

ПРЕПАРАТЫ НАТУРАЛЬНОГО МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОГО ГОРМОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ В РЕПРОДУКТОЛОГИИ

Исследована эффективность микронизированного прогестерона (препараты утрожестан Т ВI Laboratories Besins-Iscovesco; ProgestanT; LugesteronT Leiras Oy) для поддержания беременности в условиях отсутствия эндогенного синтеза половых стероидов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий. Прослежены 64 цикла подготовки эндометрия к переносу эмбриона и развития беременности (29 клинических и два биохимических). Микронизированный прогестерон назначали в форме вагинальных капсул по стандартному протоколу за 4-5 дней до переноса эмбрионов до 8 - 11 недель беременности. Исследование подтвердило высокую эффективность препаратов микронизированного прогестерона для вагинального введения, о чем свидетельствует частота наступления беременности (43.5%) и дальнейшее ее физиологическое течение.

Вопросы применения препаратов прогестерона для поддержки второй фазы менструального цикла и лечения угрожающего невынашивания беременности остаются предметом дискуссий. Не подвергается сомнению необходимость препаратов прогестерона для поддержки второй фазы при контролируемой овариальной гиперстимуляции (КОГ), особенно при использовании агонистов и антагонистов гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ) в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Особое значение эти препараты имеют в программах донорства эмбрионов, ооцитов, суррогатного материнства и переноса замороженных эмбрионов для моделирования естественного менструального цикла (артифициальные циклы). Сегодня методом выбора для таких программ на фоне отсутствующей либо блокированной эндогенной активности яичников является стимуляция пролиферации эндометрия экзогенными эстрогенами с последующим назначением препаратов прогестерона для секреторной трансформации эндометрия и подготовки его к имплантации, дальнейшей гормональной поддержке ранней беременности до момента достаточного эндогенного синтеза прогестерона и эстрогенов плацентой (синцитиотрофобластом).

Среди препаратов, применяемых для заместительного лечения прогестероном, выделяют натуральные и синтетические. Последние при отсутствии у них сопутствующей андрогенной активности могут быть использованы для лечения недостаточности лютеиновой фазы или угрожающего, привычного невынашивания беременности. Препараты натурального прогестерона представлены в виде масляных растворов для внутримышечных инъекций, форм для перорального приема и вагинального введения (капсулы, свечи, таблет-

ки, гели).

С момента появления в 1980 году препаратов микронизированного натурального прогестерона они заняли лидирующее положение и сегодня являются препаратами выбора в репродуктологии. Наиболее распространены вагинальные формы микронизированного прогестерона ввиду их достаточной абсорбции, доказанного первичного прохождения через матку и эндометрий, низкой концентрации в общем кровотоке, высокой эффективности, минимальных неудобствах применения по сравнению с другими группами.

Целью настоящего исследования явилась ретроспективная оценка эффективности препаратов микронизированного прогестерона для поддержки беременности, развивающейся в условиях отсутствия эндогенного синтеза половых стероидов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Применяли натуральный микронизированный прогестерон в форме вагинальных капсул 100 мг (утрожестан Т ВI Laboratories Besins-Iscovesco; ProgestanT; LugesteronT Leiras Oy).

Материал и методы

В исследование включены 83 цикла подготовки эндометрия путем ЗГЛ к переносу эмбрионов в полость матки (77 женщин). Перенос эмбрионов состоялся в 64 циклах, в остальных циклах произошла гибель эмбрионов в процессе замораживания-оттаивания. Перенос эмбрионов осуществляли в программах: донорства ооцитов - 28 циклов, донорства эмбрионов - 4 цикла, суррогатного материнства (заместительного вынашивания беременности) - 11 циклов, после криоконсервации эмбрионов в предыдущей (неудачной) попытке ЭКО и ЭКО/ИКСИ - 21 цикл. Предыдущую попытку ЭКО считали неудачной при отсутствии наступления беременности, в случаях эктопической беременности, не-

развивающейся беременности раннего срока и других причин, не приведших к рождению здорового ребенка.

