

# Досвід застосування дидрогестерону для підтримки лютеїнової фази у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників

Г.В. Стрелко

Медичний центр «Родинне джерело», м. Київ

**Мета дослідження.** Порівняльна характеристика застосування пероральної форми прогестерону – дидрогестерону та вагінальної форми мікронізованого прогестерону у підтриманні лютеїнової фази менструального циклу у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників з дослідженням їхньої ефективності.

**Матеріали та методи.** Проведено дослідження ефективності використання перорального ретропрогестерону – дидрогестерону для підтримання лютеїнової фази менструального циклу у жінок з низькою відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників порівняно із застосуванням вагінальної форми мікронізованого прогестерону за кількістю імплантацій, вагітностей, які настали, та ранніх репродуктивних втрат.

**Результати.** Доведено, що дидрогестерон при пероральному введенні та мікронізований прогестерон при інтравагінальному застосуванні мають високу ефективність у підтриманні лютеїнової фази менструального циклу. В обох досліджуваних групах отримані подібні показники щодо кількості вагітностей, імплантованих ембріонів та відсотка втрат вагітностей з деякою перевагою при застосуванні дидрогестерону, однак із відсутністю статистично вірогідної різниці як у циклах донатції ооцитів, так і у лікувальних циклах контрольованої стимуляції яєчників і при кріоперенесенні.

**Заключення.** Ретропрогестерон дидрогестерон має достатньо високу ефективність у рамках використання його для підтримання лютеїнової фази менструального циклу у програмах ДРТ, зокрема у жінок з низькою оваріальною відповіддю на стимуляцію яєчників, а фармакокінетичні властивості дозволяють вживати його перорально, що забезпечує більш зручну та прийнятну форму лікування.

**Ключові слова:** підтримання лютеїнової фази менструального циклу, екстракорпоральне запліднення, дидрогестерон.

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), такі, як запліднення *in vitro* (ЕКЗ) та інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів (ICSI), використовуються все більше і більше як в Україні, так і в усьому світі для лікування безплідності. Незважаючи на постійне покращання технології та удосконалення роботи ДРТ-центрів, народження дитини відбувається менш ніж у третині випадків. Ці дані свідчать, що невдача імплантації є важливим фактором, який обмежує результати ДРТ [4, 13].

Традиційно підтримання лютеїнової фази менструального циклу (МЦ) здійснюють з протоколами стимуляції яєчників у програмі запліднення *in vitro* (ЕКЗ), коли застосовують агоністи або антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ). Адже відомо, що вони пригнічують функцію жовтого тіла та вироблення прогестерону. Результати аналізу даних досліджень продемонстрували, що використання прогестагенів під час проведення ДРТ було пов'язано з підвищенням частоти живонароджуваності [1, 12, 17].

Прогестини діють на ендометрій, що трансформується та готується до імплантації ембріона. Цей процес починається у проліферативній фазі (від менструації до овуляції) і продовжується під час лютеїнової фази (від овуляції до менструації). Лютеїнова фаза починається з дня підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що викликає овуляцію. Лютеїнова фаза закінчується на початку наступної менструації і зазвичай триває від 12 до 16 днів. Під час лютеїнової фази жовте тіло зазнає морфологічних та біохімічних змін, відомих як «лютеїнізація». Під впливом ЛГ специфічні клітини, які називаються клітинами гранульози, виробляють прогестерон. Це, у свою чергу, стимулює секреторну трансформацію ендометрія, готуючи його до імплантації за рахунок потовщення та збільшення васкуляризації для полегшення імплантації. Імплантація відбувається через шість днів після запліднення у природних циклах [6]. Після імплантації трофобластична тканина плаценти виділяє хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), який діє на яєчник. ХГЛ підтримує і стимулює жовте тіло, що виробляє естрадіол та прогестерон. Це важливо для підтримання вагітності до моменту, поки плацента не почне самостійно виробляти згадані вище гормони (приблизно після семи тижнів з моменту останньої менструації) [1, 3, 9, 11].

