

Підтримка лютеїнової фази та ранньої вагітності в програмах ДРТ

Судома Ірина
НАДІЯ

Історія жовтого тіла

- **Coiter (1573)** описав в яєчнику утворення (порожнини) заповнені жовтою тканиною
- **Graaf (1672)** вперше дав ґрунтовний опис цих структур
- **Malpighi (1689)** описав детальну морфологічну будову жовтого тіла і дав йому цю назву
- **Beard (1897), Prenant (1898)** зробили перші кроки у вивченні функції жовтого тіла
- **Fraenkel (1903)** показав, що жовті тіла потрібні для імплантації ембріонів і підтримки вагітності у пацюків
- **Corner, Allen (1929); Allen, Corner (1930)** отримали відносно чистий екстракт із жовтого тіла і показали, що він підтримує вагітність у пацюків з видаленими яєчниками
- **Butenandt et al., 1934; Hartmann and Wettstein, 1934; Slotta et al., 1934; Wintersteiner and Allen, 1934** виділили чистий гормон
- **Slotta et al. (1934)** назвали його прогестероном і визначили формулу
- **Butenandt et al. (1934)** синтезував цей гормон

Основні гормони, що підтримують вагітність

Прогестерон
Естрадіол


- Видалення жовтих тіл у жінок до 7 т.в. вагітності приводить до втрати вагітності (Csapo et al., 1972).
- Після введення прогестерону вагітність зберігається (Csapo et al., 1973).
- У пацієнок із первинною недостатністю яєчників було досліджено, що яєчничково-плацентарне переключення відбувається близько (перед) 7 т.в. (Devroey et al., 1990).
- Перехід на плацентарний синтез стероїдів –близько 7 т.в.