Все эмбрионы были получены в результате оплодотворения стандартным методом ЭКО или ЭКО/ИКСИ с КОГ по длинному протоколу применения агонистов ГнРГ. В двух циклах программы донорства яйцеклеток, четырех - донорства эмбрионов и 21 - после неудачной попытки ЭКО производили перенос замороженных-оттаянных эмбрионов. Криоконсервацию осуществляли при помощи системы «freeze control «0» с пропандиолом с последующим механическим вспомогательным хэтчингом перед переносом в полость матки.

Всем женщинам, готовившимся к посадке эмбрионов, с середины лютеиновой фазы предыдущего цикла проводили десенситизацию гипопфиза - снижение собственной гонадотропной функции для исключения созревания фолликулов и овуляторного пика ЛГ в искусственном цикле. С этой целью применяли препараты агонистов ГнРГ (SynarelT Syntex Ltd; DecareptylT Ferring; БусерелинТ ЗАО «Фармсинтез»).

Для стимуляции пролиферации эндометрия использовали препарат микронизированного натурального 17- β -эстрадиола (ЭстрафемТ Novo Nordisk) или трансдермальный пластырь (КлимараТ Shering) в нарастающей дозировке до назначения прогестерона, а затем в постоянной дозе до адекватного синтеза стероидов синцитиотрофобластом (при наступлении беременности).

Для трансформации и подготовки эндометрия к имплантации, ЗГЛ второй фазы менструального цикла и ранней беременности применяли препараты микронизированного натурального прогестерона в форме вагинальных капсул 100 мг (УтрожестанТ ВЛ Laboratories Besins-Iscovesco; ProgestanТ; ЛугестеронТ Leiras Oy). В первые два дня препарат назначали в дозировке 300 мг/сутки, в последующем - в постоянной дозе 600 мг/сутки.

Перенос эмбрионов осуществляли на четвертый или пятый день после назначения прогестерона. Как правило, в полость матки переносили два эмбриона. Качество

эмбрионов оценивали по кумулятивной шкале MCES [17].

На семнадцатый день после назначения прогестерона по содержанию β -ХГ в крови определяли наступление «биохимической беременности» для отмены или продолжения ЗГЛ. Диагностику клинической беременности осуществляли путем трансвагинальной ультразвуковой визуализации плодного яйца на 5^й неделе беременности.

В случае наступления беременности на фоне отсутствия эндогенного синтеза эстрогенов и прогестерона продолжали ЗГЛ препаратами эстрадиола и прогестерона до адекватного синтеза этих стероидов синцитиотрофобластом. При прогрессировании беременности рандомизированно отменяли препараты на 8-9^й неделе (11 циклов) и 10-11^й неделе (12 циклов). В 8 циклах с прогрессирующей беременностью проводили мониторинг уровня эстрадиола, прогестерона и хорионического гонадотропина в крови. ИФА выполняли на анализаторе фирмы Johnson & Johnson (США) и Hoffmann-La-Roche (Швейцария) с использованием тест-систем Amerlight (Англия) или Hoffmann-La-Roche (Швейцария). Статистический анализ проводили с использованием программного пакета SPSS v.8.0.

Результаты и обсуждение

Впервые об успешной беременности при отсутствии функции яичников было сообщено в 1984 г. Lutjen et al. [21]. Начиная с работы Navot et al. [23], представившей возможность стимуляции адекватного созревания эндометрия методом ЗГЛ, перенос эмбрионов в искусственном цикле стал золотым стандартом для программ донорства эмбрионов, ооцитов, суррогатного материнства и переноса криоконсервированных эмбрионов [34]. Технически перенос эмбрионов в таких программах может быть осуществлен и в натуральном цикле при сохраненной овуляторной функции, что не характерно для донорских программ.

При наличии активности яичников возникает проблема синхронизации циклов донора и реципиента или суррогатной матери. При использовании оральных контрацептивов этот процесс может занять 2-3 месяца. Кроме того, воз-

растает риск непопадания в имплантационное окно, что также возможно при переносе криоконсервированных эмбрионов в натуральном цикле. Синхронизация в искусственном цикле при помощи агонистов ГнРГ и препаратов эстрадиола в первую фазу цикла имеет явные преимущества при планировании переноса эмбрионов и может быть точно спрогнозирована по времени [12]. Синхронизация при помощи криоконсервации эмбрионов ограничена возможностью их частичной гибели в ходе процедуры. Традиционным считается использование агонистов ГнРГ как основы адекватного гормонального моделирования эндометрия [11], хотя сегодня это не однозначно [35].