Більше 50 років морфологічне датування ендометрія людини (визначення відповідності структури дню циклу) базувалось на критеріях Нойеса (наявність вакуолей, секретії залоз, набряку строми тощо у різні дні менструального циклу). Біопсію ендометрія було описано як «золотий стандарт» діагностики секреторної трансформації ендометрія. Дослідження спирається в основному на мікроскопічні дані. Описано численні морфологічні, біохімічні, імуногістохімічні фактори, що можуть впливати на імплантацію (піноподії, цитокіни, експресія рецепторів до стероїдів, протеїни, фактори росту, НК тощо). У подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях було встановлено, що у 25% здорових фертильних жінок без гормональних порушень виявлено пізню лютеїнову трансформацію ендометрія; велику варіабельність між циклами, велику варіабельність залежно від гістолога (лікаря). Було виявлено дуже велику варіабельність між циклами та між різними патологоанатомами (діагнози не співпадали майже у 60% випадків). Було зроблено висновки, що гістологічне обстеження ендометрія (відповідність фазі циклу) не дозволяє оцінити фертильність. Переважна більшість досліджень, що стосуються підтримання ІІ фази та обґрунтування переваги тих чи інших лікарських форм, базувалась на даних гістологічних досліджень [5,7].

У зв'язку з переглядом значення гістологічного дослідження у діагностиці адекватності лютеїнової трансформації ендометрія питання необхідності підтримання ІІ фази МЦ отримує нове обґрунтування. У свою чергу, різноманітність існуючих препаратів, схем та режимів дозування зумовлює необхідність детального наукового вивчення цього питання та, можливо, перегляду традиційних підходів та схем [8, 11, 15].

У протоколах ЕКЗ прогестерон можна вводити перорально, вагінально, ректально, підшкірно або внутрішньом'язово.

Треба зазначити, що вагінальний шлях введення прогестинів є переважним у більшості центрів ЕКО в усьому світі (Vaisbuch et al., 2012). Однак рекомендації стосовно переваги у застосуванні вагінальних форм прогестинів у протоколах ЕКЗ знову ж переважно ґрунтувались на гістологічних дослідженнях ендометрія. Крім того, вагінальний шлях введення прогестерону може спричинити подразнення, дискомфорт і кровотечі. Щоденне внутрішньом'язове введення прогестинів може призвести до болю у місці ін'єкції, виникненню абсцесу, а пероральне застосування прогестерону асоціюється з низькою біодоступністю та побічними ефектами, такими, як сонливість. Тому існує постійна потреба в ефективному, добре переносимому і безпечному варіанті підтримання лютеїнової фази, яке також може допомогти підвищити рівень задоволеності пацієнтів, зручність і відповідність [1, 16].

На сьогодні широким застосуванням пероральним ретропрогестероном, що застосовують для лікування загрози викидня і безплідності внаслідок недостатності лютеїнової фази МЦ, є дидрогестерон. Відомо, що дидрогестерон не має спорідненості з андрогенними, естрогенними, глюкокортикоїдними або мінералокортикоїдними рецепторами [9, 11]. Він вважається безпечним і виявляє добру переносимість під час вагітності, як для матері, так і дитини [14]. Крім того, дані про випробування для підтримання лютеїнової фази МЦ при проведенні ДРТ свідчать, що пероральний дидрогестерон є настільки ж ефективним, як мікронізований вагінальний прогестерон, але має більш високий рівень задоволеності пацієнта [15, 16].

Не менш актуально сьогодні постає проблема подолання безплідності у так званих поганих відповідачів на контрольовану стимуляцію яєчників у зв'язку як з підвищенням середнього віку жінок, які планують вагітність, так і з погіршенням репродуктивного потенціалу у результаті збільшення питомої ваги соматичних захворювань, патології органів малого таза, що потребують оперативного втручання. Це впливає на оваріальний резерв та значно знижує фертильність. Отже, розроблення оптимальних схем контрольованої стимуляції яєчників у жінок зі зниженою оваріальною відповіддю у лікуванні безплідності з відповідним підтриманням лютеїнової фази МЦ для успішної імплантації ембріона та пролонгування вагітності як у лікувальному циклі, так і в кріоциклі є проблемою сучасної репродуктології, що потребує вивчення.

