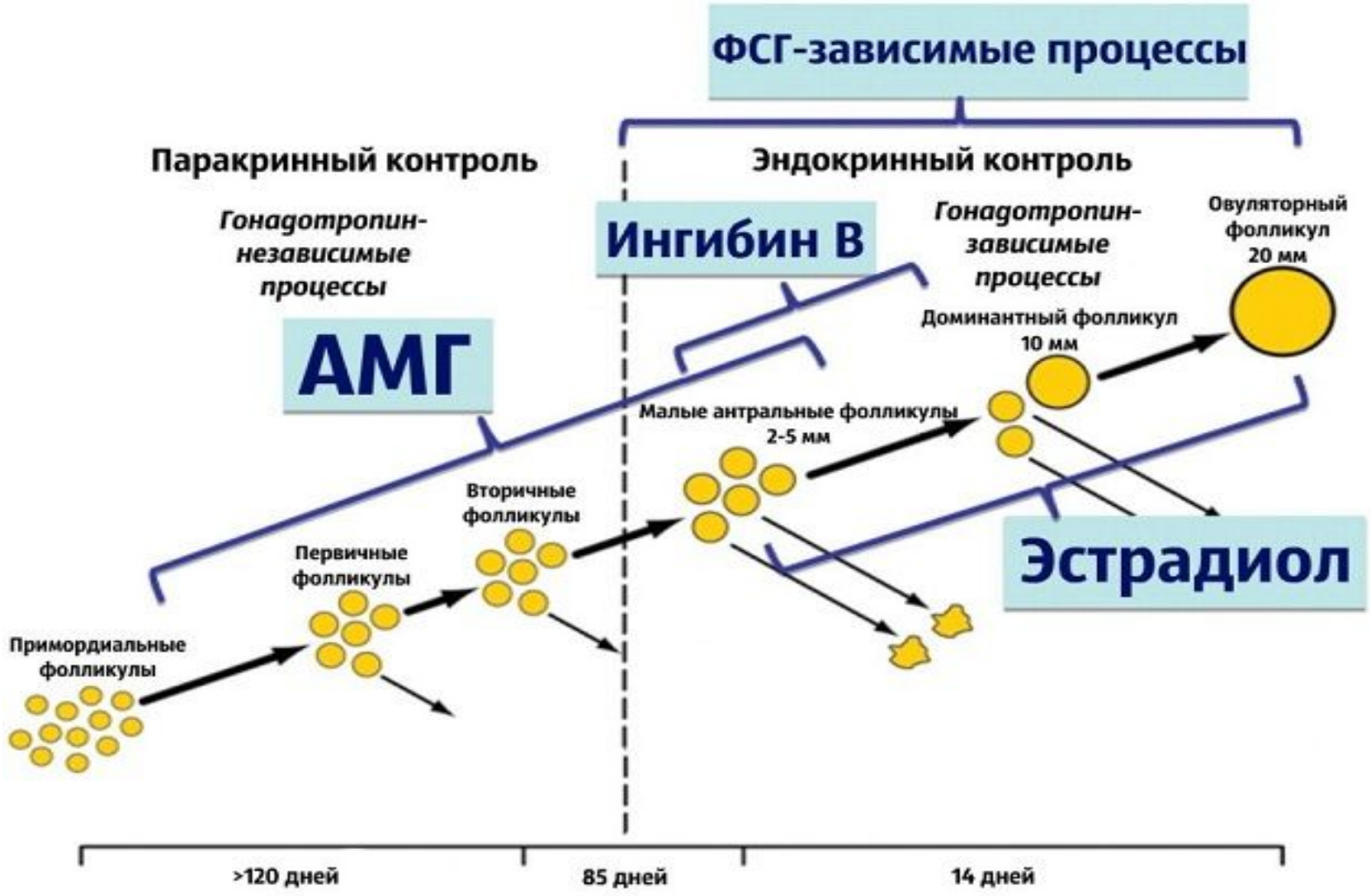
Эстрогены при беременности. Назначение Off Label?

