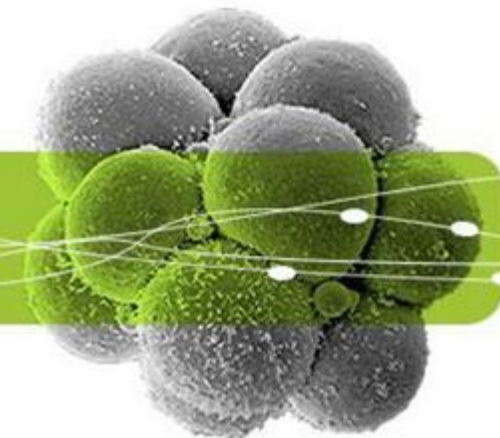


Готовы ли Вы отказаться от переноса «свежих» эмбрионов в пользу переноса размороженных эмбрионов?





Отложенный перенос эмбрионов – новые перспективы

В. ВЕСЕЛОВСКИЙ

КЛИНИКА НАДИЯ
КИЕВ

Этапы стандартного цикла ВРТ

контролируемая стимуляция яичников (КСЯ) пациентки;

ультразвуковой и(или) гормональный мониторинг роста фолликулов и развития эндометрия;

назначение преовуляторной дозы хорионического гонадотропина;

трансвагинальная (трансабдоминальная) пункция фолликулов под контролем УЗИ и аспирация фолликулярной жидкости;

оплодотворение яйцеклеток(и) ин витро;

культивирование эмбрионов; оценка развития и качества эмбрионов и отбор их для переноса, криоконсервации;

перенос эмбрионов(а) в полость матки;

криоконсервирование эмбрионов и гамет для использования их в будущем;

гестационные беременности



Этапы цикла ВРТ (отложенный ЕТ)

контролируемая стимуляция яичников (КСЯ) пациентки;

ультразвуковой и(или) гормональный мониторинг роста фолликулов и развития эндометрия;

назначение преовуляторной дозы хорионического гонадотропина;

трансвагинальная (трансабдоминальная) пункция фолликулов под контролем УЗИ и аспирация фолликулярной жидкости;

оплодотворение яйцеклеток(и) ин витро;

культивирование эмбрионов; оценка развития и качества эмбрионов и отбор их для криоконсервации;

криоконсервирование эмбрионов и гамет для использования их в будущем;



Этапы цикла ВРТ (отложенный ЕТ)

контролируемое моделирование эндометрия (или натуральный цикл);

ультразвуковой и мониторинг развития эндометрия;

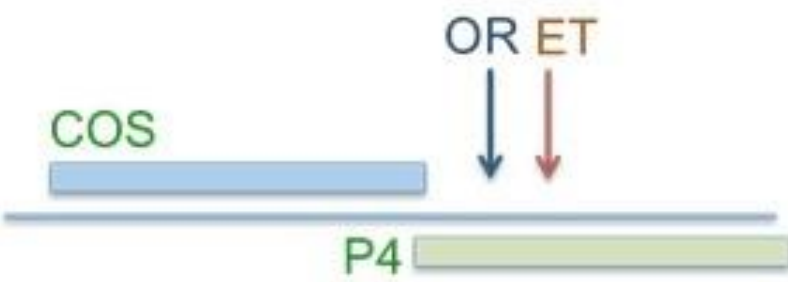
размораживание криоконсервированных эмбрионов и гамет;

перенос эмбрионов(а) в полость матки;

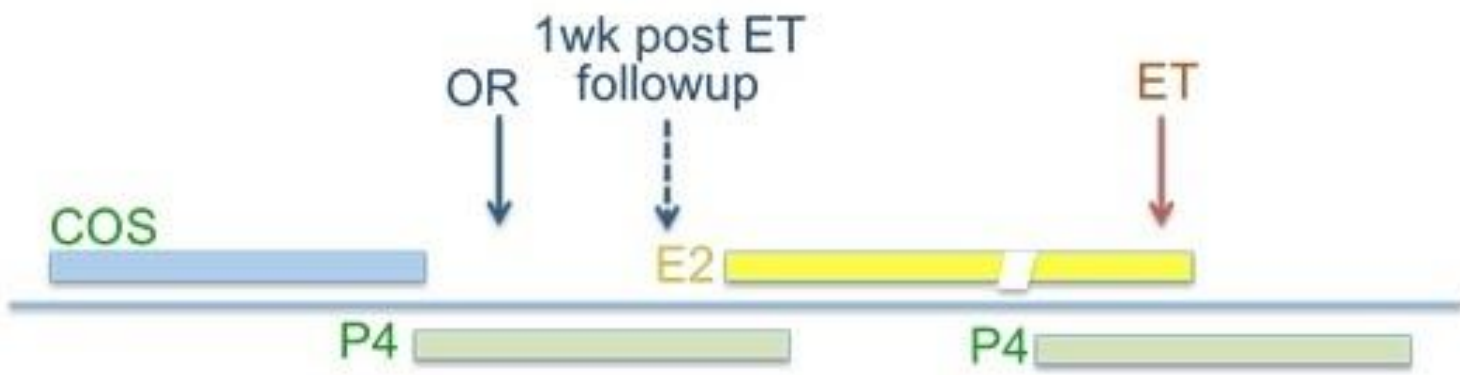
диагностика беременности, включая определение уровня хорионического гонадотропина в сыворотке крови и трансвагинальное ультразвуковое обследование в лечебном цикле.



Fresh ET



Differed ET



←—————→
Differed ET:
ET postponed by 5wks



С тех пор, когда было сообщено (Trounson и Mohr, 1983) о первой успешной беременности после переноса криоконсервированных-оттаянных эмбрионов (ПКОЭ), криоконсервация эмбрионов стала неотъемлемой частью программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).



В США (Reproductive Science Center of the Bay Area, 2013) рожден ребенок после переноса криоконсервированных-оттаянных эмбрионов, хранившихся на протяжении 19 лет



Данные Регистров ВРТ

	США 2011	Европа 2011	Украина 2012	Надия 2013
Всего ЭТ	129 355	465 405	11 131	1 108
Крио ЭТ	37 023	110 573	2 173	545
Доля крио ЭТ, %	28,6	23,8	19,5	49,2
ЧНБ/ ЭТ, %	44,7	24,6	36,3	49,4

Крио ЭТ (данные клиники Надия)

	2011	2012	2013	2014
Всего ЭТ	1 148	1 121	1 108	1 048
Крио ЭТ	329	439	545	726
Доля крио ЭТ, %	28,7	39,2	49,2	69,2
ЧНБ/ ЭТ, %	45,0	46,7	49,4	49,4

Показания к переносу криоконсервированных-оттаянных эмбрионов

Перенос оставшихся после проведения «свежего» цикла ВРТ эмбрионов

Отложенный “deferred” перенос - перенос эмбрионов в цикле, в котором не проводилась КСЯ (“freeze all”)

Персонализированный “personalized” перенос - перенос эмбрионов с учетом определенного тем или иным способом «имплантационного окна»



Существующие показания к отложенному переносу

Высокий риск развития СГСЯ

Тонкий эндометрий (ситуативно или постоянно)

Гидросальпинкс (визуально проявившийся при проведении КСЯ)

Проведение КСЯ, коллекция ооцитов и криоконсервирование всех эмбрионов перед планируемой операцией на яичниках, маточных трубах (при сохраненном яичниковом резерве)



Ооцитов 15+

	(ET=449)	Кумулятивный %
Пункции	271	
Беременность / Крио ЭТ 1	131/271 48,3%	48,3%
Беременность / Крио ЭТ 2	64/132 48,5%	72,0%
Беременность / Крио ЭТ 3+	25/46 54,3%	81,2%
Беременность / ЭТ	220/449 49,0%	

Ооцитов 6 - 14

20-47	(ET=2445)	Кумулятивный %
Беременность / Пункция	933/1881 49,6%	49,6%
Беременность / Крио ЭТ 1	174/517 33,7%	58,9%
Беременность / Крио ЭТ 2	22/55 40,0%	60,0%
Беременность / Крио ЭТ 3+	0/2 0,0%	60,0%
Беременность / ЭТ	1129/2445 46,2%	

Ооцитов 6 - 14

< 35	(ET=1636)	Кумулятивный %
Беременность /Пункция	654/1254 52,2%	52,2%
Беременность / Кριο ЭТ 1	125/342 36,5%	62,1%
Беременность / Кριο ЭТ 2	15/38 39,5%	63,3%
Беременность / Кριο ЭТ 3+	0/2 0,0%	63,3%
Беременность / ЭТ	794/1636 48,5%	

Ооцитов 6 - 14

35 - 39	(ET=650)	Кумулятивный %
Беременность /Пункция	243/503 48,3%	48,3%
Беременность / Кριο ЭТ 1	38/139 27,3%	55,9%
Беременность / Кριο ЭТ 2	5/8 62,5%	56,9%
Беременность / Кριο ЭТ 3+	0/0 0,0%	56,9%
Беременность / ЭТ	286/650 44,0%	