**Мета дослідження:** порівняльна характеристика застосування пероральної форми прогестерону – дидрогестерону та вагінальної форми мікронізованого прогестерону у підтриманні лютеїнової фази МЦ у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників з дослідженням їхньої ефективності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

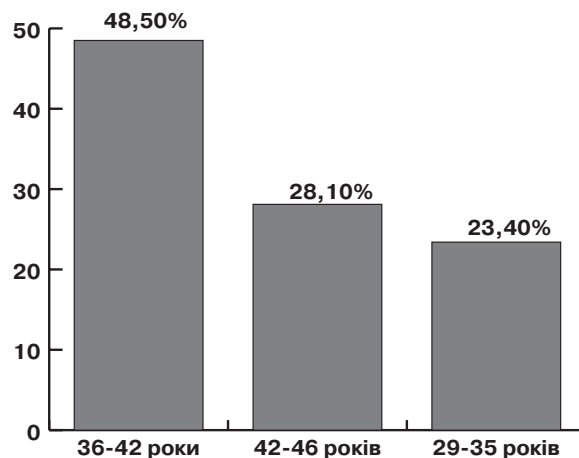
Для досягнення поставленої мети було проведено обстеження 278 жінок з безплідністю зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників при проведенні програм ДРТ.

Критеріями включення жінок у дослідження була наявність мінімум двох з наступних факторів низької оваріальної відповіді:

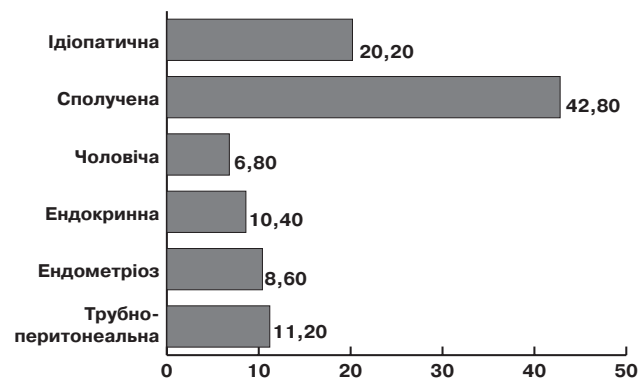
- попередній епізод поганої відповіді при проведенні програми ДРТ (менше 3 ооцитів) зі стандартною дозою гонадотропінів;
- аномальний резерв яєчників з кількістю антральних фолікулів менше 5–7 або рівнем антимюллерова гормону (АМГ) менше 0,5–1,2 нг/мл;
- жінки старшої вікової групи або з іншими факторами ризику поганої оваріальної відповіді (операції на яєчниках, хіміотерапія, променева терапія, аутоімунні фактори).

У дослідження не були включені жінки з:

- аномальним каріотипом;
- гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ;



Мал. 1. Розподіл жінок за віком (n=278), %



Мал. 2. Структура причин безплідності в обстежених жінок (n=278), %

- вродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона (ів) та виношування вагітності;
- доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки та(або) вимагають оперативного лікування;
- злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації.

Схему контрольованої стимуляції яєчників вибирали залежно від прогнозування їхньої відповіді, зважаючи на вік пацієнтки, оваріальний резерв, який визначали за допомогою оцінювання сонографічних та ендокринних показників на 2-й або 3-й день спонтанного МЦ до початку проведення програми. Визначення рівня АМГ проводили методом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) з тест-системами Beckman Coulter (США). Ультразвукове сканування виконували на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. Ехографічно оцінювали топографію, розміри, контури, ехоструктуру матки та її придатків з визначенням об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів, товщини та структури ендометрія. Ехографію під час первинного обстеження проводили у ранню фолікулярну фазу МЦ, у процесі подальшого спостереження – за показаннями. Під час стимуляції суперовуляції проводили ультразвуковий моніторинг для динамічного оцінювання зростання та дозрівання фолікулів у яєчниках (функціонально зрілий фолікул розмірами 18–20 мм), приросту ендометрія. Ультразвукову діагностику вагітності виконували на 21-й день після перенесення ембріона з контролем серцебиття у терміні 4–5 тиж.

Усі пацієнтки були рандомізовані на групи залежно від використання того чи іншого прогестерону для підтримання

Рівень АМГ в обстежуваних жінок, n=278

Показник АМГ	Абс. число	%
1,1–2,5 нг/мл	76	27,3
0,5–1,1 нг/мл	128	46,0
< 0,4 нг/мл	74	26,7

Таблиця 2

Рівень АМГ відповідно до віку обстежуваних жінок, абс. число (%)

Показник АМГ	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
1,1–2,5 нг/мл	36 (12,9)	36 (12,9)	4 (1,4)
0,5–1,1 нг/мл	28 (10,1)	84 (30,2)	16 (5,7)
< 0,4 нг/мл	1 (0,4)	15 (5,4)	58 (20,8)