Д.м.н.
ЗАЗЕРСКАЯ И.Е.
ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова»

Синтез стероидных гормонов



Регуляция фолликулогенеза



Эстрогены и их синтетические аналоги

- Природные стероиды (эстрадиол, эстрон, эстриол);
- Эфиры и конъюгаты природных эстрогенов (эстрадиола валерат, эстропипат, полиэстрадиола фосфат, коньюгированный эстроген, эстрадиола бензоат, эстрадиола дипропионат);
- Синтетические стероиды (этинилэстрадиол, местранол, квинэстрол);
- Синтетические вещества нестероидной структуры (диэтилстилбестрол, диенэстрол, бензэстрол, гексэстрол, метэстрол, металенестрил, хлоротрианизен).

Эстрогены в репродуктивной медицине. Рекомендации для практического применения.2017

Рекомендательный список

Код АТХ	Препарат	FDA	FASS	ADEC	Ссылка	Тератологический механизм действия [13, 15]
Гипофизарные, гипоталамические и половые гормоны						
G03AA	Гормональные контрацептивы	X	B3	B3	[14, 40, 45, 55, 64]	ED
G03BA03	Тестостерон	X	D	D	[16, 40]	-
G03CA03	Эстрадиол	X	B2	B1	[14, 40, 51, 55]	-
G03CA57	Эстрогены конъюгированные	X	NA	D	[14, 16, 45, 61, 64]	-
G03DA02	Медроксипрогестерон	NA	D	D	[14, 16, 40, 44, 53, 55]	-
G03DA04	Прогестерон	NA	NA	D	[16, 40, 45, 60, 61]	ED
G03DC02	Норэтистерон	X	D	D	[16, 54]	-
G03FA12	Медроксипрогестерон и эстрогены	X	B3	D	[16, 45]	-
G03GA01	Гонадотропин хорионический	X	NA	A	[45, 61]	ED
G03GA05	Фоллитропин альфа	NA	B1	D	[16, 53, 61]	ED
G03GB02	Кломифен	X	B3	B3	[14, 45, 55, 61]	ED
G03XA01	Даназол	X	NA	D	[16, 50]	ED
G04CB01	Финастерид	X	D	X	[16, 47]	-

Решетько О. В. Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств,2017

Определение категорий потенциального риска лекарственных средств согласно классификациям FDA (США), FASS (Швеция) и ADEC (Австралия)

Категории риска	FDA	FASS	ADEC
D	Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск	ЛС, при применении которых аномалии плода у человека или другие необратимые повреждения наблюдались с повышенной частотой. Эта категория включает ЛС с первичными тератогенными эффектами, а так же ЛС, фармакологические эффекты которых могут прямо или косвенно оказывать вредный эффект на плод	ЛС, при применении которых аномалии плода у человека или другие необратимые повреждения наблюдались с повышенной частотой. Эти ЛС также могут обладать неблагоприятными фармакологическими эффектами
X	Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения препарата у людей. Риск применения у беремен-ных превышает любую возможную пользу	Не применяется	ЛС, применение которых сопряжено с таким высоким риском нанесения необратимого повреждения плоду, и которые никогда не должны применяться при беременности или в случае, когда существует вероятность

Диэтилстилбестрол(DES) и аденокарцинома

- FDA запретил DES в 1971 году, когда сообщили о нескольких случаях аденокарциномы влагалища и шейки матки у молодых женщин, чьи матери принимали DES.
- У женщин ,чьи матери получали DES во время беременности, риск развития этого типа рака возрастал в 40 раз.
- Заболеваемость раком молочной железы увеличилась у самих матерей .

Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, et al. Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol.

Ситетические эстрогены и рак

Exposure to female hormone drugs during pregnancy: effect on malformations and cancer
E Hemminki, M Gissler, and H Toukomaa

- Ретроспективное исследование 2052 женщин, подвергшихся воздействию гормональных препаратов, 2038 контрольных наблюдений и 4130 детей , обследованы в родильных домах в Хельсинки с 1954 по 1963 год

E Hemminki, M Gissler and H Toukomaa
British Journal of Cancer (1999) 80(7), 1092–1097.

