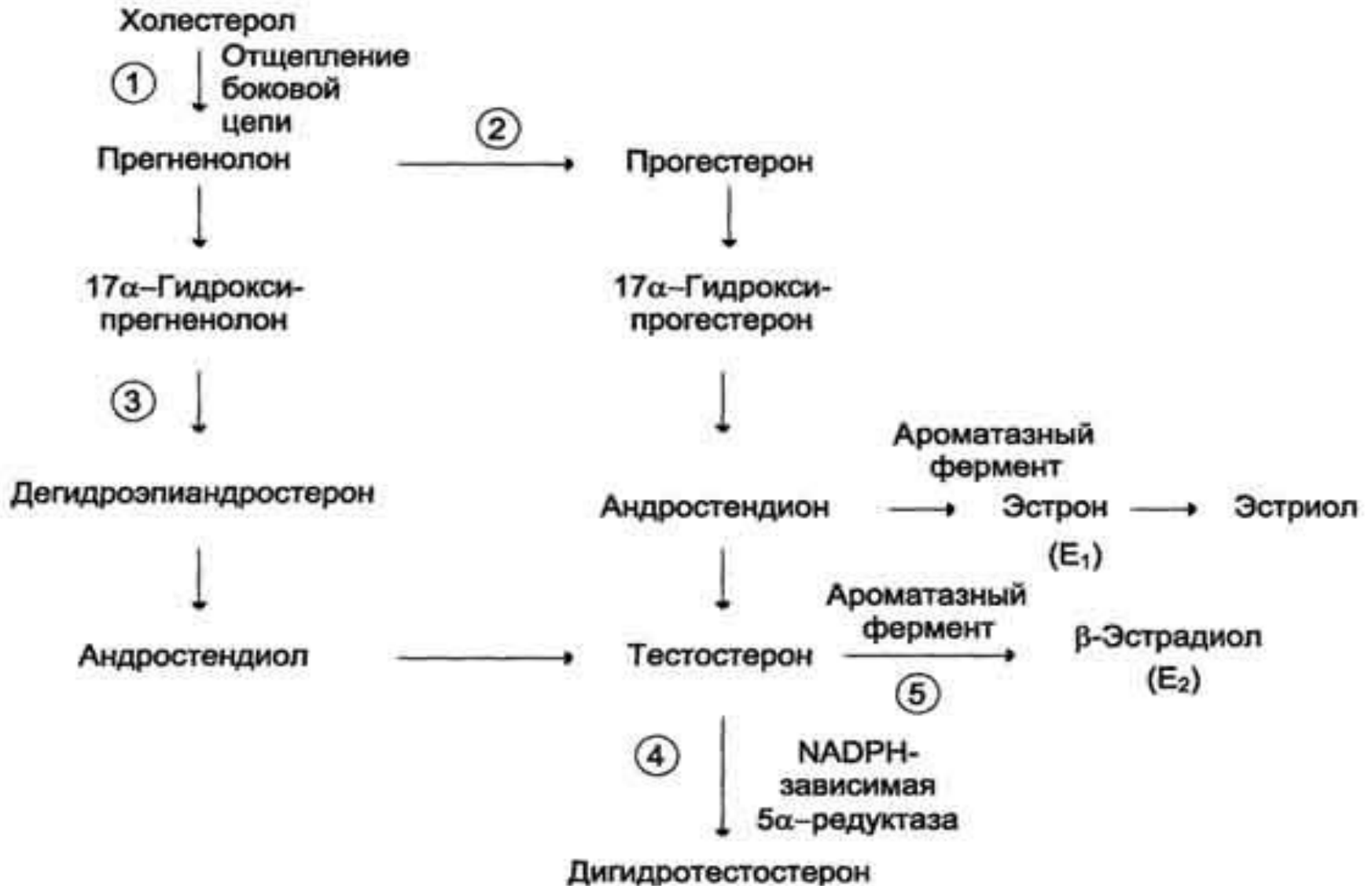


Эстрогены при беременности. Назначение Off Label?