Таблиця 3

Кількість антральних фолікулів в обстежуваних жінок залежно від віку, n=278

Показник	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
КАФ	6,5±2,5	4,5±2,3	1,5±1,2

Таблиця 4

Кількість антральних фолікулів відповідно до віку обстежуваних жінок, абс. число (%)

Показник КАФ	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
Більше 5	34 (12,2)	39 (14,0)	3 (1,1)
Менше 5	31 (11,1)	96 (34,5)	77 (27,6)

лютеїнової фази МЦ як у лікувальному, так і в кріоциклі та у циклі донації ооцитів. Так, в основну групу увійшли 148 пацієнок, яким для підтримання лютеїнової фази МЦ було призначено ретропрогестерон – дидрогестерон 30 мг на добу перорально; у групу порівняння увійшли 130 пацієнок, які у II фазу МЦ отримували вагінальний мікронізований прогестерон у дозі 600 мг на добу.

Сполучення ретропрогестерону є оптичними ізомерами прогестерону та не мають у своїй молекулі інших молекулярних груп. У ретропрогестероні дидрогестероні, що найбільш часто використовують, метильна група у позиції 10 розміщена у позиції  $\alpha$  (у прогестероні – у позиції  $\beta$ ), водень при вуглеці 9 знаходиться у позиції  $\beta$ , крім того, між вуглецьми 6 та 7 є подвійний зв'язок. Зміни конфігурації молекули є причиною того, що дидрогестерон легко абсорбується у разі перорального введення, зумовлює в ендометрії повне секреторне перетворення та має високу здатність підтримувати вагітність. Дидрогестерон є безпечним лікувальним препаратом, позаяк його гестагенний ефект не супроводжується ні андрогенною, ні антиандрогенною дією та не впливає на процес диференціювання статі.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок, що лікувалися з приводу безплідності, становив 38,6±3,9 року, а саме – віком 29–35 років було 65 (23,4%) жінок, 36–42 роки – 135 (48,5%) та понад 42 роки – 78 (28,1%) пацієнок (мал. 1).

Аналізуючи причини безплідності, встановлено, що у найбільшій кількості пацієнок був трубно-перитонеальний фактор безплідності – 31 (11,2%), у 24 (8,6%) пацієнок – ендокринний фактор безплідності, у 29 (10,4%) – різні форми генітального ендометріозу, у 19 (6,8%) – чоловічий фактор безплідності. У 119 (42,8%) пацієнок фіксували декілька факторів порушення репродуктивної функції. Більш того, відсутність явних причин для безплідності, так звана ідіопатична безплідність, було зареєстровано у 56 (20,2%) випадках (мал. 2).

Щодо визначення оваріального резерву за концентрацією АМГ та кількістю антральних фолікулів, то за даними ультразвукового обстеження у 76 (27,3%) пацієнок спостерігався нормальний рівень АМГ, а саме – середній показник 1,9±0,49 нг/мл; знижений рівень АМГ фіксували у 128 (46,0%) пацієнок – середній показник 0,9±0,18 нг/мл, та у 74 (26,7%) пацієнок з безплідністю діагностували виснаження яєчників із середнім показником АМГ 0,2±0,16 нг/мл (табл. 1).

При цьому більша кількість пацієнок з виснаженням яєчників припадала на вікову групу від 42 до 46 років, а саме – у 58 (20,8%) випадках у пацієнок даної вікової групи виявлено виснаження яєчників, у 16 (5,7%) випадках – знижений оваріальний резерв та у 4 (1,4%) – рівень АМГ був на нижній межі норми. У групі жінок віком 36–41 рік у 84 (30,2%) випадках діагностований знижений показник АМГ, у 15 (5,4%) – виснаження яєчників та у 36 (12,9%) – нормальний рівень АМГ. У групі жінок більш молодшого віку у 36 (12,9%) пацієнок спостерігалися нормальні показники АМГ та у 28 (10,1%) – знижені (табл. 2).

Щодо антральних фолікулів, то їхня кількість корелювала з показником АМГ та з віком пацієнок. Отже, у жінок віком 29–35 років середня кількість антральних фолікулів (КАФ) становила 6,5±2,5, причому більше 5 фіксували у 34 (12,2%) пацієнок; у жінок віком 36–41 рік середня кількість фолікулів становила 4,5±2,3 – у 96 (34,5%) пацієнок фіксували менше 5, та у віковій групі 42–46 років середня кількість фолікулів становила 1,5±1,2 – у 77 (27,6%) випадках (табл. 3, 4).