Ооцитов 6 - 14

40+	(ET=169)	Кумулятивный %
Беременность /Пункция	36/124 29,0%	29,0%
Беременность / Кριο ЭТ 1	11/36 30,6%	37,9%
Беременность / Кριο ЭТ 2	2/9 22,2%	39,5%
Беременность / Кριο ЭТ 3+	0/0 0,0%	39,5%
Беременность / ЭТ	49/169 29,0%	

Существующие показания к отложенному переносу

Острое соматическое заболевание, требующее неотложного лечения

Личные мотивы, осложнения после пункции

Использование криоконсервированных ооцитов

Выполнение ПГД (методом сравнительной геномной гибридизации)

Выполнение программы накопления генетического материала



Возможные показания к отложенному переносу

Нарушение рецептивности (десинхронизация) эндометрия («персонифицированный» ЕТ)

Высокий уровень прогестерона в день назначения триггера

Протокол КСЯ с антагонистами Гн-РГ и триггером агонист Гн-РГ

Длительность КСЯ (фолликулиновой фазы) менее 8 дней



Возможные показания к отложенному переносу

Rescue ICSI, отставание в развитии (отсутствие бластоцист на 5-е сутки культивирования)

Протокол КСЯ с антиэстрогенами

Неудачная попытка с переносом бластоцист в «свежем» цикле (B. S. Shapiro et al., 2013)

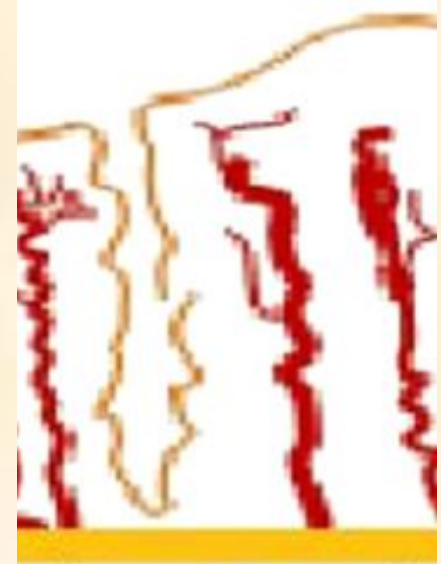
Программа донации ооцитов

Программа суррогатного материнства

Проведение цикла ВРТ с КСЯ???

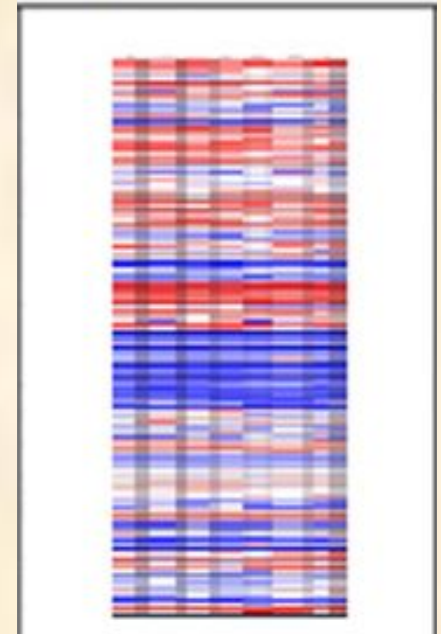


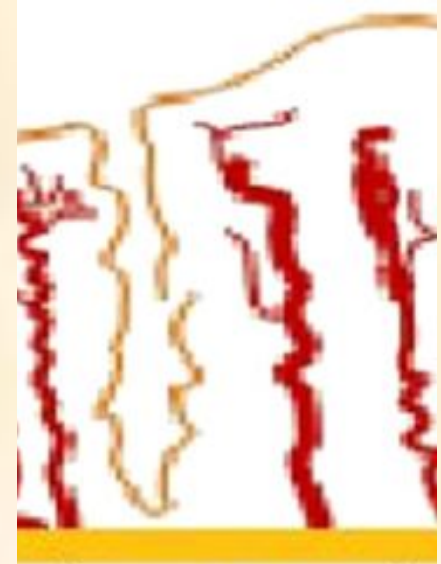




WOI

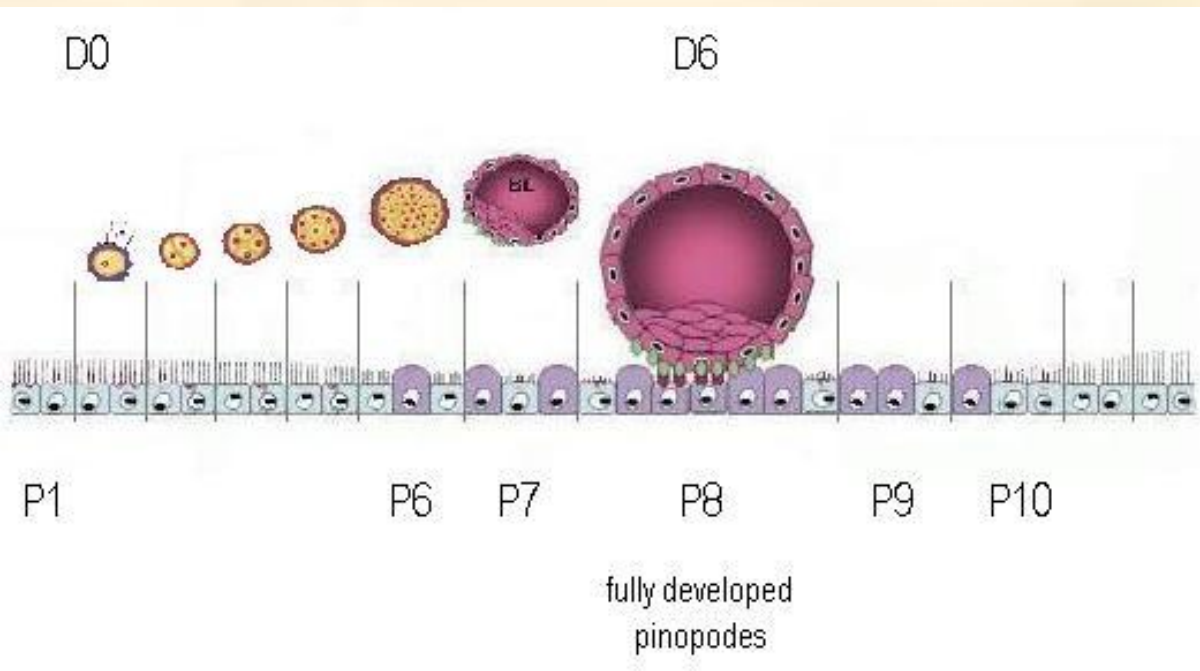
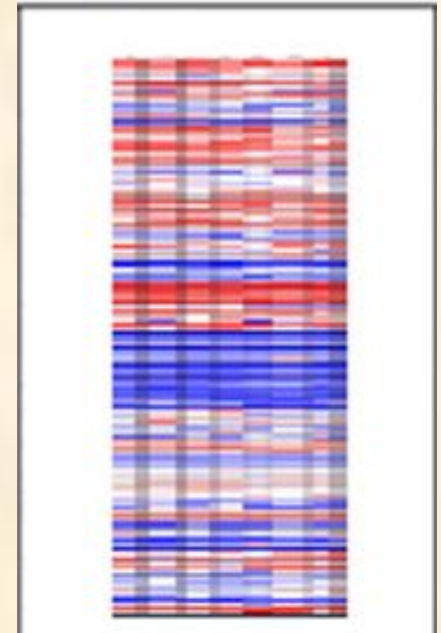
Receptive





