## Эстрогены при беременности. Назначение Off Label?

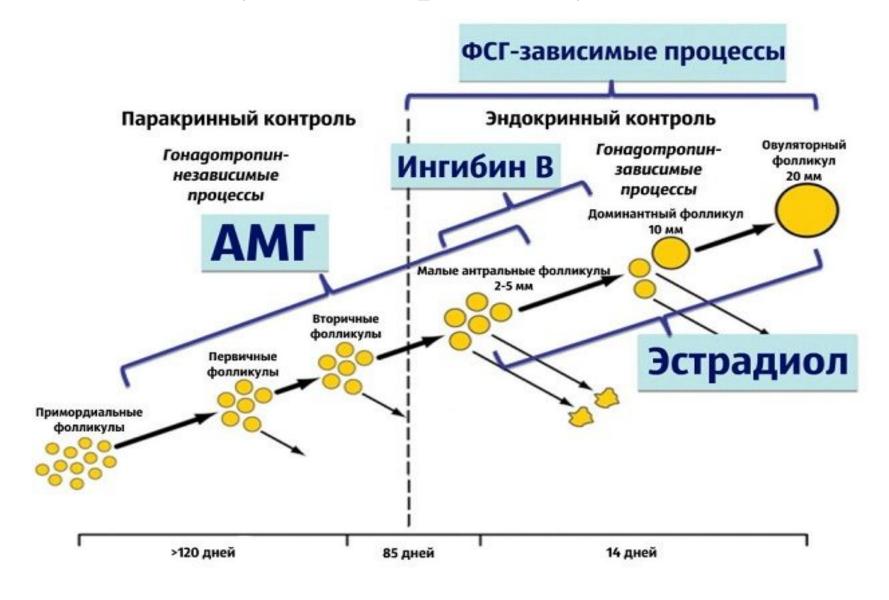


Д.м.н. ЗАЗЕРСКАЯ И.Е. ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова»

## 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).

## Рекомендательный список

Код АТХ	Препарат	FDA	FASS	ADEC	Ссылка	Тератологический механизм действия [13, 15]			
Гипофизарные, гипоталамические и половые гормоны									
G03AA	Гормональные контрацептивы	X	В3	В3	[14, 40, 45, 55, 64]	ED			
G03BA03	Тестостерон	Х	D	D	[16, 40]				
G03CA03	Эстрадиол	Х	B2	B1	[14, 40, 51, 55]				
G03CA57	Эстрогены конъюгированные	X	NA	D	[14, 16, 45, 61, 64]				
GU3DAU2	Медроксипрогестерон	NA	D	U	[14, 16, 40, 44, 53, 55]				
G03DA04	Прогестерон	NA	NA	D	[16, 40, 45, 60, 61]	ED			
G03DC02	Норэтистерон	Х	D	D	[16, 54]				
G03FA12	Медроксипрогестерон и эстрогены	Х	В3	D	[16, 45]	*			
G03GA01	Гонадотропин хорионический	Х	NA	Α	[45, 61]	ED			
G03GA05	Фоллитропин альфа	NA	B1	D	[16, 53, 61]	ED			
G03GB02	Кломифен	Х	В3	B3	[14, 45, 55, 61]	ED			
G03XA01	Даназол	Х	NA	D	[16, 50]	ED			
G04CB01	Финастерид	Х	D	Х	[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)

катего рии 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
Х	Исследования на животных или на	Не применяется	ЛС, применение которых

сопряжено с таким высоким

необратимого повреждения

плоду, и которые никогда не

беременности или в случае, когда существует вероятность

должны применяться при

риском нанесения

людях выявили нарушения развития

плода и/или имеются доказательства

людей. Риск применения у беремен-

ных превышает любую возможную

риска для плода, основанные на

опыте применения препарата у

пользу

## **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.

#### Ситетические эстрогены и рак

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

• 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

	Oestr	ogen⁵	Proges	stin only	Total	
(Number of mothers)	Exp (417)	Cont (412)	Exp (1566)	Cont (1545)	Exp (2052)	Cont (2038)
All cancers®						
Incidence (n)	34.7 (49)	39.6 (56)	41.7 (221)	41.4 (212)	40.9 (284)	40.9 (278)
OR (CI)	0.87 (0.5	59-1.28)	1.01 (0.	84-1.22)	1.00 (0	.85-1.18)
Adj. OR (CI)	0.85 (0.5	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 (0.4	19-1.83)		67-1.29)	0.98 (0	.74-1.30)
Adj. OR (CI)	0.96 (0.4	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 (0.3			22-1.43)		.29-1.45)
Adj. OR (CI)	3.28 (0.3	34-32.0)	0.69 (0.	27-1.79)	0.73 (0	.32-1.63)
Cervical cancer <sup>d</sup>						
Incidence (n)	5.0 (7)	3.5 (5)	2.6 (14)	3.9 (20)	3.0 (21)	3.7 (25)
OR (CI)	The state of the s	14-4.41)		34-1.34)		.46-1.47)
Adj. OR (CI)	1.51 (0.4			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)				78-4.79)		.92-5.44)
Adj. OR (CI)				66-4.23)		.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.