Отже, у результаті проведеного дослідження у 74 (26,6%) жінок діагностовано вкрай низький оваріальний резерв як за анамнестичними даними, так і за основними його маркерами – рівнем АМГ та кількістю антральних фолікулів. У цих жінок виявлено порушення МЦ за типом скорочення або олігоменореї, з рівнем АМГ менше 0,4 нг/мл та кількістю антральних фолікулів 0,9±0,8. Причому 58 (20,8%) пацієнок були зі старшої вікової групи та 16 (5,8%) – віком до 42 років. Дану категорію жінок вважали як неперспективну для отримання власного ооцита у програмі ЕКЗ, що було пояснено пацієнткам та за-

Ефективність циклів ДРТ у жінок досліджуваних груп залежно від використання форми прогестерону, абс. число (%)

Показник	Основна група, n=148	Група порівняння, n=130
Вагітність на цикл	28 (18,9)*	23 (17,6)
Вагітність на перенесення	30 (20,2)*	25 (19,2)
Частота імплантації	21 (14,1)*	18 (13,8)
Частота викиднів	18 (12,1)*	17 (13,1)

Примітка: \* – щодо групи порівняння ( $p > 0,05$ ).

пропоновано досягнення вагітності з використанням ооцитів донора. Крім того, до програми донорства ооцитів було залучено 16 жінок віком понад 42 роки зі зниженим оваріальним резервом у зв'язку з відсутністю адекватного росту фолікулів під час проведення циклу контрольованої стимуляції яєчників.

Жінкам з нормальним оваріальним резервом та факторами прогнозування низької оваріальної відповіді на контрольовану стимуляцію та пацієнткам зі зниженим оваріальним резервом віком до 42 років (загальна кількість – 188 жінок) були проведені індивідуально розроблені цикли контрольованої стимуляції яєчників. При цьому кількість отриманих ооцитів становила  $5,8 \pm 3,2$ , кількість ембріонів –  $3,8 \pm 0,8$ , з них кількість ембріонів класу А –  $2,1 \pm 0,9$ .

У випадку неадекватної функціональної активності репродуктивної системи за даними гормонального дослідження (концентрація прогестерону на момент введення тригера фінального дозрівання ооцитів  $> 1,5$  нг/мл) у зв'язку з формуванням неповноцінного ендометрія, що знижує його імплантаційні властивості, 112 пацієнткам виконували перенесення ембріона у криоциклі та 76 жінкам, рівень прогестерону у яких на момент введення тригера становив менше  $1,5$  нг/мл, перенесення проводили у даному лікувальному циклі.

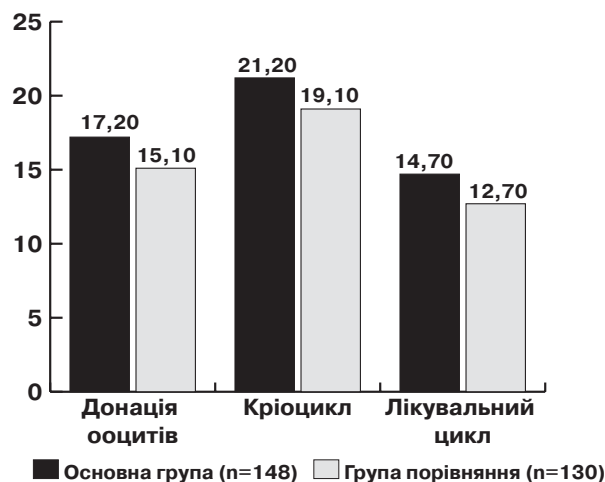
В основній групі для дослідження ефективності різних режимів підтримання лютетінової фази 48 (17,2%) пацієнткам було проведено цикл донації ооцитів, 59 (21,2%) пацієнткам – з перенесенням ембріонів у криоциклі та 41 (14,7%) – перенесення у лікувальному циклі контрольованої стимуляції яєчників. Щодо групи порівняння, то 42 (15,1%) пацієнткам було проведено цикл донації ооцитів, 53 (19,1%) – виконано криоперенесення та 35 (12,7%) – перенесення у лікувальному циклі (мал. 3).

Отже, у жінок досліджуваних груп не було статистичних відмінностей щодо віку, причини безплідності, структури проведення циклів контрольованої стимуляції овуляції та перенесення ембріонів, що дає можливість дослідити ефективність використання різних форм прогестерону для підтримання лютетінової фази МЦ.