25 липня 1978 року - народження Луїзи Браун




Нобелівська премія в галузі медицини
2010 р



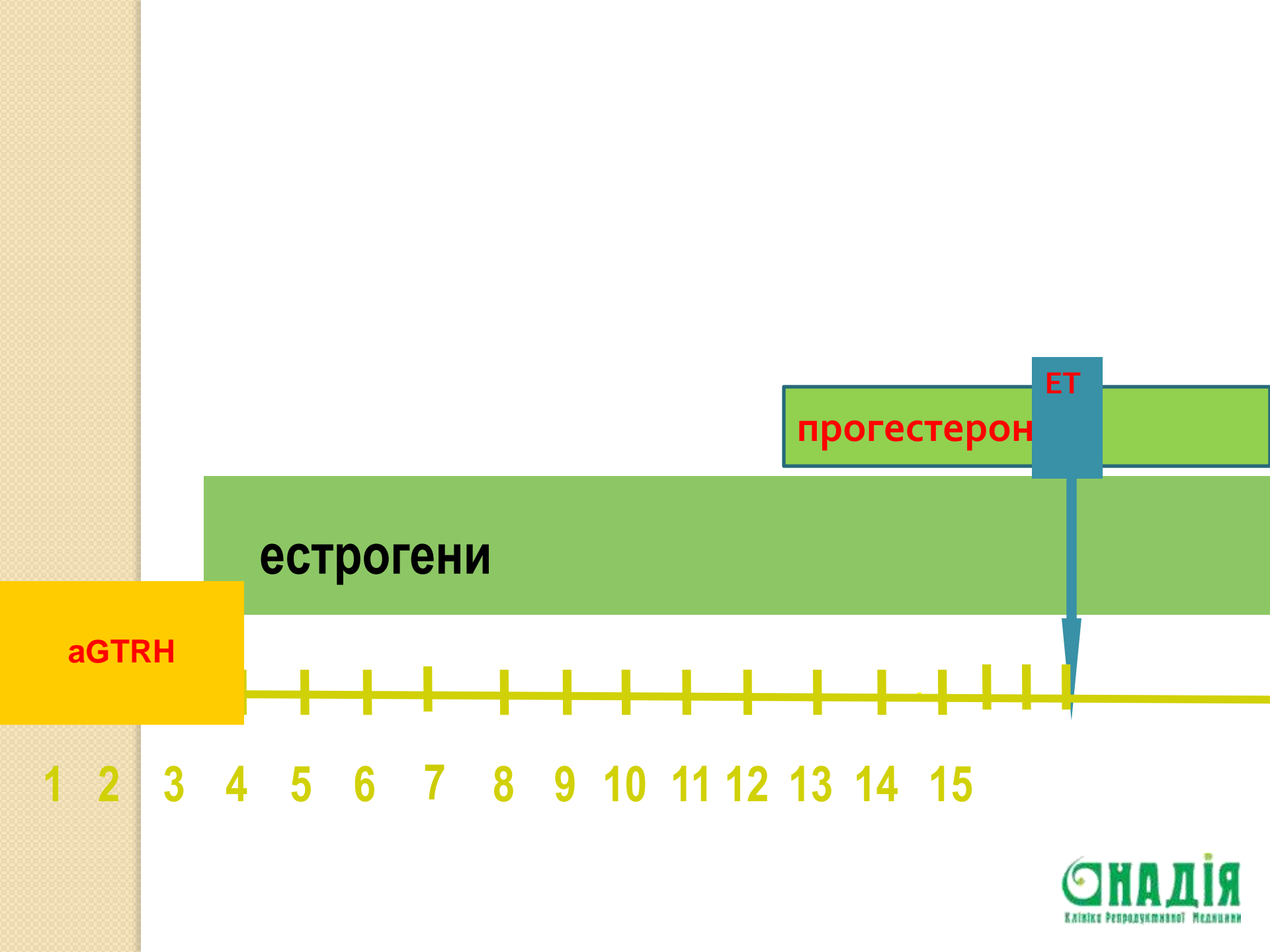
 *PROFESSOR
SIR ROBERT EDWARDS*

"It is with deep sadness that the family announces that Professor Sir Robert Edwards, Nobel prizewinner, scientist and co-pioneer of IVF, passed away peacefully in his sleep on 10th April 2013 after a long illness."

 Reproductive
BioMedicine

Програми ДРТ

- Зі стимуляцією багатофолікулярного росту
- Без стимуляції, з підготовкою ендометрію: переноси заморожених зародків, донація яйцеклітин, ембріонів.