Результат

(Number of mothers)	Oestrogen[b] Exp (417)	Oestrogen[b] Cont (412)	Progestin only Exp (1566)	Progestin only Cont (1545)	Total[c] Exp (2052)	Total[c] Cont (2038)
All cancers[a]						
Incidence (*n*)	34.7 (49)	39.6 (56)	41.7 (221)	41.4 (212)	40.9 (284)	40.9 (278)
OR (CI)	0.87 (0.59–1.28)		1.01 (0.84–1.22)		1.00 (0.85–1.18)	
Adj. OR (CI)	0.85 (0.56–1.28)		1.02 (0.83–1.25)		1.00 (0.83–1.20)	
Breast cancer						
Incidence (*n*)	12.0 (17)	12.7 (18)	13.4 (71)	14.5 (74)	13.7 (95)	14.0 (95)
OR (CI)	0.95 (0.49–1.83)		0.93 (0.67–1.29)		0.98 (0.74–1.30)	
Adj. OR (CI)	0.96 (0.49–1.90)		0.94 (0.69–1.32)		1.00 (0.74–1.34)	
Ovarian cancer						
Incidence (*n*)	2.1 (3)	0.7 (1)	1.3 (7)	2.3 (12)	1.4 (10)	2.2 (15)
OR (CI)	3.00 (0.31–28.9)		0.56 (0.22–1.43)		0.65 (0.29–1.45)	
Adj. OR (CI)	3.28 (0.34–32.0)		0.69 (0.27–1.79)		0.73 (0.32–1.63)	
Cervical cancer[d]						
Incidence (*n*)	5.0 (7)	3.5 (5)	2.6 (14)	3.9 (20)	3.0 (21)	3.7 (25)
OR (CI)	1.40 (0.44–4.41)		0.68 (0.34–1.34)		0.82 (0.46–1.47)	
Adj. OR (CI)	1.51 (0.47–4.83)		0.61 (0.30–1.24)		0.83 (0.46–1.50)	
Uterine cancer						
Incidence (*n*)	1.4 (2)	0 (0)	2.6 (14)	1.4 (7)	2.3 (16)	1.0 (7)
OR (CI)	–		1.94 (0.78–4.79)		2.24 (0.92–5.44)	
Adj. OR (CI)	–		1.67 (0.66–4.23)		1.98 (0.80–4.87)	

Эстрогены и стероидогенез в гонадах

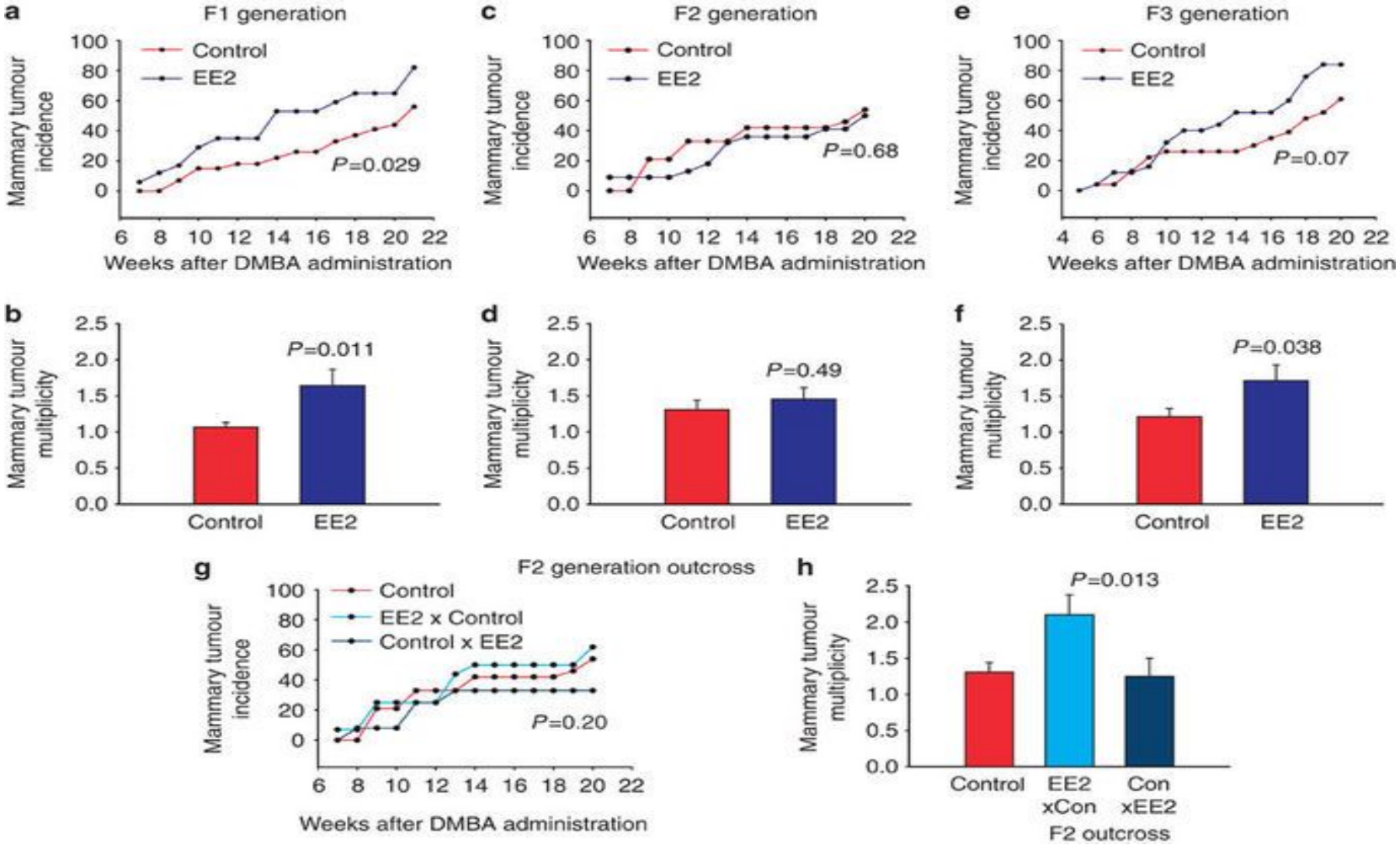
Table 2 *In vitro* effects of estrogen treatment on fetal and neonatal rat testis or testicular cells.