WOI

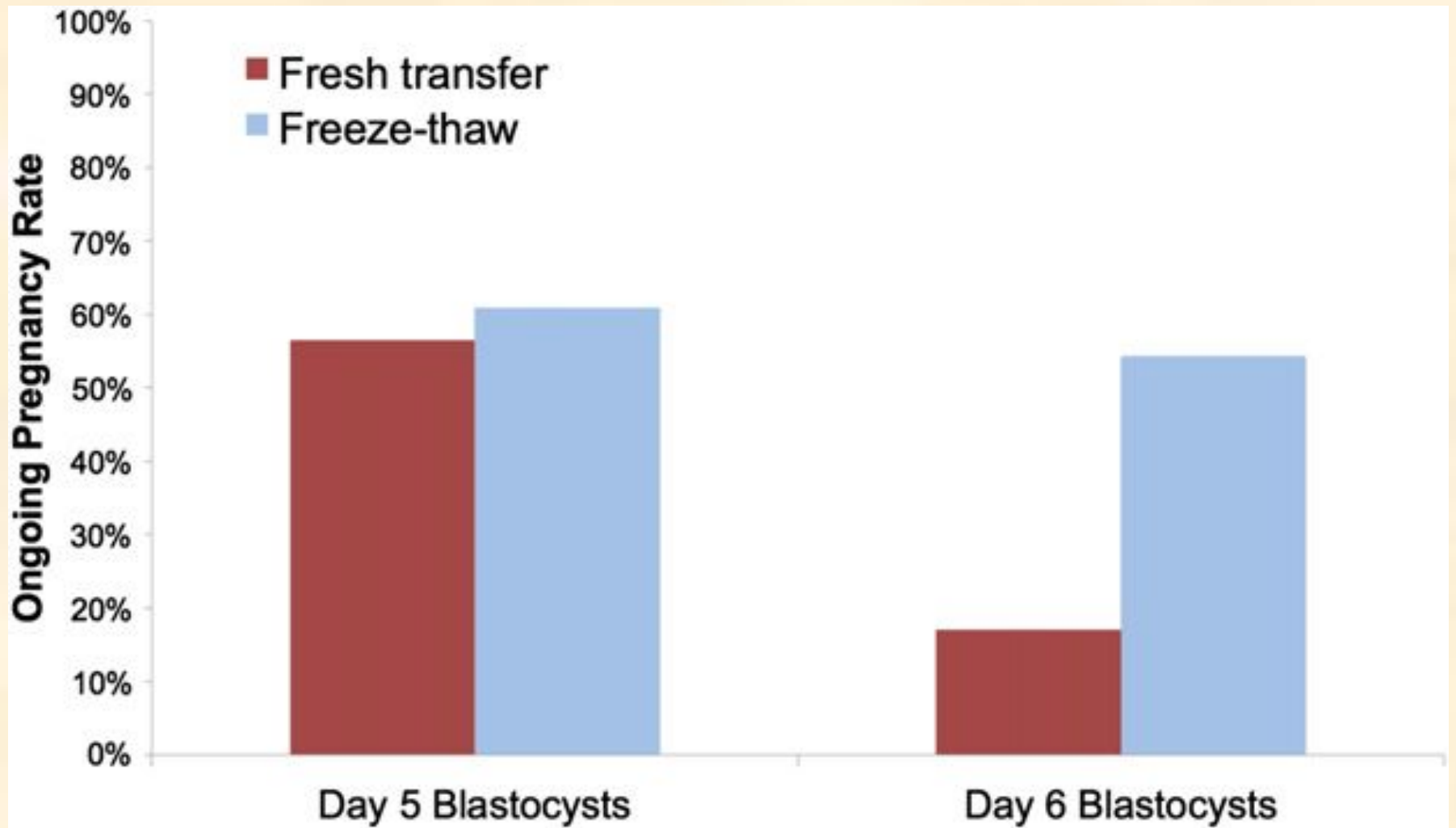
Receptive



КАЧЕСТВО ЭМБРИОНОВ В ДЕНЬ ЕТ

Надия 2011-14 до 42, свои ооциты, свежий ЭТ	Морула	Бластоциста экспандированная	P
ЭТ 1 эмбрион	21	105	
ЧНБ/ ЭТ, %	4,8	57,1	0,006
Многоплодие,%	0	0	
ЭТ 2 эмбриона	32	344	
ЧНБ/ ЭТ, %	28,1	66,3	0,035
Многоплодие,%	11,1	58,3	
		ET1 vs ET2	0,471

**ОТЛОЖЕННЫЙ ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ И
«КОНЦЕНТРАЦИЯ» КАЧЕСТВЕННЫХ
ЭМБРИОНОВ**



Shapiro. Embryo-endometrium asynchrony. Fertil Steril 2013.

Пункции 6+, не ДО, до ЕТ (риск СГСЯ, СГГ итд), 010111-311213, n=450

	сумма	среднее	±Ст. откл	%	%%
Пункции	450				
Ооциты	10236	22,7	10,1	100	
М II	8003	17,8	8,5	78,2	
эмбрионы	6905	15,3	8,3	67,5	
Бласто, крио	3420	7,6	4,9	33,4	100
Крио д5	2441	5,4	4,7	23,8	71,4
Крио д6	945	2,1	2,3	9,2	27,6
Крио д7	34	0,1	0,4	0,4	1,0

Reproductive efficiency of human oocytes fertilized in vitro

Howard W. JONES, Jr., Sergio OEHNINGER, Silvina BOCCA, Laurel STADTMAUER, Jacob MAYER

Table 2. — Percentage utilization by age of 59,940 oocytes fertilized in vitro

Age	Percent neonates from aspirated eggs	Percent aspirated eggs discarded	Percent neonates from fresh transfers	Percent neonates from thaws	Percent neonates from thaw transfers	Percent neonates from fresh and thaw transfers
20-24	$\frac{34}{672} = 5.1$	$\frac{325}{672} = 48.4$	$\frac{19}{160} = 11.8$	$\frac{10}{125} = 8.0$	$\frac{10}{70} = 14.3$	$\frac{29}{230} = 12.6$
25-29	$\frac{469}{7,810} = 6.0$	$\frac{3,780}{7,810} = 48.4$	$\frac{330}{2,267} = 14.5$	$\frac{78}{985} = 7.9$	$\frac{78}{657} = 11.9$	$\frac{408}{2,924} = 14.0$
30-35	$\frac{1,499}{29,018} = 5.2$	$\frac{11,426}{29,018} = 39.4$	$\frac{1,157}{10,875} = 10.6$	$\frac{223}{4,383} = 5.1$	$\frac{223}{2,809} = 7.9$	$\frac{1,380}{13,684} = 10.1$
36-40	$\frac{795}{19,553} = 4.1$	$\frac{7,147}{19,553} = 36.6$	$\frac{686}{9,071} = 7.6$	$\frac{78}{2,389} = 3.3$	$\frac{78}{1,546} = 5.0$	$\frac{764}{10,617} = 7.2$
41+	$\frac{57}{> 616} = 1.6$	$\frac{1,315}{3,616} = 35.4$	$\frac{54}{1,930} = 2.8$	$\frac{2}{265} = 0.8$	$\frac{2}{176} = 1.1$	$\frac{56}{2,106} = 2.7$
All	$\frac{2,854}{59,940} = 4.8$	$\frac{23,264}{59,940} = 38.8$	$\frac{2,246}{24,303} = 9.2$	$\frac{391}{8,147} = 4.8$	$\frac{391}{5,258} = 7.4$	$\frac{2,637}{29,561} = 8.9$

ОТЛОЖЕННЫЙ ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ И ВНЕМАТОЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

	Надия 2006-13	Tongji Hospital 2006-13	AZ Jan Palfijn Hospital 2002-12
Свежий ЭТ	6 187	15 042	9 174
ЧНБ/ ЭТ, %	45,8	42,7	24,5
Эктопические, %	1,5	4,6	1,9
Крио ЭТ	3 322	12 255	1 785
ЧНБ/ ЭТ, %	41,8	45,4	26,2
Эктопические, %	0,6	2,2	1,3
P, χ^2	0,026	<0,001	0,23

**Протоколы подготовки эндометрия в
циклах с переносом
криоконсервированных-оттаянных
эмбрионов**

ПКОЭ может быть выполнен непосредственно в овуляторных циклах (естественный цикл),

циклах, в которых овуляция вызвана медикаментозно (цикл индукции овуляции) и

циклах, в которых эндометрий искусственно моделирован эстрогеном (E2) и прогестероном (P) (искусственный цикл).



RESEARCH & EDUCATION



You are here: [Home](#) [IVF Survey](#) [Frozen-Thawed Embryo Transfer](#) RESULTS - Frozen-Thawed Embryo Transfer

Survey Results Frozen-Thawed Embryo Transfer



The survey was compiled by:
Dr. Ariel Weissman,
IVF Unit, Wolfson Medical center
Holon, Tel-Aviv, Israel

Cryopreservation of supernumerary embryos following IVF has been widely practiced as a safe and cost-effective method to increase cumulative pregnancy rates per oocyte retrieval. The current trend towards decreasing the number of embryos being transferred, and the increased implementation of single embryo transfer (SET) policy in many IVF programs emphasize the relevance and importance of frozen embryo transfer (FET).