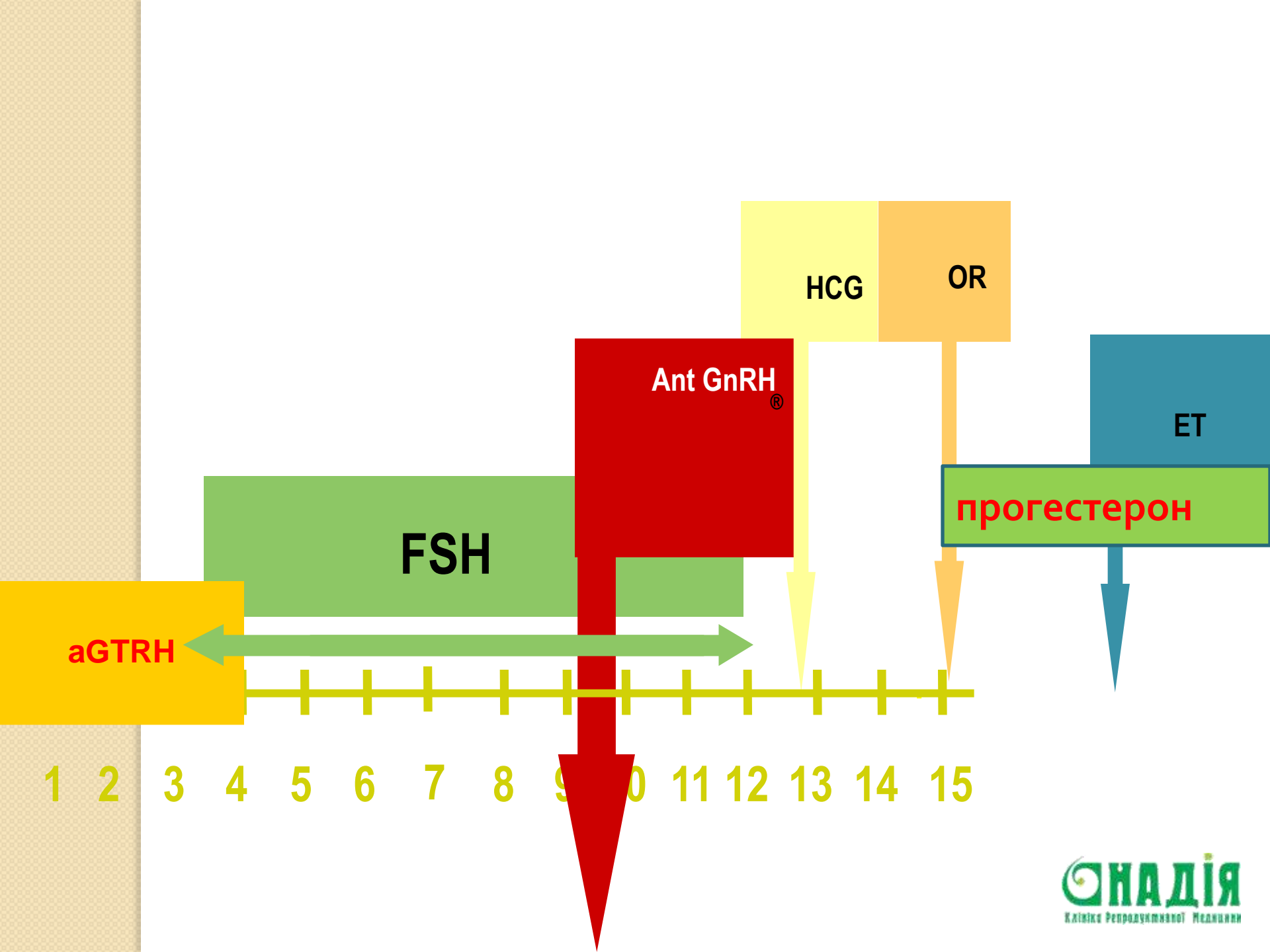
aGTRH

естрогени

прогестерон

ЕТ

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



aGTRH

FSH

Ant GnRH[®]