Protocol	Age	Treatment	Effects	References
Organ culture	13.5 dpc 14.5 dpc	17β-estradiol (4 μM-72 h) DES (4 μM-72 h)	Cord formation alteration ↓Number of gonocytes ↓Number of Sertoli cells ↓Number of Leydig cells ↓Testosterone secretion	Lassurguere *et al.* (2003) Cupp *et al.* (2001)
	20.5 dpc 3 dpp	17β-estradiol (4 μM-72 h) DES (4 μM-72 h) 17β-estradiol (4 μM-72 h) DES (4 μM-72 h)	No modification of testosterone secretion No modification of the number of gonocytes	Delbès *et al.* (unpublished data)
Leydig cell culture	21.5 dpc	17β-estradiol (2 μM-72 h)	↓Testosterone secretion	Tsai-Morris *et al.* (1986)
	16.5 dpc 20.5 dpc	17β-estradiol (0.01 – 1 μM-48 h) DES (0.01 – 1 μM-48 h)	↓Testosterone secretion	Delbès *et al.* (unpublished data)
	6–7 dpp	17β-estradiol (1 μM-24 h) Octylphenol (24 h)	No modification of testosterone secretion 1–10 nM: testosterone secretion 100–200 nM: ↓testosterone secretion	Murono *et al.* (1999)
Purified gonocyte culture	3 dpp	17β-estradiol (1 μM-20 h) 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 h)	↑Gonocyte proliferation No effect	Li *et al.* (1997)
Coculture sertoli cells/gonocytes	16.5 dpc 3 dpp	DES (1 μM – 5 days) 17β-estradiol (1 μM– 5 days)	↓Number of gonocytes only at 16.5 dpc	Delbès *et al.* (unpublished data)

dpc, day post-conception; dpp, day post-partum; DES, diethystilbestrol.

Estrogen effects on fetal and neonatal testicular development Ge´raldine Delbe`s ,review,2006

Этинилэстрадиол и риск рака молочной железы



Assis S, Warri A, Cruz MI, et al. High-fat or ethinyl-oestradiol intake during pregnancy increases mammary cancer risk in several generations of offspring. Nat Commun. 2012;3:1053.

РАРЧ

- *В случае наступления беременности на фоне приема низкодозированных одно- и многофазных препаратов (как правило, это КОК, нет оснований ни для прерывания беременности, ни для проведения инвазивной диагностики.*
- В случае наступления беременности на фоне приема высокодозированных препаратов также нет показаний к прерыванию беременности по критерию риска тератогенности.
- В этой ситуации возможно использование дополнительных методов диагностики состояния плода и течения беременности

Показания к применению эстрогенов (инструкция)

- Дивигель (синтетический 17β-эстрадиол)

Заместительная гормональная терапия при симптомах дефицита эстрогена; лечение климактерического синдрома, связанного с естественной или искусственной менопаузой, развившейся вследствие хирургического вмешательства.