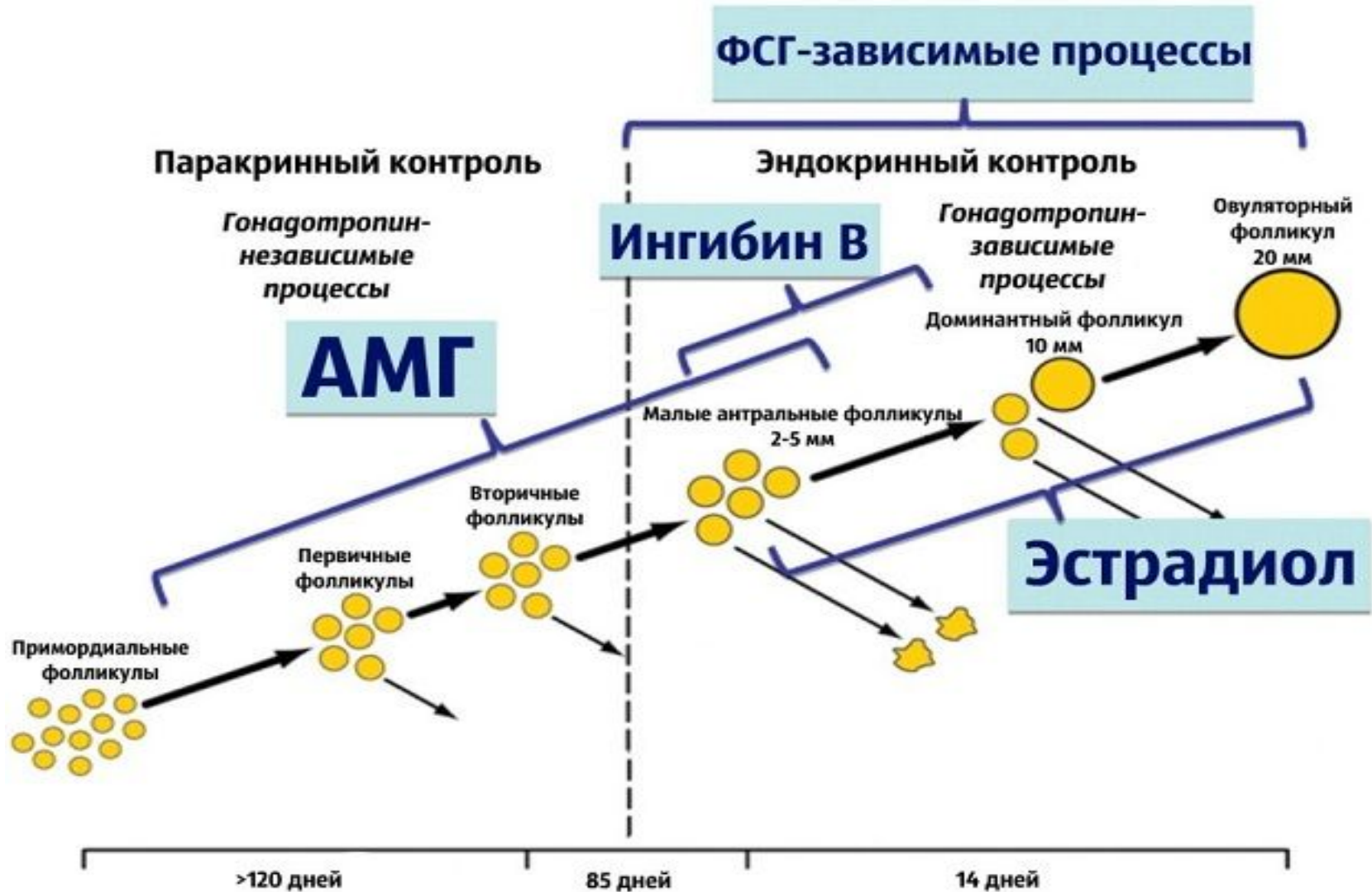


Д.м.н.
ЗАЗЕРСКАЯ И.Е.
ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова»

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, конъюгированный эстроген, эстрадиола бензоат, эстрадиола дипропионат);
- Синтетические стероиды (этинилэстрадиол, местранол, квинэстрол);
- Синтетические вещества нестероидной структуры (диэтилстилбестрол, диенэстрол, бензэстрол, гексэстрол, метэстрол, металенестрил, хлоротрианизен).

Рекомендательный список

Код АТХ	Препарат	FDA	FASS	ADEC	Ссылка	Тератологический механизм действия [13, 15]
<i>Гипофизарные, гипоталамические и половые гормоны</i>						
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	<p>Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск</p>	<p>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</p>	<p>ЛС, при применении которых аномалии плода у человека или другие необратимые повреждения наблюдались с повышенной частотой. Эти ЛС также могут обладать неблагоприятными фармакологическими эффектами</p>
X	<p>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 беременных превышает любую возможную пользу</p>	<p>Не применяется</p>	<p>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</p>

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 .