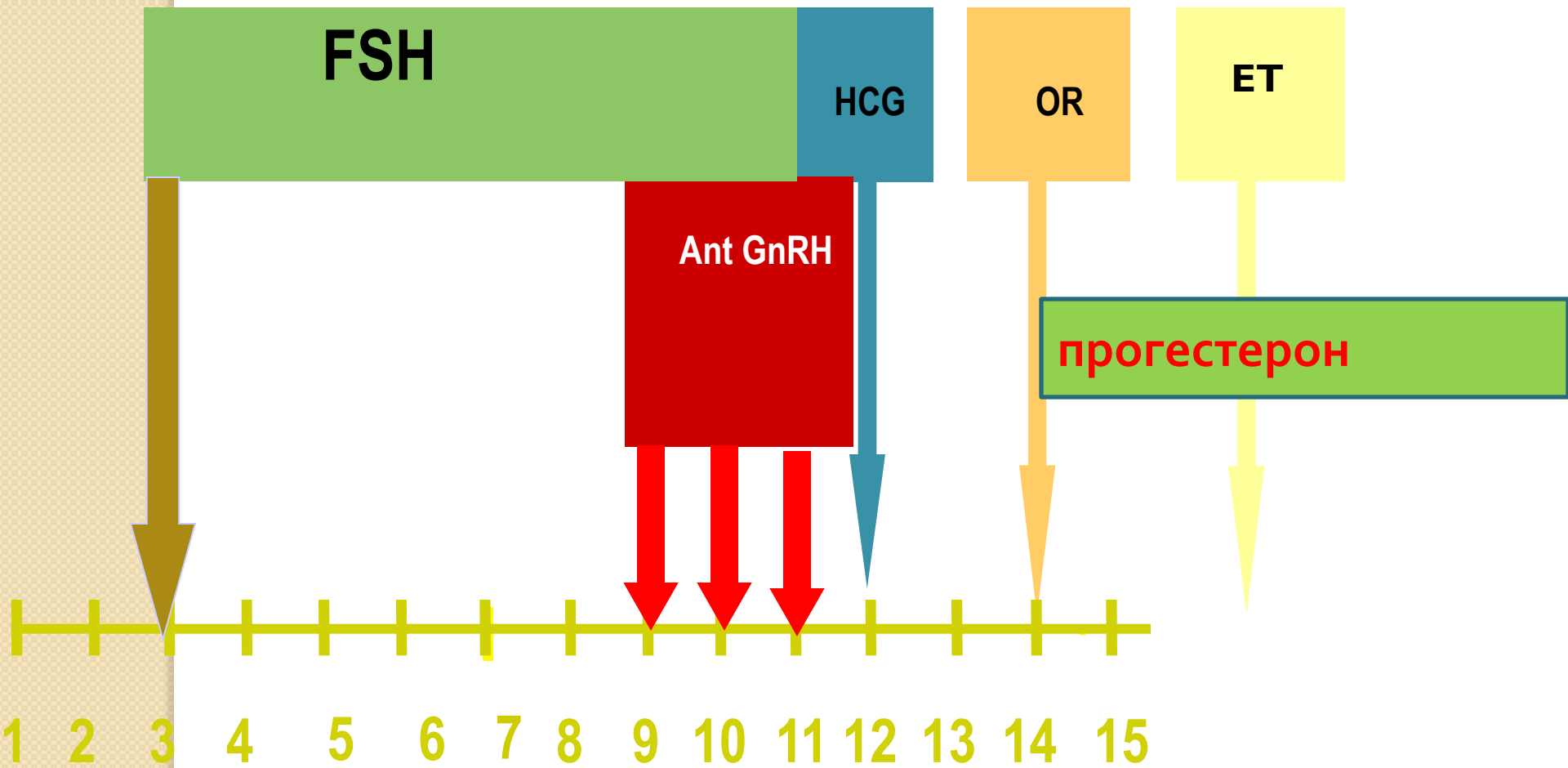
HCG

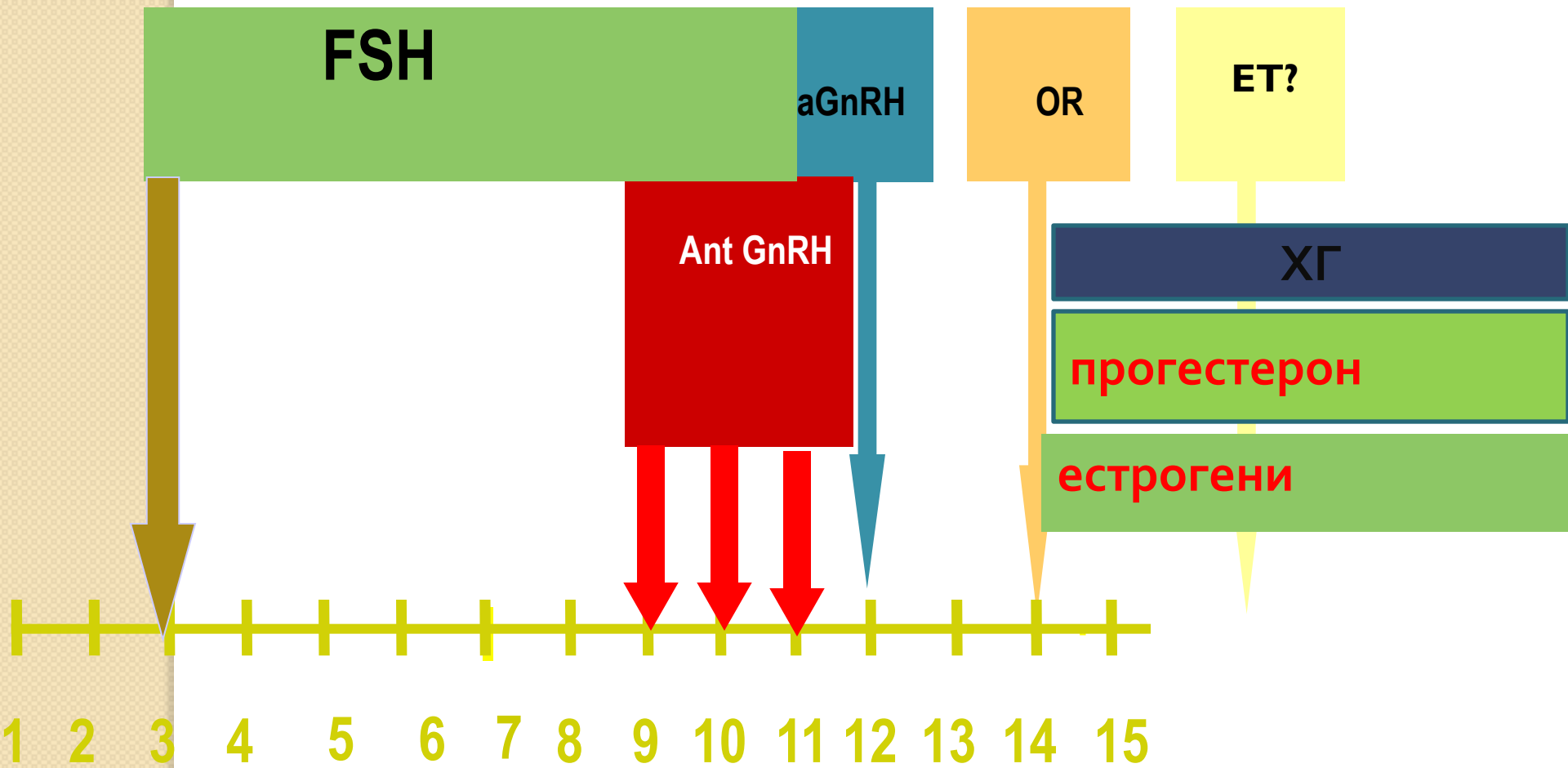
OR

прогестерон

ET

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



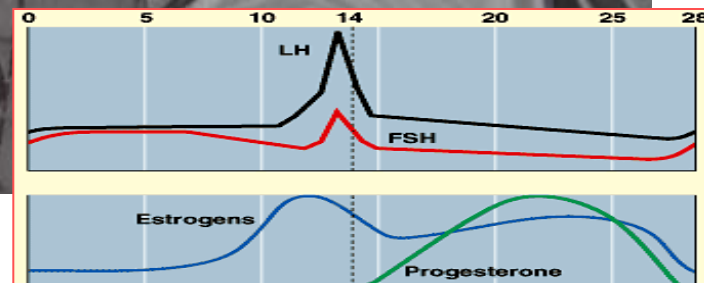
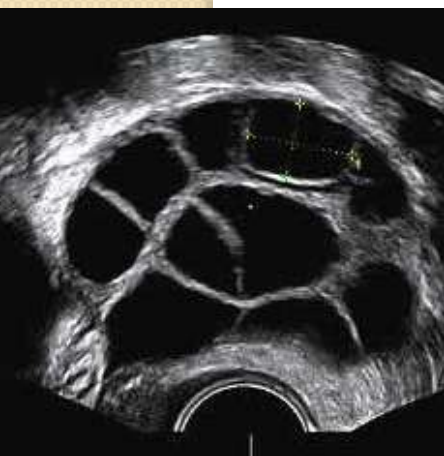
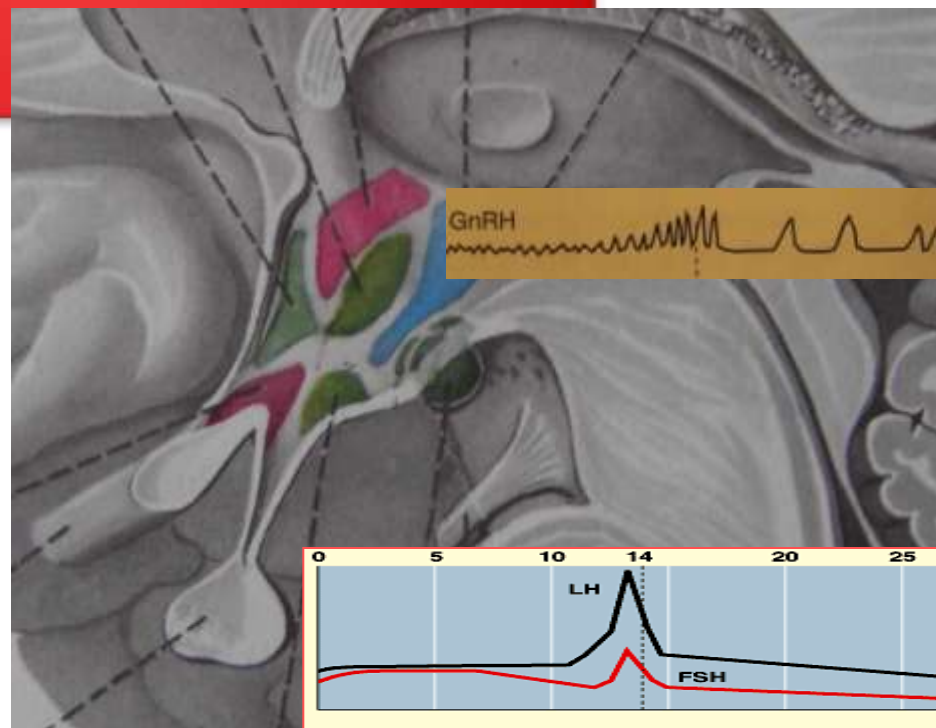
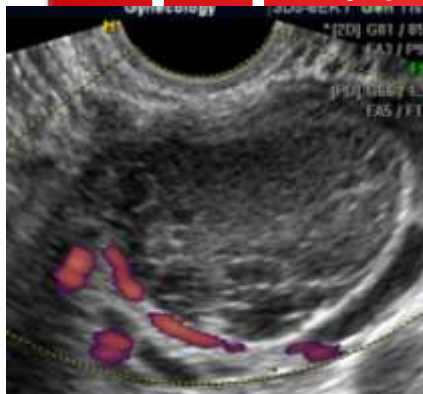


**у ВСІХ циклах ДРТ ендометрій в лютеїновій
фазі є ненормальним**

**В 8% природних циклів ендометрій в
лютеїновій фазі є ненормальним**

Edwards et al., 1980

Природний цикл/ДРТ



Причини дефектної лютеїнової фази

Надвисокі рівні стероїдів в стимульованих циклах за механізмом зворотнього зв'язку пригнічують синтез ЛГ (Fauser and Devroey, 2003)

Дослідження на людях і приматах показали, що жовте тіло потребує постійної ЛГ стимуляції (Jones, 1991).

ЛН потрібен для стероїдогенезу в жовтому тілі (Casper and Yen, 1979).

Внаслідок пригнічення ЛГ настає передчасний лютеоліз (Duffy et al., 1999).