- Прогинова (эстрадиола валерат)

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах, инволютивных изменениях кожи и мочеполового тракта, депрессивных состояниях в климактерическом периоде, а также симптомов дефицита эстрогенов вследствие естественной менопаузы или стерилизации. Профилактика постменопаузального остеопороза

- Эстрожель (эстрадиола гемигидрат)

Эстрогендефицитные состояния (ощущение жара, потливость, нарушения сна, головокружение, раздражительность, атрофические изменения органов

урогенитальной системы), постменопаузный остеопороз (профилактика).

Противопоказания к применению эстрогенов

Дивигель

Причины немедленного прекращения терапии: в случае, если обнаружены противопоказания и/или в следующих ситуациях: желтуха или …злокачественные опухоли молочной железы и эндометрия, тяжелые нарушения функции печени, маточные кровотечения неясной этиологии, тромбоэмболические заболевания, *беременность*.

РЛС

Показания к применению эстрогенов для ВРТ

- • Основная мишень – эндометрий
-
- • Поддержка ранних сроков беременности
-
- • Подготовка яичников к стимуляции

Поддержка лютеиновой фазы и риск кровотечения в цикле ЭКО

Luteal estradiol supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles for infertile patients *in vitro* fertilization

Su-Kyoung Kwon[1], Chung-Hoon Kim[1], Kyung-Hee Lee[1], Il Kyung Jeon[1], Jun-Woo Ahn[2], Sung-Hoon Kim[1], Hee-Dong Chae[1], Byung-Moon Kang[1]

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, [1]Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; [2]Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Прием 4 мг эстрадиола валерата не влияет на частоту наступления беременности, но статистически значимо повышает частоту имплантации и снижает частоту кровяных выделений в лютеиновую фазу

Clin Exp Reprod Med 2013;40(3):131-134

Исходы беременности в зависимости от толщины эндометрия

Outcome	Endometrial thickness cutoff of 6 mm			
	≤6 mm (n = 54)	%	>6 mm (n = 683)	%
Overall pregnancy rate	20	37.0	258	37.8
Clinical pregnancy	16	29.6	205	30.0
Biochemical pregnancy	4	7.4	53	7.8
Early miscarriage	5	9.3	39	5.7
Ectopic pregnancy	0	0	3	0.4
Stillborn	2	3.7	2	0.3
Live birth	9	16.7	161	23.6
No pregnancy/biochemical pregnancy	38	70.4	478	70.0
Early miscarriage/ectopic pregnancy/stillborn	7	13.0	44	6.4
Live birth	9	16.7	161	23.6

Dain. Thin endometrium and oocyte donation. Fertil Steril 2013.

Влияние уровня эстрадиола на исход ЭКО

- Уровень эстрадиола коррелирует с количеством полученных ооцитов и эмбрионов хорошего качества.
- Частота наступления беременности статистически значимо не отличается в группах с высоким, средним и низким уровнем эстрадиола.

Влияние уровня эстрадиола на исход ЭКО

Physiologic Markers Observed During in-Vitro Fertilization and Embryo Transfer Cycles

Grace Wing Shan Kong[1], **Lai Ping Cheung**[1], **Christopher John Haines**[2], and **Po Mui Lam**[1]