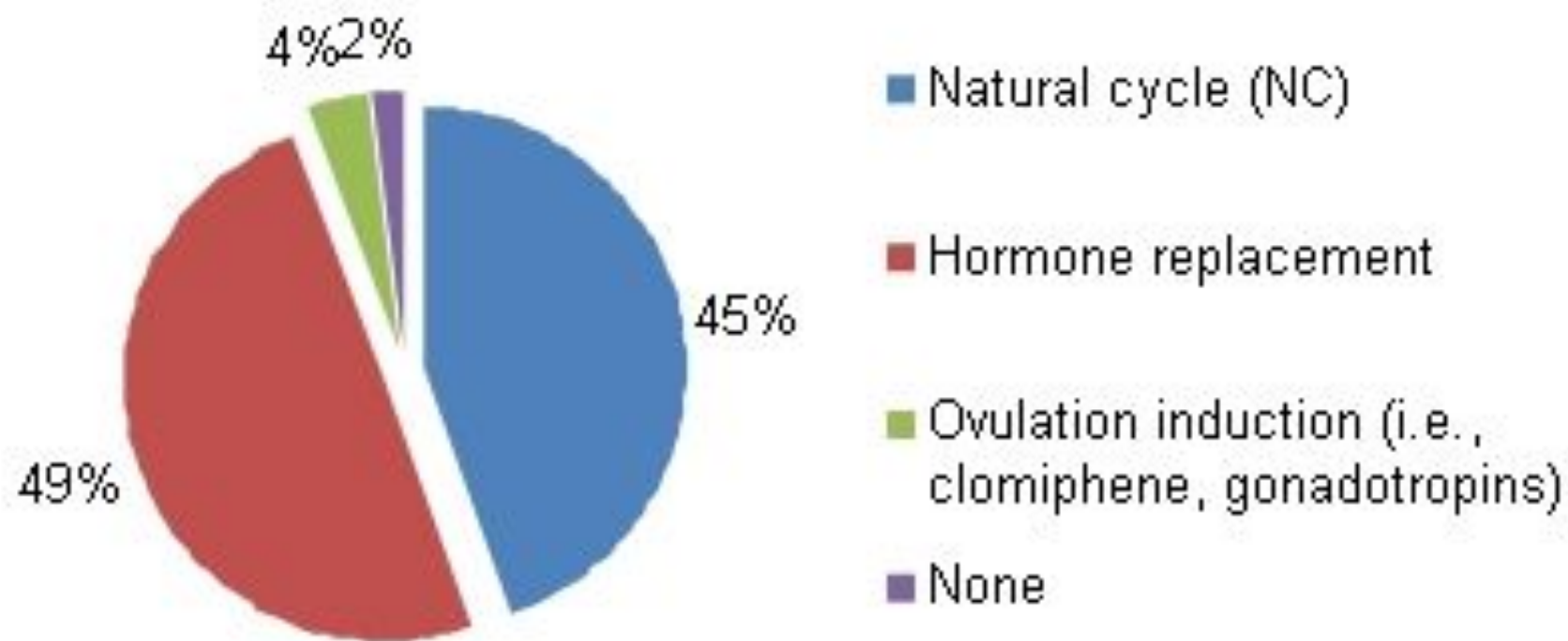
The current survey examines variations in attitudes and therapeutic approaches related to cryopreservation and thawing of supernumerary embryos around the world. As can be seen, variations exist, and to a large extent reflect lack of solid and evidenced-based data in this field.

We have received results from **179 IVF centers** representing **56 countries**. The results relate to **133,290 IVF cycles**, of which **39,152 are FET**. The following graph shows the distribution based on the various continents. The following graph shows the distribution based on the continents.

Cycles per continents	Total IVF cycles	FET cycles
USA and Canada	25240	6730
Europe	47350	15832
South America	6400	1260
Australia & New Zealand	21300	8240
Asia	30100	6920
Africa	2900	170
Total	133290	39152

Geography. There are wide variations in the use of FET worldwide. One may wonder why? It takes a lot of time, effort and expertise to build a successful cryopreservation program. Perhaps this goal has not been equally achieved world wide.

6. In patients with presumed regular ovulatory cycles, what is your preferred method for patient preparation for FET?



Натуральный цикл

День цикла	Действие
3	УЗИ
8	Мониторинг ЛГ
Пик ЛГ+3	ЕТ
ЕТ-1	Оттаивание криоэмбрионов (РН или 2-х суток развития)



ПКОЭ в мониторируемом естественном цикле имеет преимущество в том, что медикаменты не используются, делая такие циклы предпочтительными для многих женщин.

Контроль цикла обычно состоит из начального ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза для подтверждения роста фолликула и гормонального исследования, направленного на обнаружение преовуляторного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ).



Часто дальнейшие УЗИ делаются для того, чтобы подтвердить возникновение овуляции.

Однако, контроль ЛГ не всегда технически надежен.

Даже у женщин с регулярным менструальным циклом не всегда наблюдается спонтанная овуляция.

Кроме того, спонтанное развитие эндометрия в фолликулярной фазе нарушается с возрастом и это может являться фактором, способствующим снижению частоты наступления беременности у возрастных женщин.



Для того, чтобы минимизировать эти проблемы, используются средства для индукции овуляции (кломифенцитрат или гонадотропины, а также их комбинация). Но, даже в этих случаях, частота отмены цикла может быть высокой.



Натуральный (модифицированный) цикл

День цикла	Действие
3	УЗИ
8-9	УЗИ
? (фолликул 17 мм)	ХГЧ 5-10 тыс. ед
ХГЧ+4	ЕТ
ЕТ-1	Оттаивание криоэмбрионов (РН или 2-х суток развития)



Цикл с ФСГ+ЛГ(ФСГ)+ХГЧ

День цикла	Действие
3	УЗИ, введение ФСГ+ЛГ(ФСГ)
8-9	УЗИ
? (фолликул 17 мм)	ХГЧ 5-10 тыс. ед
ХГЧ+4	ЕТ
ЕТ-1	Оттаивание криоэмбрионов (РН или 2-х суток развития)



Альтернативой естественной восприимчивости эндометрия к имплантации, является искусственный, гормонально управляемый, цикл с использованием последовательно применяемых экзогенного E2 и P.

Такой режим сначала использовался у женщин с нефункционирующими яичниками в программах донации ооцитов.



Упрощенный режим, сохраняя выгоды, но уменьшая стоимость и побочные эффекты, с использованием экзогенного E2 и P (только без aЛГ-РГ) также использовался у женщин с сохраненной яичниковой функцией.

При этом подходе прием экзогенного E2, инициированный в первый день менструального цикла, предотвращает рост фолликулов, подавляя выработку ФСГ и, следовательно, предотвращает спонтанную овуляцию.



Цикл с эстрадиол+прогестерон

День цикла	Действие
1	УЗИ, Дивигель 0,1% 3 г
8-9	УЗИ
? (эндометрий >8 мм)	прогестерон
П+(7)	ЕТ
ЕТ	Оттаивание криоэмбрионов (5-7-х суток развития)



У женщин с сохраненной функцией яичников используются агонисты рилизинг гормона (аЛГ-РГ) с целью временного подавления яичниковой функции и создания искусственного цикла с использованием E2 и P.

С использованием этого режима удалось добиться такой же частоты имплантации и частоты наступления беременности у реципиентов донорских ооцитов с сохраненной яичниковой функцией как и у реципиентов без яичниковой функции.