- **Luteal phase support for assisted reproduction cycles**

Michelle van der Linden^{1,*},

Karen Buckingham²,

Cindy Farquhar³,

Jan AM Kremer⁴,

Mostafa Metwally⁵

- Editorial Group: [Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group](#)
- Published Online: 5 OCT 2011

69 studies with a total of 16,327 women

5 studies (746 women) compared hCG versus placebo or no treatment

8 studies (875 women) compared progesterone versus placebo or no treatment.

- Five studies (746 women) compared **hCG versus placebo or no treatment**.
- There was no evidence of a difference between hCG and placebo or no treatment except for ongoing pregnancy: Peto OR 1.75 (95% CI 1.09 to 2.81), suggesting a benefit from hCG.
- There was a significantly higher risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) when hCG was used (Peto OR 3.62, 95% CI 1.85 to 7.06).

- There were eight studies (875 women) in the second comparison, **progesterone versus placebo or no treatment**.
- The results suggested a **significant effect in favour of progesterone for the live birth rate** (Peto OR 2.95, 95% CI 1.02 to 8.56) based on one study.
- For **clinical pregnancy (CPR) the results also suggested a significant result** in favour of progesterone (Peto OR 1.83, 95% CI 1.29 to 2.61) based on seven studies. For the other outcomes the results indicated no difference in effect.

- The third comparison (15 studies, 2117 women) investigated **progesterone versus hCG regimens**
- The hCG regimens were subgrouped into comparisons of progesterone versus hCG and progesterone versus progesterone + hCG.
- The results did not indicate a difference of effect between the interventions, **except for OHSS**. Subgroup analysis of progesterone versus **progesterone + hCG** showed a significant benefit from progesterone (Peto OR 0.45, 95% CI 0.26 to 0.79).

- The fourth comparison (nine studies, 1571 women) compared **progesterone versus progesterone + oestrogen**.
- Outcomes were subgrouped by route of administration.
- The results for **clinical pregnancy rate** in the subgroup progesterone versus progesterone + transdermal oestrogen suggested a significant benefit from **progesterone + oestrogen**. There was no evidence of a difference in effect for other outcomes.

- Six studies (1646 women) investigated **progesterone versus progesterone + GnRH agonist**.
- We subgrouped the studies for single-dose GnRH agonist and multiple-dose GnRH agonist.
- **For the live birth, clinical pregnancy and ongoing pregnancy rate the results suggested a significant effect in favour of progesterone + GnRH agonist.** The Peto OR for the live birth rate was 2.44 (95% CI 1.62 to 3.67), for the clinical pregnancy rate was 1.36 (95% CI 1.11 to 1.66) and for the ongoing pregnancy rate was 1.31 (95% CI 1.03 to 1.67).
- The results for miscarriage and multiple pregnancy did not indicate a difference of effect.

- The last comparison (32 studies, 9839 women) investigated **different progesterone regimens**: intramuscular (IM) versus oral administration, IM versus vaginal or rectal administration, vaginal or rectal versus oral administration, low-dose vaginal versus high-dose vaginal progesterone administration, short protocol versus long protocol and micronized progesterone versus synthetic progesterone.
- The main results of this comparison **did not indicate a difference** of effect except in some subgroup analyses.
- For the outcome **clinical pregnancy**, subgroup analysis of micronized progesterone versus synthetic progesterone showed a significant benefit from synthetic progesterone (Peto OR 0.79, 95% CI 0.65 to 0.96).
- For the outcome multiple pregnancy, the subgroup analysis of IM progesterone versus oral progesterone suggested a significant benefit from oral progesterone (Peto OR 4.39, 95% CI 1.28 to 15.01).