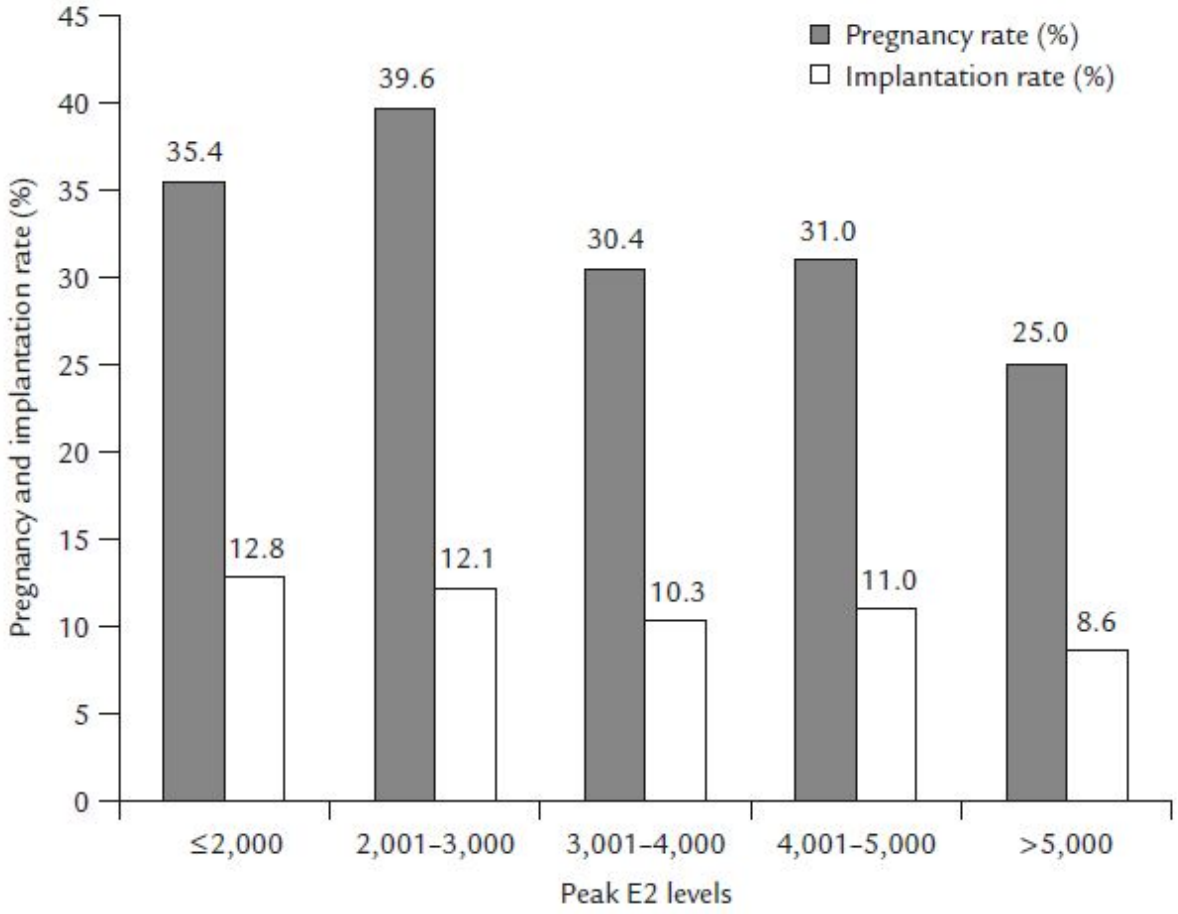
[1] *Department of Obstetrics and Gynecology, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong SAR*

[2] *Department of Obstetrics and Gynecology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR*

Уровень E2, пмоль/л	< 6 000	6 000-12 000	12 000-18 000	> 18 000
Outcome	**Group 1 (n=243)**	**Group 2 (n=393)**	**Group 3 (n=231)**	**Group 4 (n=256)**
Implantation rate	0.23 ± 0.35	0.20 ± 0.33*	0.21 ± 0.35	0.28 ± 0.38
Pregnancy per initiated cycle	72/243 (29.6%)	120/393 (30.5%)	71/231 (30.7%)	82/256 (32.0%)
Pregnancy per OR	72/240 (30.0%)	120/387 (31.0%)	71/229 (31.0%)	82/255 (32.2%)
Pregnancy per ET	72/196 (36.7%)	120/357 (33.6%)	71/209 (34.0%)	82/186 (44.1%)
Live birth per ET	53/196 (27.0%)	83/357 (23.2%)	57/209 (27.3%)	68/186 (36.6%)
Miscarriage per pregnancy	17/72 (23.6%)*	29/120 (24.2%)*	7/71 (9.9%)	10/82 (12.2%)
Multiple gestation rate per pregnancy	16/72 (22.2%)	25/120 (20.8%)	19/71 (26.8%)	31/82 (37.8%)
OHSS	11/243 (4.5%)#	38/393 (9.7%)#	35/231 (15%)	56/256 (22%)