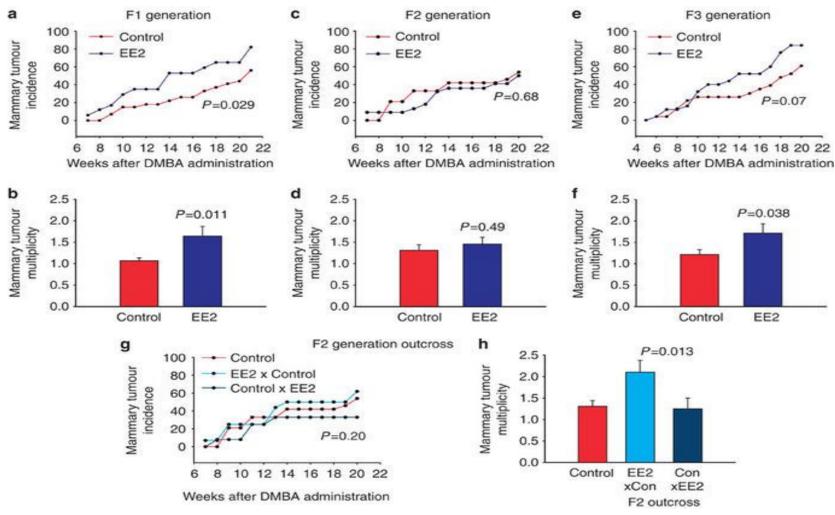
Age Treatment		Effects	References		
13.5 dpc 17β-estradiol (4 μM-72 h) 14.5 dpc DES (4 μM-72 h)		Cord formation alteration  Number of gonocytes  Number of Sertoli cells  Number of Leydig cells  Testosterone secretion	Lassurguere et al. (2003) Cupp et al. (2001)		
20.5 dpc 3 dpp	17β-estradiol (4 μM-72 h) DES (4 μM-72 h) 17β-estradiol (4 μM-72 h) DES (4 μM-72 h)	No modification of testosteror e secretion  No modification of the number of gonocytes	Delbès et al. (unpublished data)		
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 testosteror e secretion 1–10 nM: testosterone secretion 100–200 nM: ↓testosterone secretion	Murono et al. (1999)		
3 dpp	17β-estradiol (1 μM-20 h) 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 l	†Gonocyte proliferation No effect	Li et al. (1997)		
16.5 dpc 3 dpp	DES (1 μM – 5 days) 17β-estradiol (1 μM– 5 days)	↓Number of gonocytes only a 16.5 dpc	Delbès et al. (unpublished data)		
	13.5 dpc 14.5 dpc 20.5 dpc 3 dpp 21.5 dpc 20.5 dpc 6–7 dpp 3 dpp	13.5 dpc 17β-estradiol (4 μM-72 h) 14.5 dpc 17β-estradiol (4 μM-72 h) 20.5 dpc 17β-estradiol (4 μM-72 h) 3 dpp 17β-estradiol (4 μM-72 h) DES (4 μM-72 h) 21.5 dpc 17β-estradiol (2 μM-72 h) 16.5 dpc 17β-estradiol (0.01 – 1 μM-48 h) 20.5 dpc DES (0.01 – 1 μM-48 h) 6–7 dpp 17β-estradiol (1 μM-24 h) Octylphenol (24 h) 3 dpp 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 h) 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 h) 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 h)	13.5 dpc 14.5 dpc 17β-estradiol (4 μM-72 h) 14.5 dpc 17β-estradiol (4 μM-72 h)  20.5 dpc 17β-estradiol (4 μM-72 h) 17β-estradiol (4 μM-72 h) 17β-estradiol (4 μM-72 h) 17β-estradiol (4 μM-72 h) 17β-estradiol (2 μM-72 h) 17β-estradiol (2 μM-72 h) 16.5 dpc 17β-estradiol (0.01 − 1 μM-48 h) 17β-estradiol (1 μM-24 h) 17β-estradiol (1 μM-24 h) 17β-estradiol (1 μM-24 h) 17β-estradiol (1 μM-20 h) 17β-estradiol (1 μM-20 h) 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 l) 16.5 dpc 17β-estradiol (1 μM-20 h) 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 l) 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 l) 16.5 dpc 16.5 dpc 17β-estradiol (1 μM-20 h) 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 l) 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 l) 16.5 dpc 16.5 dpc 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 l) 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 l) 16.5 dpc 16.5 dpc 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 l) 16.5 dpc 16.5 dpc 17β-estradiol (0.1 and 10 μM-20 l) 16.5 dpc		

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.

#### **PAPY**

- 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.