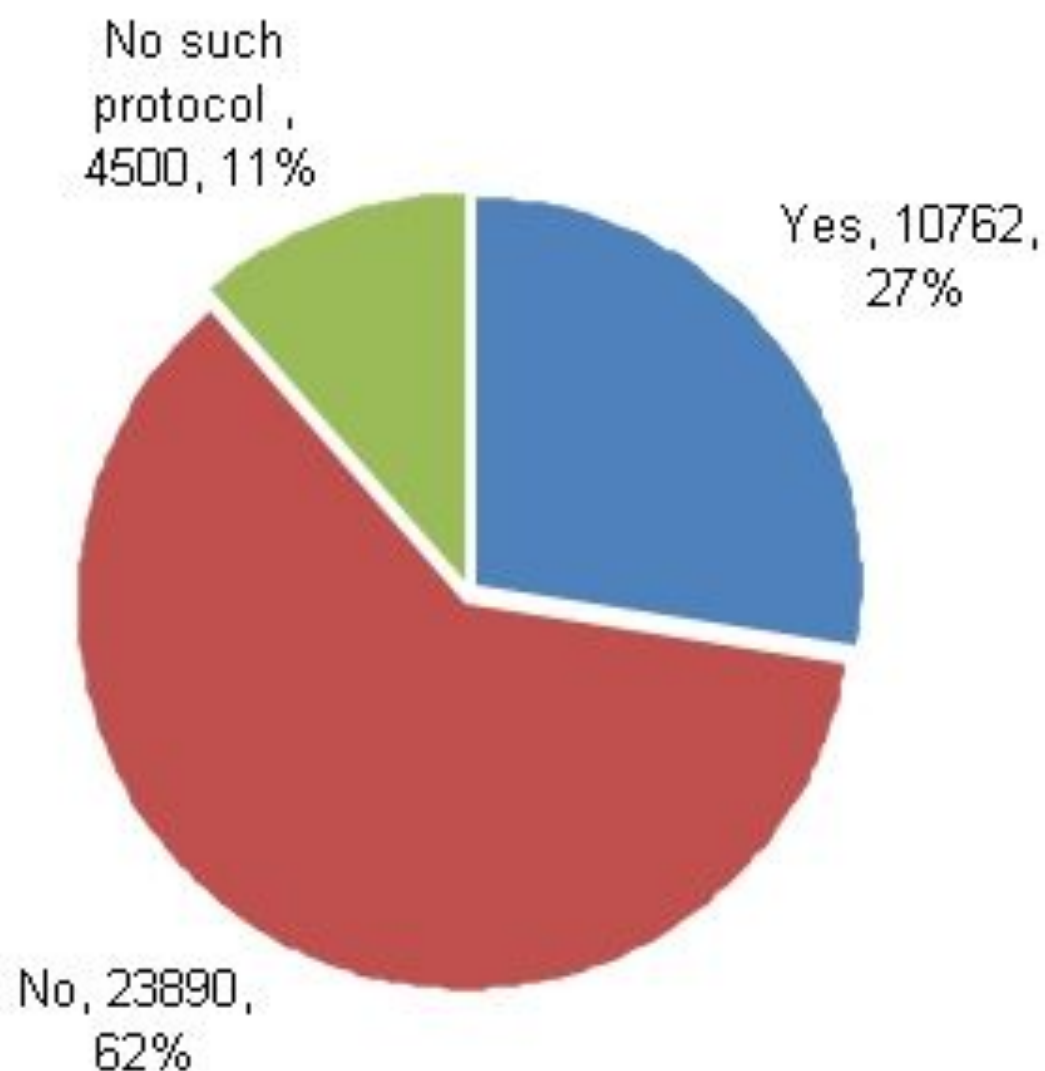


Цикл с аГнРГ+эстрадиол+прогестерон

День цикла	Действие
21	УЗИ, аГнРГ
+16	УЗИ, Дивигель 0,1% 1-3 г
+14 (эндометрий>8 мм)	прогестерон
П+(7)	ЕТ
ЕТ	Оттаивание криоэмбрионов (5-7-х суток развития)



13. In ovulatory patients undergoing HRT-FET, do you prefer to use GnRH agonist pituitary suppression for the cycle?



Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer (Review)

Ghobara T, Vanderkerchove P



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2010, Issue 11

<http://www.thecochranelibrary.com>



Main results

Seven randomised controlled studies assessing six comparisons and including 1120 women in total were included in this review.

- 1) **O + P FET versus natural cycle FET**: this comparison demonstrated **no significant differences** in outcomes but confidence intervals remain wide, and therefore moderate differences in either direction remain possible (OR 1.06, 95% CI 0.40 to 2.80, P 0.91).
- 2) **GnRHa plus day O plus day P FET versus O plus day P FET**: this comparison showed that the **live birth rate per woman was significantly higher in the former group** (OR 0.38, 95% CI 0.17 to 0.84, P 0.02). The **clinical pregnancy rate was also higher but not significantly** so (OR 0.76, 95% CI 0.52 to 1.10, P 0.14).
- 3) **O plus day P FET versus follicle stimulating hormone (FSH) FET**,
- 4) **O plus day P FET versus clomiphene FET** and
- 5) **GnRHa plus day O plus day P FET versus clomiphene FET**: there were **no differences in the outcomes in the comparison of these cycle regimens**.
- 6) **Clomiphene plus day human menopausal gonadotrophin (HMG) FET versus HMG FET**: in a comparison of two ovulation induction regimes the pregnancy rate was found to be **significantly higher in the HMG group** (OR 0.46, 95% CI 0.23 to 0.92). There were also fewer cycle cancellations and a lower multiple pregnancy rate when HMG was used without clomiphene but these did not reach statistical significance.

Authors' conclusions

At the present time there is **insufficient evidence to support the use of one intervention in preference to another.**



Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes (Review)

Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2010, Issue 1.

<http://www.thecochranelibrary.com>



Types of interventions

The interventions were compared to placebo, no treatment, or between different interventions.

Frozen embryo replacement cycles

1) GnRH agonists versus:

no treatment;

other types of GnRH agonists.

2) Estrogen versus:

estrogen (dosage).

3) Progesterone versus:

progesterone (route of administration).

4) Other miscellaneous drugs:

sildenafil versus no treatment;

low-dose aspirin versus no treatment;

corticosteroids versus no treatment;

antibiotics versus no treatment.

Donor oocyte embryo replacement cycles

The previous interventions and the following.



Main results

Twenty two randomised controlled trials were included. Five studies analysed the use of a GnRH agonist versus control.

No significant benefit was demonstrated when using GnRH agonists.

No evidence of statistically significant benefit was found for one GnRH agonist over another, or vaginal over intramuscular progesterone administration.

No difference in pregnancy rate was demonstrated when no treatment was compared to aspirin, steroids, ovarian stimulation, or human chorionic gonadotropin (hCG) prior to **embryo transfer**, although using hCG several times before the oocyte retrieval decreases the pregnancy rate.

Finally, when oocyte recipients were studied further, **starting progesterone on the day of oocyte pick-up (OPU) or the day after OPU** produced a significantly higher pregnancy rate (OR 1.87, 95% CI 1.13 to 3.08) than when recipients started progesterone the day prior to OPU).

Authors' conclusions

There is insufficient evidence to recommend any one particular protocol for endometrial preparation over another with regard to pregnancy rates after embryo transfers. These were either frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. However, there is evidence of a **lower pregnancy rate and a higher cycle cancellation rate** when the progesterone supplementation is commenced prior to oocyte retrieval in oocyte donation cycles. Adequately powered studies are needed to evaluate each treatment more accurately



What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen–thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis

Eva R. Groenewoud^{1,*}, Astrid E.P. Cantineau¹, Boudewijn J. Kollen², Nick S. Macklon³, and Ben J. Cohlen⁴

BACKGROUND: Frozen–thawed embryo transfer (FET) enables surplus embryos derived from IVF or IVF-ICSI treatment to be stored and transferred at a later date. In recent years the number of FET cycles performed has increased due to transferring fewer embryos per transfer and improved laboratory techniques. Currently, there is little consensus on the most effective method of endometrium preparation prior to FET.

METHODS: Using both MEDLINE and EMBASE database a systematic review and meta-analysis of literature was performed. Case-series, case–control studies and articles in languages other than English, Dutch or Spanish were excluded. Those studies comparing clinical and ongoing pregnancy rates as well as live birth rates in (i) true natural cycle FET (NC-FET) versus modified NC-FET, (ii) NC-FET versus artificial cycle FET (AC-FET), (iii) AC-FET versus artificial with GnRH agonist cycle FET and (iv) NC-FET versus artificial with GnRH agonist cycle FET were included. Forest plots were constructed and relative risks or odds ratios were calculated.

RESULTS: A total of 43 publications were selected for critical appraisal and 20 articles were included in the final review. For all comparisons, no differences in the clinical pregnancy rate, ongoing pregnancy rate or live birth rate could be found. Based on information provided in the articles no conclusions could be drawn with regard to cancellation rates.

STUDY PROTOCOL

Open Access

Cryo-thawed embryo transfer: natural versus artificial cycle. A non-inferiority trial. (ANTARCTICA trial)

Eva R Groenewoud^{1*}, Nick S Macklon² and Ben J Cohlen³ on behalf of the ANTARCTICA trial study group

Methods and design: In this randomized, multi-centre, non-inferiority trial we aim to test the hypothesis that there is no significant difference in live birth rates between patients undergoing NC-FET versus AC-FET. The primary outcome will be live birth rate per embryo transfer procedure. Secondary outcomes will be ongoing and clinical pregnancy rate, cancellation rate, (serious) adverse events and cost-efficiency. Based on a live birth rate of 20% and a minimal clinically important difference of 7,5% (one-sided alpha 2,5%, beta 20%) a total of 1150 patients will be needed. Analyses will be performed using both per protocol as well as intention to treat analyses.

Discussion: This prospective, randomized, non-inferiority trial aims to address the hypothesis that there is no significant difference in live birth rates between patients undergoing NC-FET versus patients undergoing AC-FET. Moreover it addresses cost-efficiency as well as the perceived burden of both treatments.



Hormonal induction of endometrial receptivity

Richard J. Paulson, M.D.

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Keck School of Medicine of the University of Southern California, Los Angeles, California

Conclusion(s): Estrogen and P are the only hormones necessary to prepare the endometrium for implantation. (Fertil Steril® 2011;96:530–5. ©2011 by American Society for Reproductive Medicine.)