Синтетические эстрогены и рак

Exposure to female hormone drugs during pregnancy: effect on malformations and cancer

E Hemminki, M Gissler, and H Toukoma

- 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

Результат

(Number of mothers)	Oestrogen ^b		Progestin only		Total ^c	
	Exp (417)	Cont (412)	Exp (1566)	Cont (1545)	Exp (2052)	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

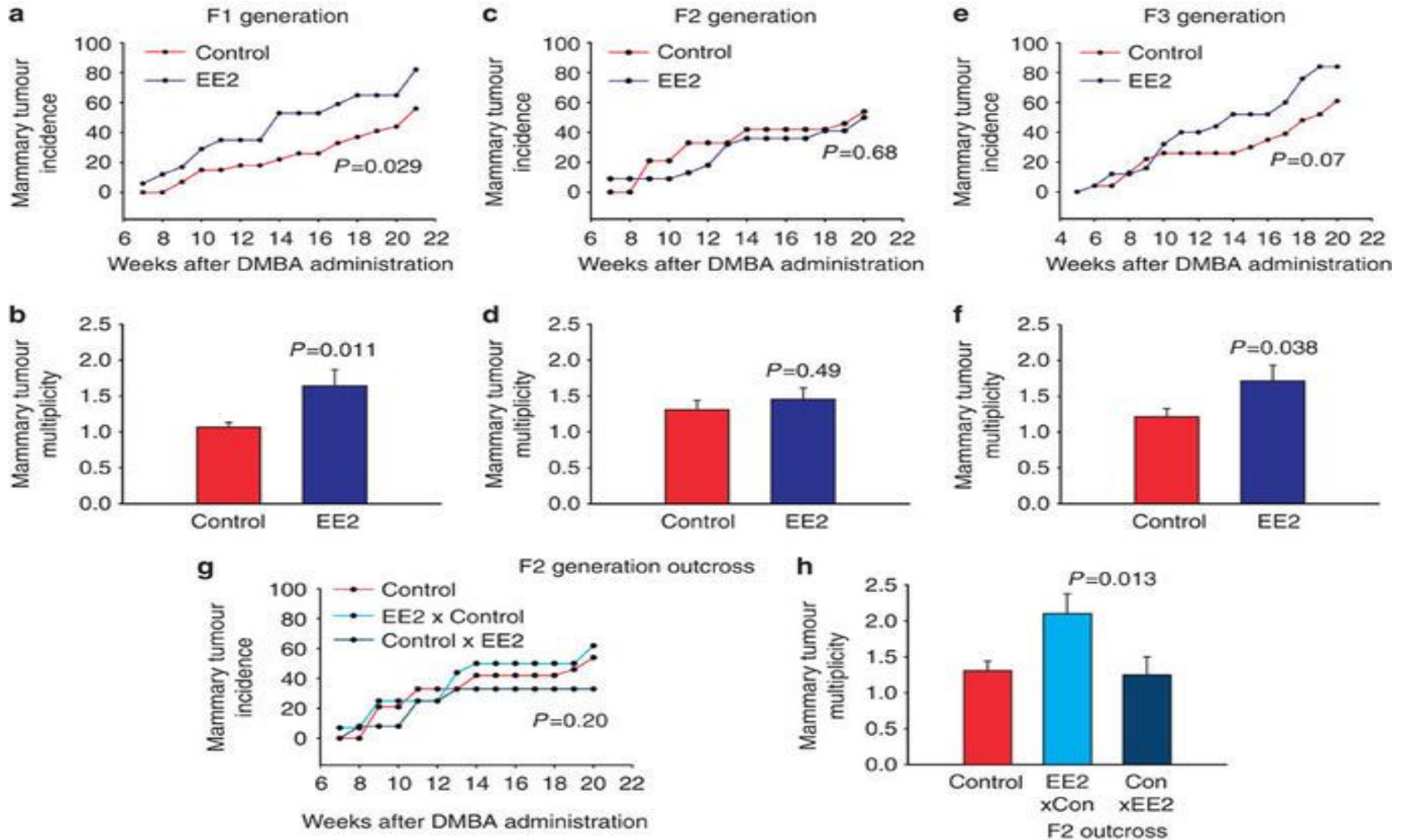
Table 2 *In vitro* effects of estrogen treatment on fetal and neonatal rat testis or testicular cells.