## 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 gonadotropinreleasing hormone antagonist cycles for infertile patients *in vitro* fertilization

Su-Kyoung Kwon<sup>1</sup>, Chung-Hoon Kim<sup>1</sup>, Kyung-Hee Lee<sup>1</sup>, II Kyung Jeon<sup>1</sup>, Jun-Woo Ahn<sup>2</sup>, Sung-Hoon Kim<sup>1</sup>, Hee-Dong Chae<sup>1</sup>, Byung-Moon Kang<sup>1</sup>

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

	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 201	3.						

## 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<sup>1</sup>, Lai Ping Cheung<sup>1</sup>, Christopher John Haines<sup>2</sup>, and Po Mui Lam<sup>1</sup>

Outcome	Group 1 (n=243)	Group 2 (n=393)	Group 3 (n=231)	Group 4 (n=256)
Implantation rate	$0.23 \pm 0.35$	$0.20 \pm 0.33$ *	$0.21 \pm 0.35$	$0.28 \pm 0.38$
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 Live birth per ET	72/196 (36.7%) 53/196 (27.0%)	120/357 (33.6%) 83/357 (23.2%)	71/209 (34.0%) 57/209 (27.3%)	82/186 (44.1%) 68/186 (36.6%)
Miscarriage per preg- nancy	17/72 (23.6%)*	29/120 (24.2%)*	7/71 (9.9%)	10/82 (12.2%)
Multiple gestation rate	16/72 (22.2%)	25/120 (20.8%)	19/71 (26.8%)	31/82 (37.8%)

38/393 (9.7%)#

6 000-12 000

12 000-18 000

35/231 (15%)

> 18 000

56/256 (22%)

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

11/243 (4.5%)#

Уровень E2, пмоль/л < 6 000

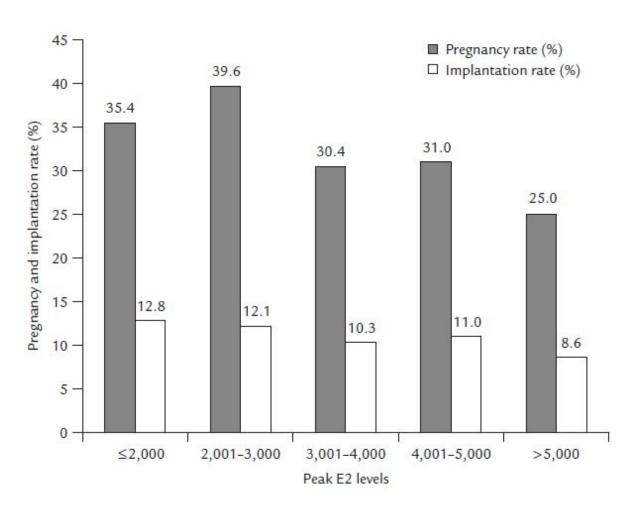
per pregnancy

OHSS

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong SAR

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR

## 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., Bing Situ, M.S., Xiao Chen, Ph.D., Jianqiao Liu, M.D., Pengke Yan, M.D., Ph.D., Xinhuang Kang, Ph.D., Songzhi Kong, Ph.D., and Min Huang, Ph.D.

<sup>a</sup> College of Science, Guangdong Ocean University, Zhanjiang; <sup>b</sup> Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University; <sup>c</sup> Department of Pharmacy, The First Affliated Hospital, Sun Yat-sen University; <sup>d</sup> Reproductive Medicine Center, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University; and <sup>e</sup> 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

	Experimental group	(E2+P)	Control group	(P only)		Risk Ratio		Risk Ratio
6 мг в сутки	Events	Total	Events	1000	Weight		Year	M-H. Random, 95% CI
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]		-
Wang Xiuxia 2009	48	99	41	97	20.2%	1.15 [0.84, 1.56]		-
ZHANG Hanwang 2008	52	101	45	100	21.5%	1.14 [0.86, 1.53]		-
Lukaszuk 2005	39	69	18	50	14.1%	1.57 [1.03, 2.40]		-
Subtotal (95% CI)	33	561	10	537	100.0%	1.12 [0.92, 1.36]	2000	•
Total events	275		247					
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.0		= 0.07); I <sup>2</sup> =	53%					
4 мг в сутки	1.09 (P = 0.27)							
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]		
Rashidi 2004	13	41	13	37	25.9%	0.90 [0.48, 1.69]		
Subtotal (95% CI)	10	233		234	100.0%	1.19 [0.75, 1.89]	2001	*
Total events	94		79					
Heterogeneity: Tau2 = 0.1	11; Chi <sup>2</sup> = 6.33, df = 2 (P	$= 0.04$ ); $I^z =$	68%					
Test for overall effect: Z =	0.74 (P = 0.46)							
2 мг в сутки								
and the second s	23	47	19	51	21.1%	1.31 [0.83, 2.08]		
ZHANG Hanwang 2008	39	95	45	100	27.5%	0.91 [0.66, 1.26]		T
Drakakis 2007	17	39	6	38	10.6%	2.76 [1.22, 6.25]		
Lukaszuk 2005	23	47	15	50	18.9%	1.63 [0.98, 2.73]		
Tay 2003	5	28	7	35	7.3%	0.89 [0.32, 2.51]		
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 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!