ЭСТРОГЕНЫ

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЭСТРОГЕНОВ

ПАРЕНТЕРАЛЬНО

внутримышечно

чрескожно (пластырь)

накожно (гель)

подкожные имплантации

ПЕРОРАЛЬНО

МЕСТНО

Вагинальное введение в виде мазей,
свечей, колец, pessaries



ПРЕИМУЩЕСТВА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ЭСТРАДИОЛА

Постепенное поступление активного вещества обеспечивает присутствие в крови и фармакодинамические эффекты самого эстрадиола, а не его метаболитов (коэффициент эстрадиол/эстрон составляет 0,4–0,7), тогда как при пероральном приеме оно обычно снижается до 0,2

Снижение выраженности эффекта первого прохождения через печень и как результат более высокая биодоступность и содержание активных веществ в плазме крови



ПРЕИМУЩЕСТВА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ЭСТРАДИОЛА

Постепенное поступление активного вещества предохраняет от возникновения выраженных пиков (максимальной концентрации) активного вещества и гарантирует поддержание более равномерного уровня в крови в течении суток (отсутствие ярко выраженного эстрогенного пика)

Пероральные формы эстрогенсодержащих препаратов ассоциированы с 2-6 кратным увеличением риска тромбозов



ПРЕИМУЩЕСТВА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ЭСТРАДИОЛА

Абсолютная биодоступность (доля поглощенного препарата при внесосудистом введении по отношению к его количеству после в/венного введения (при в/в введении биодоступность 100%) ДИВИГЕЛЯ составляет 82 %.

Абсолютная биодоступность ПРОГИНОВА 3%

Трансдермальное нанесение 1,0 г Дивигеля создает концентрацию в плазме крови приблизительно в 340 пмоль/л, что соответствует уровню в ранней фолликулиновой фазе



Hormonal induction of endometrial receptivity

Richard J. Paulson, M.D.

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Keck School of Medicine of the University of Southern California, Los Angeles, California

The first-pass hepatic metabolism can be bypassed by utilizing parenteral routes of E₂ administration: transdermal, IM, or vaginal (Table 2). Of these, the transdermal route produces the most stable steady-state levels and has been suggested to be superior to the oral route for the induction of endometrial receptivity (11).

Krasnow JS, Lessey BA, Naus G, Hall LL, Guzick DS, Berga SL.
Comparison of transdermal versus oral estradiol on endometrial receptivity.
Fertil Steril 1996;65:332–6.



Hormonal induction of endometrial receptivity

Richard J. Paulson, M.D.

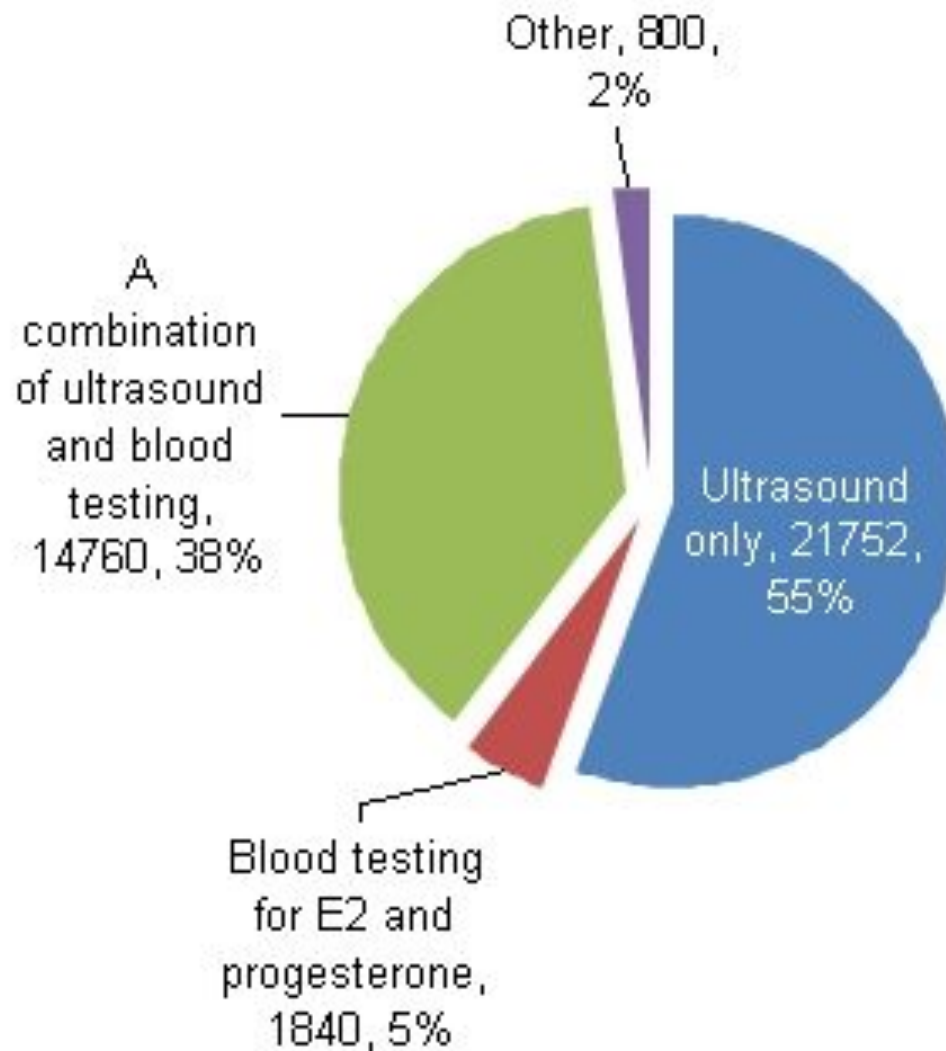
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Keck School of Medicine of the University of Southern California, Los Angeles, California

The optimal duration of estrogen stimulation before the start of P has not been established. In the majority of normal responders, a fairly short (5–7 days) stimulation phase seems to be sufficient(5); although most replacement protocols favor a duration of 10–14 days, this may not be necessary. If the endometrium fails to respond to a short course of estrogen, the duration of stimulation may be extended. In this regard, there may not be an upper limit to the duration of the estrogen priming. An artificial follicular phase length of 5 weeks has been evaluated and found to result in optimal subsequent luteal-phase endometrial histology (5). Pregnancies have been

МОНИТОРИНГ

МОНИТОРИНГ

17. In patients undergoing HRT-FET, what is your preferred monitoring approach?



Hypothesis

Open Access

Estrogen level monitoring in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles using step-up regime without pituitary suppression: is it necessary?

Zhihong Niu^{1,2}, Yun Feng^{*1}, Yijuan Sun¹, Aijun Zhang¹ and Huiqin Zhang²
Journal of Experimental & Clinical Assisted Reproduction 2008, **5**:4

Background: To discuss the meaning of serum oestradiol monitoring in frozen embryo transfer cycle using hormone replacement without pretreatment with gonadotropin hormone (GnRH) agonist.

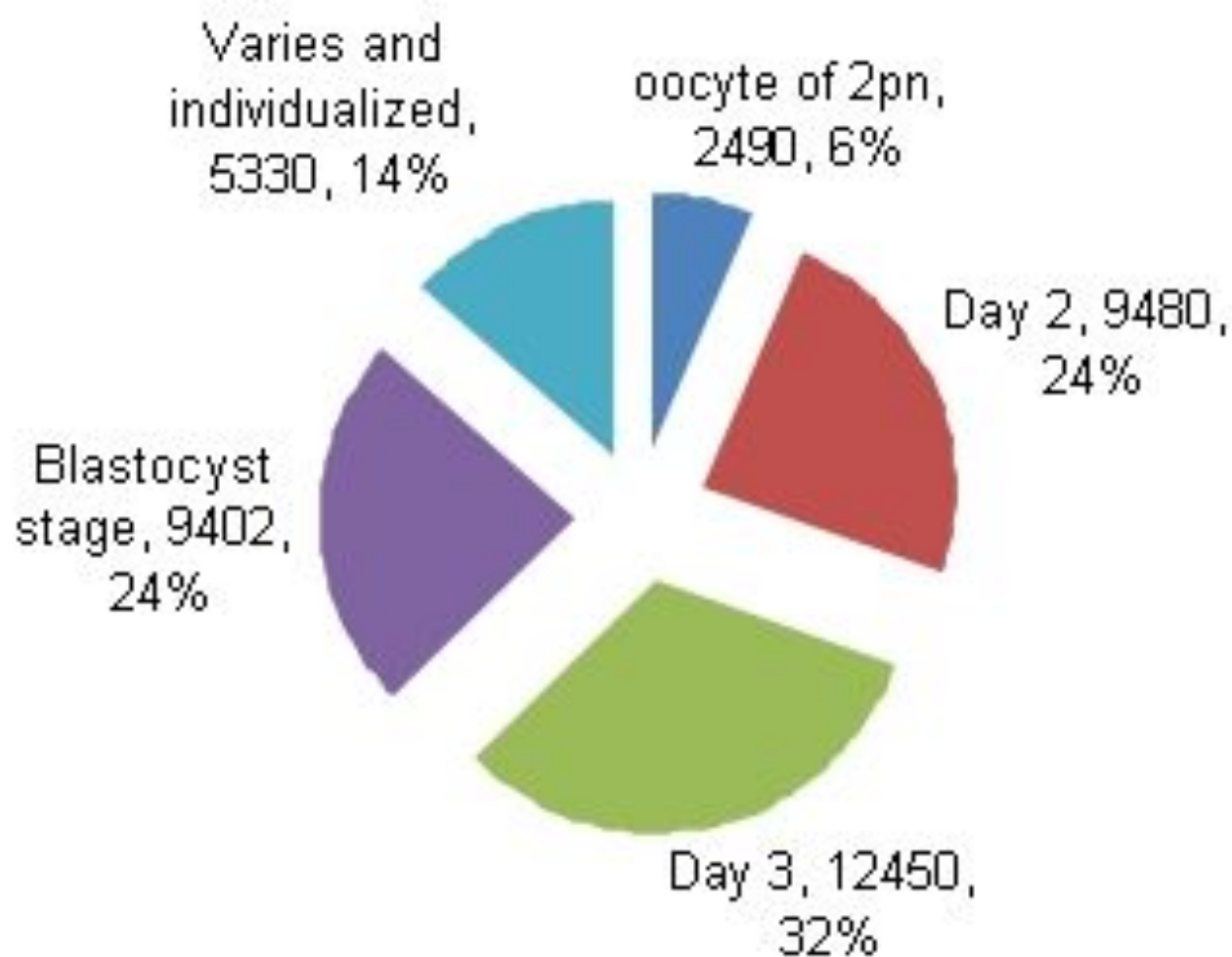
Methods: The data from two hundred twelve women undergoing two hundred seventy-four frozen-thawed embryo transfer (FET) cycles was included in this retrospective cohort study. They were detected of serum oestradiol levels and endometrium thicknesses during hormone supplement FET cycles and compared their pregnancy outcomes according to their oestradiol level on progesterone initiation day.