Отже, пацієнткам з донацією ооцитів та в криоциклі перенесення ембріонів основної групи з метою прегравідарної підготовки ендометрія призначали перорально ретропрогестерон – дидрогестерон у дозі 10 мг 3 рази на добу на тлі створення I фази МЦ за допомогою натуральних естрогенів з моменту досягнення товщини ендометрія 8 мм. Жінкам з перенесенням ембріонів у циклі контрольованої стимуляції яєчників дидрогестерон у вище зазначеній дозі призначали з моменту пункції фолікулів. Пацієнткам групи порівняння аналогічно призначали мікронізований прогестерон інтравагінально у дозі 600 мг на добу.

Так, у табл. 5 представлені дані щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів, а також частоти настання вагітності на цикл, вагітності на перенесення, частоти імплантації та викиднів залежно від використання різних форм прогестерону для підтримання лютетінової фази МЦ.

Отже, статистично вірогідних відмінностей між основною групою та групою порівняння не виявлено. Вищі, хоч і не статистично значущі, результати на користь основної групи проти групи порівняння відзначено за частотою настання вагітності на цикл (відповідно 18,9% та 17,6%), частотою настання вагітності на перенесення (20,2% та 19,2% відповідно) і частотою імплан-



Мал. 3. Розподіл жінок досліджуваних груп за циклом перенесення ембріонів ( $p > 0,05$ )

тації (відповідно 14,1% та 13,8%). Також частота викиднів була подібною між пацієнтками, які отримували дидрогестерон для підтримання лютетінової фази МЦ, та тими, хто отримував мікронізований прогестерон (12,1% та 13,1% відповідно).

## ВИСНОВКИ

Отже, дослідження багатьох авторів свідчать про те, що у циклах контрольованої стимуляції яєчників, зокрема програмах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), виявлено дефіцит прогестерону. Недостатня секреція ендогенного прогестерону знижує вірогідність імплантації, а також стає причиною більш часті втрати вагітності на ранніх термінах. Саме з цієї причини поповнення дефіциту прогестерону є умовою ефективного лікування безплідності як методом ЕКЗ–ПЕ, так і кріо–ПЕ та донації ооцитів.

На сьогодні частіше за все з цією метою використовують вагінальне введення мікронізованого прогестерону, ефективність якого доведена багатьма дослідженнями. Іншою групою прогестагенів, які все більше рекомендують для підтримання лютетінової фази МЦ у пацієнток, які проходять лікування безплідності за допомогою програм ДРТ, є ретропрогестерони, зокрема дидрогестерон.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що ефективність дидрогестерону при пероральному введенні та мікронізованого прогестерону при інтравагінальному застосуванні не має статистично вірогідної різниці. В обох досліджуваних групах отримані подібні показники щодо кількості вагітностей, а також імплантованих ембріонів. Відсоток ранніх втрат вагітностей в обох групах пацієнток статистично вірогідно не відрізнявся.

Отже, пероральна форма ретропрогестерону – дидрогестерону має достатньо високу ефективність у рамках використання для підтримання лютетінової фази МЦ у програмах ДРТ, зокрема у жінок з низькою оваріальною відповіддю на стимуляцію яєчників, а фармакокінетичні властивості дозволяють вживати його перорально, що забезпечує більш зручну та прийнятну форму лікування.



**Опыт применения дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы у женщин со сниженным ответом на стимуляцию яичников**  
**Г.В. Стрелко**

**Цель исследования:** сравнительная характеристика применения пероральной формы прогестерона – дидрогестерона и вагинальной формы микронизированного прогестерона в поддержке лютеиновой фазы менструального цикла у женщин со сниженным овариальным ответом на стимуляцию яичников с исследованием их эффективности.

**Материалы и методы.** Проведено исследование эффективности использования перорального ретропрогестерона – дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы менструального цикла у женщин с низким овариальным ответом на контролирурованную стимуляцию яичников в сравнении с вагинальной формой микронизированного прогестерона по количеству имплантаций, наступивших беременностей и ранних репродуктивных потерь.