Висновки

- Ефективність прогестерона для підтримки лютеїнової фази для збільшення частоти настання вагітності, клінічної вагітності та кількості живих дітей
- Є деякі переваги синтетичного прогестерона перед мікронізованим
- Додаванні інших субстанцій, таких, як ХГЛ, естрогени не покращують результативність
- ХГЛ збільшує імовірність розвитку СГЯ
- Є переваги використання а ГТРГ в лютеєновій фазі циклу для збільшення частоти настання вагітності, клінічної вагітності та кількості живих дітей ongoing pregnancy.
- Прогестерон – найкращий засіб для підтримки лютеїнової фази

Vol. 19 Suppl. 4 2009 Reproductive BioMedicine Online; www.rbmonline.com/Article/4331
on web 5 June 2009

*Contribution from 11th World Congress on
Controversies in Obstetrics, Gynecology and
Infertility (COGI) 'Celebration - 30 years of IVF' and
Serono Symposia International Foundation*

The luteal phase after 3 decades of IVF:
what do we know?

HM Fatemi

V.U.B/C.R.G., Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels, Belgium

- Тривалість застосування прогестерона або інших препаратів для підтримки вагітності після ДРТ
- До дня ХГ
- До УЗД (клінічна вагітність)
- До 7 т.в.
- До 12 т.в.

administered progesterone is the preferred choice. Luteal phase support should be initiated from day 1 post-oocyte retrieval and continued for at least 15 days, until the day of a positive HCG test. The currently available



www.sciencedirect.com
www.rbmonline.com



REVIEW

The luteal phase after GnRH-agonist triggering of ovulation: present and future perspectives

Peter Humaidan ^{a,*}, EG Papanikolaou ^b, D Kyrou ^b, B Alsbjerg ^c, NP Polyzos ^d, P Devroey ^e, Human M Fatemi ^e



A-ГТРГ у якості запуску дозрівання яйцеклітин перед їх забором суттєво зменшує ризик СГЯ, але збільшується недостатність лютеїнової фази



www.sciencedirect.com
www.rbmonline.com



LETTER

Response: Intensive luteal phase support with oestradiol and progesterone after GnRH agonist triggering: does it

The use of intensive luteal phase support with oestradiol and progesterone after GnRHa trigger was described by Engmann et al. (2008) in 30 OHSS high-risk patients and the authors reported a high ongoing pregnancy rate and no OHSS in this small group of patients. However, previously others reported very poor results, with a similar intensive luteal phase support in 15 OHSS high-risk patients (Babayof et al., 2006). In contrast, recently Imbar et al. (2012) in an observational trial in OHSS high-risk patients compared the outcome of fresh transfer ($n = 70$) after GnRHa trigger and intensive luteal phase support with oestradiol and progesterone based on the Engmann et al. study (2008), versus frozen–thawed embryo transfer cycles ($n = 40$). A high live birth rate (27%) after fresh transfer was reported. However

Taken together, although the most optimal protocol for luteal phase support after GnRHa triggering is still under investigation and might benefit from fine-tuning, the use of a bolus of 1500 IU HCG administered immediately after oocyte retrieval, followed by a standard luteal-phase support is now an alternative to HCG triggering, with several important clinical advantages.

ESHRE

Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey

- Eighty-four treatment centres in 35 countries, representing a total of 51,155 IVF cycles/year, responded.
- In conclusion, in almost two-thirds of the assisted cycles represented in this survey, vaginal administration of progesterone is preferred for LPS.
- Furthermore, although there is no firm evidence to support the continuation of LPS until 10–12 weeks' gestation, this practice is used in the majority of IVF cycles worldwide.

Висновки

- Підтримка лютеїнової фази після ДРТ потрібна
- Прогестерон – основний засіб підтримки
- Тривалість підтримки – щонайменше до 7 т.в. у циклах без стимуляції, або щонайменше до 15 днів після забору яйцеклітин (день ХГ) у циклах із стимуляцією
- Програми із використанням а ГТРГ, як тригера потребують малих доз ХГ або додаткового введення а ГТРГ, прогестерона, естрадіола. Остаточні схеми ще не визначено