J Exp Clin Assist Reprod 2009;6:5 Kong, *et al.*

Высокий уровень эстрадиола не оказывает неблагоприятного влияния на исход ЭКО



Taiwanes Obctetric et Gyn.2007

Meta-analysis of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection

Na Huang, M.S.,[a] Bing Situ, M.S.,[b] Xiao Chen, Ph.D.,[c] Jianqiao Liu, M.D.,[d] Pengke Yan, M.D., Ph.D.,[b] Xinhuang Kang, Ph.D.,[a] Songzhi Kong, Ph.D.,[a] and Min Huang, Ph.D.[e]

[a] College of Science, Guangdong Ocean University, Zhanjiang; [b] Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University; [c] Department of Pharmacy, The First Affliated Hospital, Sun Yat-sen University; [d] Reproductive Medicine Center, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University; and [e] Insititute of Clinical Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou, People's Republic of China

15 исследований

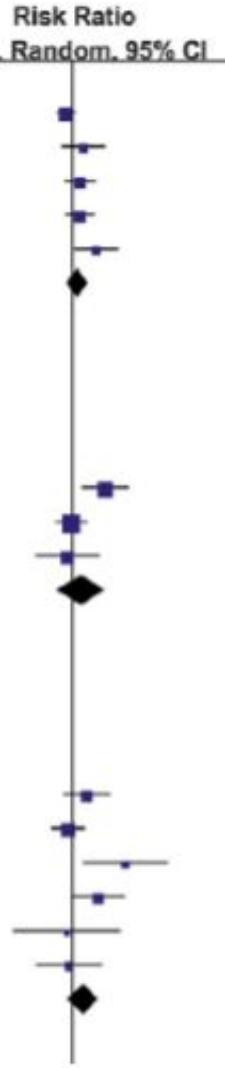
2406 циклов ЭКО

Fertil Steril, 2015

- Анализ 15 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 2406 циклов ЭКО, не выявил повышения частоты наступления клинической беременности у женщин, принимавших прогестерон + эстрадиол перорально по сравнению с женщинами, принимавшими только прогестерон.