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

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

Estrogen effects on fetal and neonatal testicular development Géraldine Delbès, 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 17 β -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), постменопаузальный 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, тромбозэмболические заболевания, *беременность.*

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 Kwon¹, Chung-Hoon Kim¹, Kyung-Hee Lee¹, Il Kyung Jeon¹, Jun-Woo Ahn², Sung-Hoon Kim¹, Hee-Dong Chae¹, Byung-Moon Kang¹

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

Исходы беременности в зависимости от толщины эндометрия

Endometrial thickness cutoff of 6 mm

Outcome	≤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

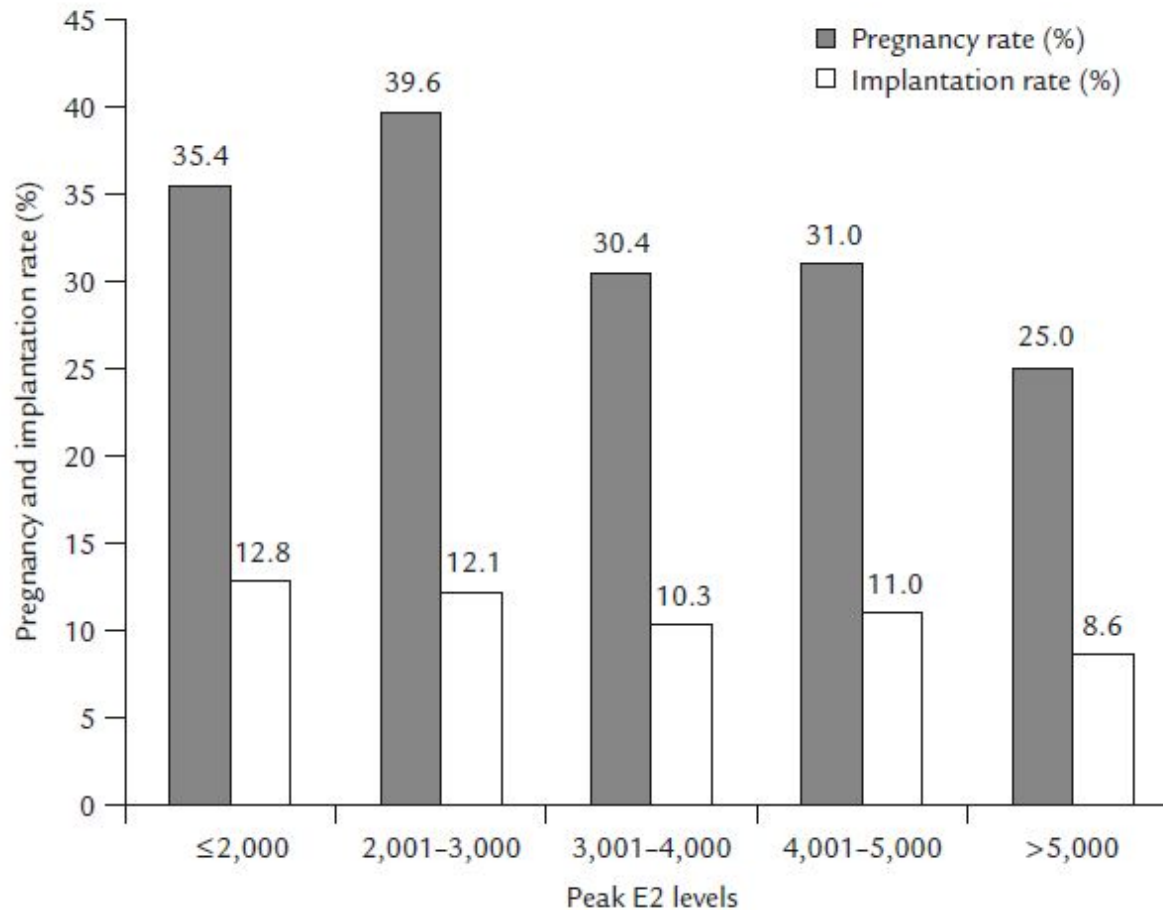
Grace Wing Shan Kong¹, Lai Ping Cheung¹, Christopher John Haines², and Po Mui Lam¹

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%)

Высокий уровень эстрадиола не оказывает неблагоприятного влияния на исход ЭКО



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 Xinhuan Kang, Ph.D.,^a Songzhi Kong, Ph.D.,^a and Min Huang, Ph.D.^e