Results: Patients with different levels of serum oestradiol (percentile 0–25th, 25th–75th and 75th–100th) on progesterone initiation day yielded the endometrium thickness of 9.3 ± 0.12 , 8.9 ± 0.07 and 9.1 ± 0.11 mm ($P > 0.05$) and the pregnancy rate of 32.2%, 38.4% and 36.3% ($P > 0.05$) respectively.

Conclusion: The serum estradiol level did not predict pregnancy success in hormone replacement FET cycles, suggesting that oestradiol monitoring in this method of endometrial preparation is unnecessary.

«ВОЗРАСТ» ЭМБРИОНА В ДЕНЬ ЭМБРИОТРАНСФЕРА

4. What is your preferred timing for embryo freezing?



ИСХОД ЦИКЛОВ ВРТ (PR/ET, %) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ «ВОЗРАСТА» ЭМБРИОНА В ДЕНЬ ET 2006–13

Крио ET (FET)	N	PR/ET	Эктоп
D2/3 FET	1118	34,3%	1,0%
D5 FET	1486	44,7% ^{*1}	0,6%
D6 FET	127	45,7%	0,0%
D7 FET	8	37,5%	0,0%

Cryopreserved embryo transfers suggest that endometrial receptivity may contribute to reduced success rates of later developing embryos

Kevin S. Richter, Ph.D.,^a Sharon K. Shipley, M.S.,^a Ingrid McVearry, M.D.,^b
Michael J. Tucker, Ph.D.,^a and Eric A. Widra, M.D.^{a,b}

^aShady Grove Fertility Reproductive Science Center, Rockville, Maryland; and ^bGeorgetown University Department of Obstetrics and Gynecology, Washington, D.C.

Objective: To evaluate viability and implantation potential of cryopreserved blastocysts according to the day of blastocyst expansion and cryopreservation.

Design: Retrospective study.

Setting: Private ART center.

Patient(s): Three hundred and seventy-five patients undergoing embryo transfer with cryopreserved blastocysts.

Intervention(s): Blastocyst cryopreservation on day 5, 6, or 7 after oocyte retrieval according to the day of blastocyst expansion and subsequent embryo transfer.

Main Outcome Measure(s): Clinical pregnancy rate (PR) per embryo transfer.

Result(s): Clinical PRs were similar between blastocysts cryopreserved on day 5 and blastocysts cryopreserved on day 6 (32% vs. 28%). The clinical PR was lower for blastocysts cryopreserved on day 7 (15%), but this difference was not statistically significant after accounting for the number of embryos per transfer ($P=.15$).

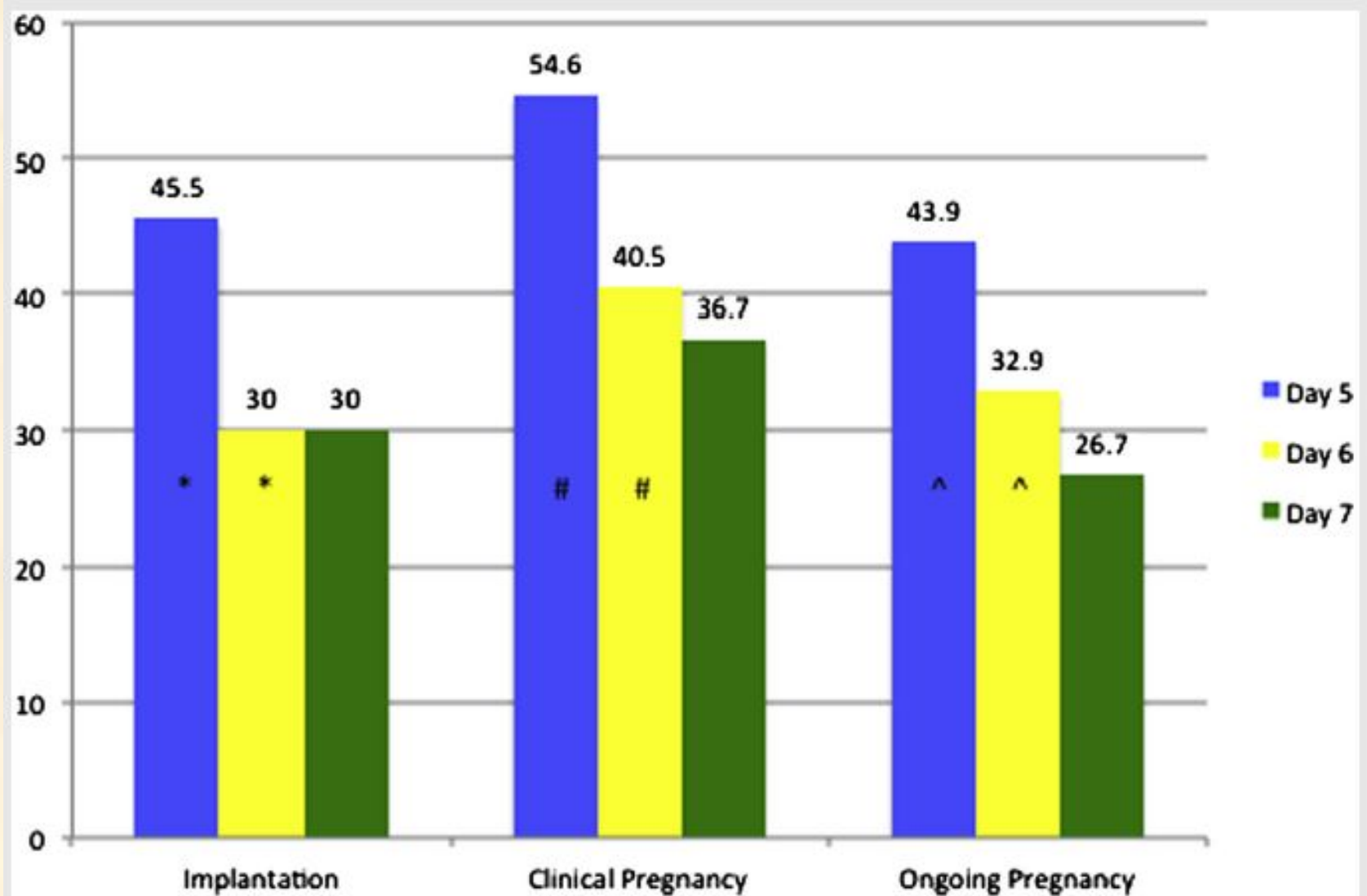
Conclusion(s): Viability and implantation potential are similar for day 5 and day 6 blastocyst cryopreservation. Viability may be reduced for blastocysts cryopreserved on day 7, but not to the extent suggested by reports of fresh transfers. These results suggest that reduced success rates associated with fresh transfers of later developing blastocysts may be the result of asynchrony with endometrial receptivity instead of poorer embryo quality. (Fertil Steril® 2006;86:862–6. ©2006 by American Society for Reproductive Medicine.)