Частота наступления беременности в зависимости от дозы эстрогенов

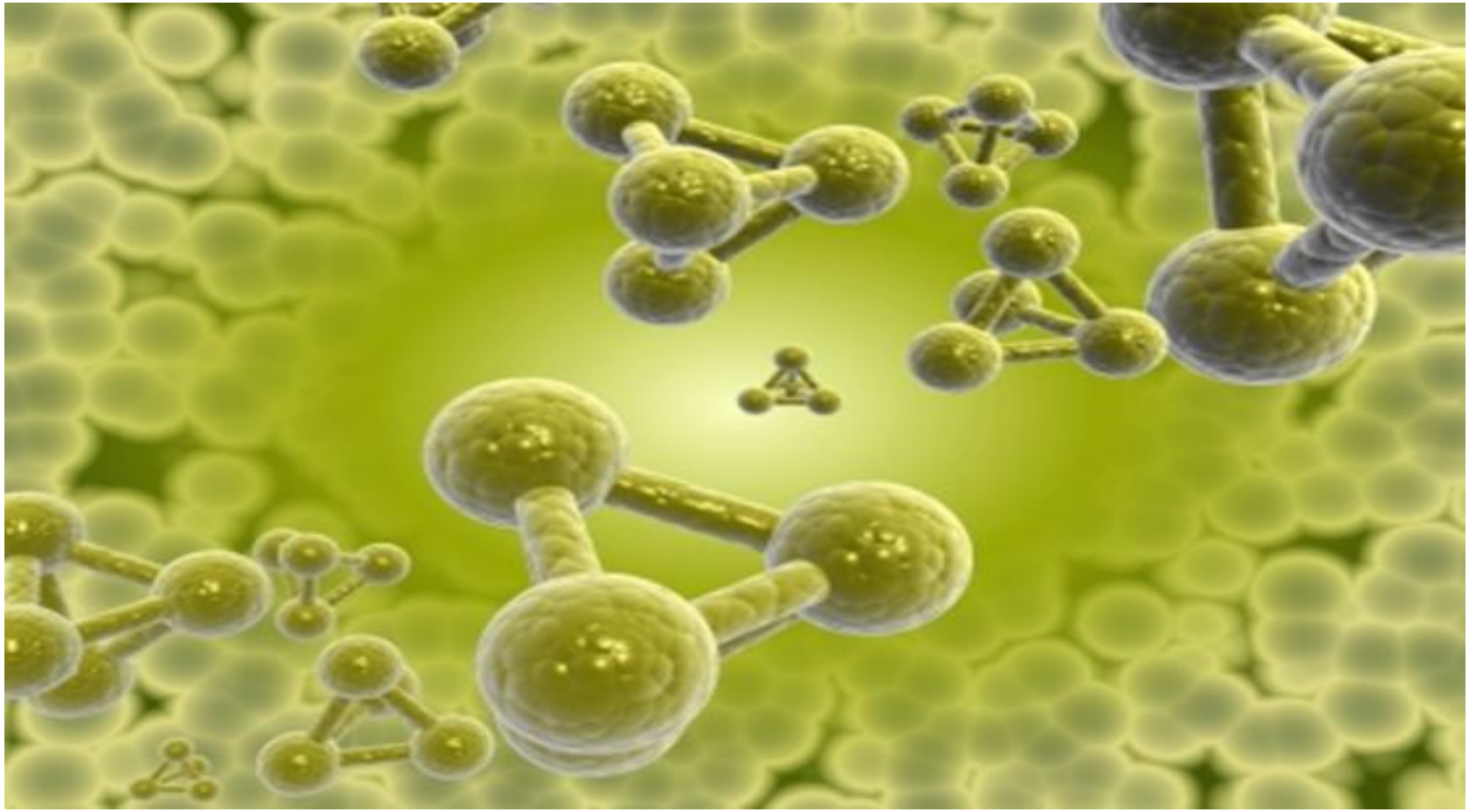
	Experimental group (E2+P)		Control group (P only)			Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Year
6 мг в сутки							
Lin 2013	103	202	116	200	29.8%	0.88 [0.73, 1.05]	2013
Elgindy 2010	33	90	27	90	14.4%	1.22 [0.81, 1.85]	2010
Wang Xiuxia 2009	48	99	41	97	20.2%	1.15 [0.84, 1.56]	2009
ZHANG Hanwang 2008	52	101	45	100	21.5%	1.14 [0.86, 1.53]	2008
Lukaszuk 2005	39	69	18	50	14.1%	1.57 [1.03, 2.40]	2005
Subtotal (95% CI)		**561**		**537**	**100.0%**	**1.12 [0.92, 1.36]**	
Total events	275		247				
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 8.50, df = 4 (P = 0.07); I² = 53%							
Test for overall effect: Z = 1.09 (P = 0.27)							
4 мг в сутки							
Var 2011	39	96	21	97	33.8%	1.88 [1.20, 2.94]	2011
ZHANG Hanwang 2008	42	96	45	100	40.3%	0.97 [0.71, 1.33]	2008
Rashidi 2004	13	41	13	37	25.9%	0.90 [0.48, 1.69]	2004
Subtotal (95% CI)		**233**		**234**	**100.0%**	**1.19 [0.75, 1.89]**	
Total events	94		79				
Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 6.33, df = 2 (P = 0.04); I² = 68%							
Test for overall effect: Z = 0.74 (P = 0.46)							
2 мг в сутки							
	23	47	19	51	21.1%	1.31 [0.83, 2.08]	2011
ZHANG Hanwang 2008	39	95	45	100	27.5%	0.91 [0.66, 1.26]	2008
Drakakis 2007	17	39	6	38	10.6%	2.76 [1.22, 6.25]	2007
Lukaszuk 2005	23	47	15	50	18.9%	1.63 [0.98, 2.73]	2005
Tay 2003	5	28	7	35	7.3%	0.89 [0.32, 2.51]	2003
Lewin 1994	13	50	14	50	14.6%	0.93 [0.49, 1.77]	1994
Subtotal (95% CI)		**306**		**324**	**100.0%**	**1.24 [0.91, 1.69]**	
Total events	120		106				



Таким образом,

препараты эстрогенов относятся к Х-категория по FDA применение их во время беременности – **Off Label.**

Назначение по показаниям в рамках подготовки к ВРТ.

Информированное согласие женщины.

Спасибо за внимание!