**Результаты.** Доказано, что дидрогестерон при пероральном введении и микронизированный прогестерон при интравагинальном использовании имеют высокую эффективность в поддержке лютеиновой фазы цикла. В обеих исследуемых группах получены схожие показатели количества полученных беременностей, имплантированных эмбрионов и процента ранних репродуктивных потерь с некоторым преимуществом при использовании дидрогестерона, однако без статистически значимой разницы, как в цикле донации ооцитов, так и в лечебном цикле контролируемой стимуляции яичников и в цикле криопреноса.

**Заключение.** Ретропрогестерон дидрогестерон имеет достаточно высокую эффективность в рамках использования его для поддержки лютеиновой фазы менструального цикла в программах ВРТ, в частности, у женщин с низким овариальным ответом на контролируемую стимуляцию яичников, а фармакокинетические свойства позволяют использовать его перорально, что обеспечивает более удобную и приемлемую форму лечения.

**Ключевые слова:** поддержка лютеиновой фазы, экстракорпоральное оплодотворение, дидрогестерон.

**Experience of dydrogesterone use for lutein phase support in women with poor response on controlled ovarian stimulation protocols**  
**G.V. Strelko**

**The objective:** comparative characteristics of the use of oral progesterone – dydrogesterone and vaginal form of micronized progesterone in maintaining the luteal phase of the menstrual cycle in women with a reduced response to stimulation of the ovaries with the study of their effectiveness.

**Materials and methods.** The study of the effectiveness of oral retroprogesterone – dydrogesterone used as luteal phase support in IVF cycles in poor responders women compared with the use of vaginal form of micronized progesterone by the rate of implantation frequency, pregnancies and early reproductive losses.

**Results.** It has been shown that dydrogesterone (oral administration) and micronized progesterone (intravaginal application) have high efficacy in maintaining the luteal phase of the cycle. In both groups in our study, similar results were obtained with respect to the number of pregnancies, implanted embryos, and the percentage of pregnancy loss with some benefit in the use of dydrogesterone, but with no statistically significant difference in oocyte donation cycles and in controlled ovarian stimulation cycles and cryopreservation.

**Conclusion.** Retroprogesterone-dydrogesterone has a high efficacy in its use to support the luteal phase of the cycle in ART programs, particularly for women with poor ovarian response to stimulation, and its pharmacokinetic properties allow it to be taken orally, providing a more convenient and acceptable form of treatment.

**Key words:** luteal phase support, in vitro fertilization, dydrogesterone.

**Сведения об авторе**

Стрелко Галина Владимировна – Медицинский центр «Родинне джерело», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47(48), (050) 547-66-65. E-mail: gstrelko@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, Cometti B, DeVane G, Hubert G, Trevisan S et al. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2014;29:2212–2220.
- Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone versus progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;48:161–170.
- Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:416–420.
- Chambers GM, Hoang VP, Zhu R, Illingworth PJ. A reduction in public funding for fertility treatment – an econometric analysis of access to treatment and savings to government. *BMC Health Serv Res* 2012;12:142.
- Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van EP, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803–1813.
- Doody KJ, Schnell VL, Foulk RA, Miller CE, Kolb BA, Blake EJ, Yankov VI. Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, openlabel, prospective in-vitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2009;91:1012–1017.
- Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Adamson GD. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod* 2016;31:1588–1609.
- Fatemi HM, Bourgain C, Donoso P, Blockeel C, Papanikolaou EG, Popovic-Todorovic B, Devroey P. Effect of oral administration of dydrogesterone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept. *Hum Reprod* 2007;22:1260–1263.
- Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril* 2011;95:1961–1965.
- Kupferminc MJ, Lessing JB, Amit A, Yovel I, David MP, Peyser MR. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotropin or dydrogesterone support following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990;5:271–273.
- Lockwood G, Griesinger G, Cometti B. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertil Steril* 2014;101:112–119.
- Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, Katalinic A, Weiss JM, Felberbaum R, Al-Hasani S, Diedrich K. Luteal phase support using either Crinone 8% or Utrogest: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103:48–52.
- Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32:97–106.
- Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res* 2015;8:77.
- Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev* 2009;85:375–377.
- Saharkhiz N, Zamaniyan M, Salehpour S, Zadehmodarres S, Hoseini S, Cheraghi L, Seif S, Baheiraei N. A comparative study of dydrogesterone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization (IVF) cycles. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:213–217.
- Salehpour S, Tamimi M, Saharkhiz N. Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal-phase support in in vitro fertilization (IVF): a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2013;11:913–918.
- Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas* 2009;65:S3–S11.

Статья поступила в редакцию 04.02.2018