Should embryos developing to blastocysts on day 7 be cryopreserved and transferred: an analysis of pregnancy and implantation rates

George Kovalevsky, M.D., Stacy M. Carney, B.A., Linda S. Morrison, M.B.A., Caitlin F. Boylan, B.S., Adrienne B. Neithardt, M.D., and Ronald F. Feinberg, M.D., Ph.D.

Reproductive Associates of Delaware, Newark, Delaware

Fertility and Sterility® Vol. 100, No. 4, October 2013 0015-0282/\$36.00
Copyright ©2013 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.021>



ИСХОД ЦИКЛОВ ВРТ (PR/ET, %) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ «ВОЗРАСТА» ЭМБРИОНА В ДЕНЬ ET 2006–13

Крио ET (FET)	N	PR/ET	Эктоп
D2/3 FET	1118	34,3%	1,0%
D5/7 FET	1621	44,7% ^{*1}	0,2%

ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ

Hormonal induction of endometrial receptivity

Richard J. Paulson, M.D.

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Keck School of Medicine of the University of Southern California, Los Angeles, California

Thus, for the purpose of assisted reproduction, P can realistically only be administered by the IM or vaginal route. The IM route results in the highest serum levels; in contrast, endometrial tissue levels are highest after vaginal administration (16, 17, 34). Steroids absorb readily through the vaginal mucosa, and, as noted above, there also seems to be selective uptake by the endometrium of vaginally administered steroids. There is no difference in outcome of oocyte donation or frozen embryo transfer cycles whether IM or vaginal P is utilized (3).



The benefit of human chorionic gonadotropin supplementation throughout the secretory phase of frozen-thawed embryo transfer cycles

Assaf Ben-Meir, M.D., Mushira Aboo-Dia, M.D., Ariel Revel, M.D., Einat Eizenman, Ph.D., Neri Laufer, M.D., and Alex Simon, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, The Hebrew University Medical School, Hadassah Ein-Kerem, Jerusalem, Israel

Objective: To assess whether supplementation with hCG throughout the secretory phase of hormonally modulated cycles of frozen-thawed embryos might positively affect the outcome of such cycles.

Design: Prospective, randomized controlled trial.

Setting: University teaching hospital.

Patient(s): Patients undergoing frozen-thawed embryo transfer cycles.

Intervention(s): Patients were randomly divided into two groups by the last digit of their identification number. Group A received our standard protocol for endometrial preparation, whereas group B patients were given an additional 250 μ g of recombinant hCG on day of P initiation, the day of embryo transfer, and 6 days later. Throughout the cycle, and to compare between the groups, serial ultrasound examinations and hormonal tests of E₂ and P serum levels were obtained.

Main Outcome Measure(s): Implantation and clinical pregnancy rates (PR).

Result(s): One hundred sixty-five patients were enrolled in this study, 78 in the control group and 87 in the hCG-treated group. Progesterone levels and endometrial thickness were similar throughout the cycle in both groups. The E₂ level was significantly higher in group B on the day of embryo transfer and 6 days later. The PRs did not differ between the two groups (28.2% and 32.2% for groups A and B, respectively). Similarly, the implantation rates were comparable between the groups (12.7% and 14.9%, respectively).

Conclusion(s): No advantage was found concerning PR and implantation rate by supplementing the secretory phase with hCG in patients undergoing transfer of frozen-thawed embryo in hormonally modulated cycles. (Fertil Steril® 2010;93:351–4. ©2010 by American Society for Reproductive Medicine.)

Conclusion(s): No advantage was found concerning PR and implantation rate by supplementing the secretory phase with hCG in patients undergoing transfer of frozen-thawed embryo in hormonally modulated cycles. (Fertil Steril® 2010;93:351–4. ©2010 by American Society for Reproductive Medicine.)



Luteal phase support does not improve the clinical pregnancy rate of natural cycle frozen-thawed embryo transfer: a retrospective analysis.

Vivian Chi Yan Lee, Raymond Hang Wun Li, Ernest Hung Yu Ng, William Shu Biu Yeung, Pak Chung Ho

Department of Obstetrics and Gynaecology, The University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region. Electronic address: .

European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology (Impact Factor: 1.97). 03/2013; DOI:10.1016/j.ejogrb.2013.02.005

Source: PubMed

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate pregnancy outcomes with and without use of luteal phase support (LPS) in frozen-thawed embryo transfer (FET) performed in natural cycles (NC). **STUDY DESIGN:** Retrospective analysis. Before 1st July 2009, two doses of 1500IU intramuscular human chorionic gonadotrophin were given on the day of FET and 6 days after the transfer. Such practice was stopped after 1st July 2009. The pregnancy outcomes of NC FET with and without LPS were compared. **RESULTS:** A total of 408 NC FET cycles were analysed. Demographic data, embryo quality, clinical pregnancy rates and miscarriage rates were comparable with and without LPS. By univariate logistic regression, the only significant factors predicting the clinical pregnancy rate were the women's age, the number of embryos transferred, the number of top quality embryos before and after cryopreservation, and the average number of blastomeres after thawing. Only the women's age (OR 0.944, 95%CI: 0.893-0.998, p=0.044) remained to be a significant predictor of clinical pregnancy rate by multivariate logistic regression. **CONCLUSION:** The pregnancy outcomes of NC FET were similar with or without LPS. The women's age was the significant factor affecting the clinical pregnancy rate. A randomised trial should be carried out to confirm the results.

[less]



ПЕРЕНОС ОТТАЯННЫХ ЭМБРИОНОВ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТЕЙ

Снижается риск:

- Преждевременных родов
- Рождения маловесных детей
- Кровотечения во время беременности
- Перинатальной смертности

Повышается риск:

- Рождения детей с весом более 4500 г

(Wennerholm et al., 2013; Kalra et al., 2011)



Условия для отложенного переноса эмбрионов

Продленное культивирование эмбрионов

Проведение витрификации бластоцист



Условия для персонифицированного переноса эмбрионов

Продленное культивирование эмбрионов

Проведения витрификации бластоцист

Знание времени «открытия имплантационного окна»



ВЫВОДЫ

Итак, перенос криоконсервированных-оттаянных эмбрионов является достаточным для достижения высокой эффективности программ ВРТ

Криоконсервирование эмбрионов может являться одним из факторов селекции их наиболее жизнеспособной фракции и преимущество следует отдавать витрификации на стадии бластоцисты (5-е – 7-е сутки культивирования)



ВЫВОДЫ

Отложенный перенос производится в более комфортных для женщины (отсутствие пункции) и доктора условиях

Отложенный перенос производится в более физиологичных условиях



ВЫВОДЫ

На сегодняшний день нет убедительных данных в отношении преимуществ того или иного режима подготовки эндометрия

При выборе протокола нужно исходить из их преимуществ и недостатков

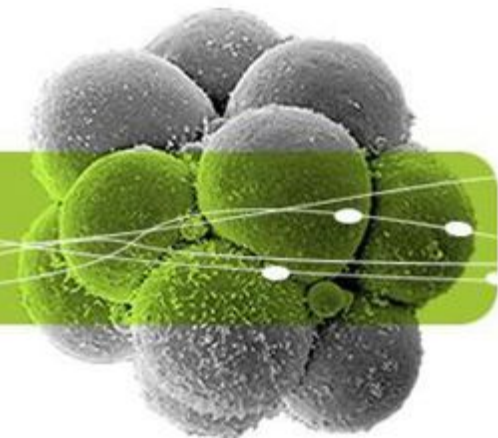
Протоколы моделирования эндометрия с использованием агонистов Гн-РГ и последующей ЗГТ являются универсальными, эффективными и удобными в применении



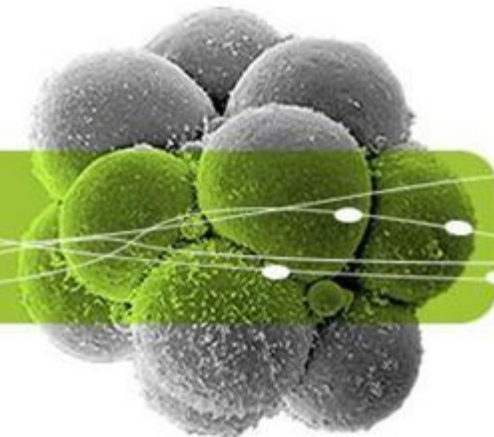
ВЫВОДЫ

При выборе протокола моделирования эндометрия с использованием агонистов Гн-РГ и последующей ЗГТ наиболее эффективными и удобными в применении являются трансдермальные эстрогены (Дивигель)





**МЫ ГОТОВЫ ИСКЛЮЧИТЬ ПЕРЕНОС
СВЕЖИХ ЭМБРИОНОВ И ЗАМЕНИТЬ
ЕГО ПЕРЕНОСОМ ОТТАЯННЫХ
ЭМБРИОНОВ?**



МЫ ГОТОВЫ.

А ВЫ?