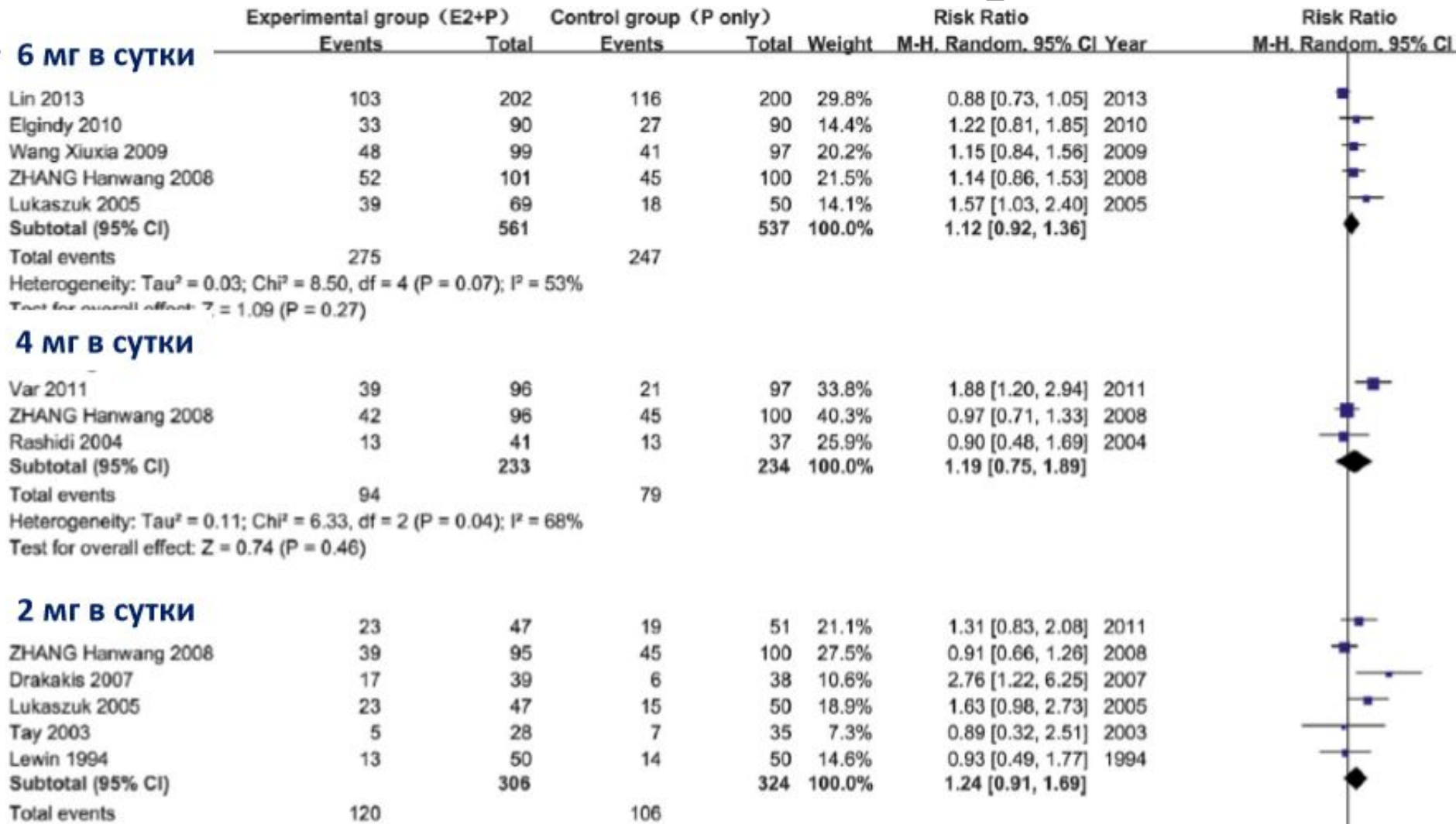
^a College of Science, Guangdong Ocean University, Zhanjiang; ^b Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University; ^c Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; ^d Reproductive Medicine Center, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou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

Fertil Steril, 2015

**15 исследований
2406 циклов ЭКО**

- 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



Таким образом,

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

Назначение по показаниям в рамках подготовки к ВРТ.

Информированное согласие женщины.

Спасибо за внимание!