При КОГ отмечается десинхронизация эндометрия в сторону его более раннего созревания (2-3 дня) вследствие нефизиологических уровней половых стероидов [25]. По нашим данным, частота наступления клинической беременности в искусственных циклах значительно превосходит таковую в циклах с КОГ: 45,3% против 32,3% при качестве эмбрионов соответственно 22,8 против 23,6 баллов по MCES [18], что подтверждает отрицательное влияние на имплантацию КОГ с неизбежным изменением характера и уровня стероидов в таких циклах [13].

В результате подготовки эндометрия при ЗГЛ препаратами эстрадиола и микронизированного натурального прогестерона в 64 циклах с переносом эмбрионов наступило 29 клинических и 2 биохимические беременности (частота клинической беременности на один перенос - 45,3%). Данные по отдельным программам представлены в табл. 1.

Многие специалисты [1,24] признают, что возраст реципиентки не влияет на имплантационную способность эндометрия, даже в менопаузе. Факт ухудшения исходов ВРТ с возрастом обусловлен главным образом снижением качества яйцеклеток (учащение хромосомных нарушений) [13]. В группе донорских программ в нашем исследовании качество яйцеклеток и/или эмбрионов было высоким и не различалось во всех возрастных группах. Исключив фактор качества эмбрионов, мы не получили

различий по возрасту реципиенток, что подтверждает отсутствие его самостоятельного значения для имплантации.

Толщина эндометрия как самостоятельный фактор при действии стандартных общих доз эстрадиола в нашем исследовании не сказывалась на исходах переноса эмбрионов. При сравнении частоты наступления беременности, имплантационной частоты, частоты ранних потерь беременности не выявлено различий в группах сравнения по толщине эндометрия. Это совпадает с современными данными для циклов с КОГ, подтверждающими отсутствие влияния толщины эндометрия на исходы ВРТ, если она превышает пороговые значения [27]. В работах, подтверждающих прогностическое значение этого фактора [26], возможно оценивать рост эндометрия как маркер хорошего овариального ответа на КОГ и, соответственно, получения большего количества качественных яйцеклеток и эмбрионов. Таким образом, толщина эндометрия является скорее перmissive фактором, что, впрочем, относится и к уровню половых стероидов - эстрадиола и прогестерона. Они вместе предрасполагают к наступлению беременности, если превышают определенные пороговые значения; но их абсо-

лютная величина самостоятельно не влияет на окончательный результат.

Полученные нами данные подтверждают, что главным прогностическим фактором ВРТ является качество перенесенных эмбрионов. В нашем исследовании качество эмбрионов оценивали по шкале MCES, которая предусматривает морфологическую характеристику эмбриона в баллах с учетом интенсивности деления и фрагментации [17]. При сравнении качества эмбрионов в группах < 16 и > 20 баллов достоверные различия получены для частоты наступления беременности и имплантационной частоты ($p < 0.05$), а также частоты ранних потерь беременности ($p < 0.01$). Другим подтверждением значения качества эмбрионов являются низкие показатели эффективности искусственных циклов в группе «криоконсервации после неэффективного ЭКО» вследствие худшего качества эмбрионов, оставшихся невысеменными в предыдущей (неэффективной) попытке. Доказательством отсутствия влияния криоконсервации может служить высокая частота наступления беременности в группе донорских программ с криоконсервацией. Кроме того, закономерна более низкая частота ранних потерь беремен-

ности в группе донорских программ, где качество эмбрионов максимальное. Эти данные согласуются с ранее опубликованными [36].

Изменения уровня прогестерона и хорионического гонадотропина в сыворотке крови у пациенток на фоне ЗГЛ микронизированным прогестероном фактически соответствовали таковым при физиологической беременности, достигая к 7-й и 8-й неделям соответственно 111.2-115.8 нмоль/л и более 5000 Ед/л (рис.1).

Наш опыт работы в программах с моделированием цикла и гормональной поддержкой ранней беременности подтверждает высокую эффективность препаратов натурального микронизированного прогестерона для вагинального введения. Доказательством служит высокий процент наступления беременности и их прогрессирование с последующим рождением здоровых детей. Эффект этих препаратов прежде всего обусловлен первичным поступлением в эндометрий и матку, что подтверждено во многих исследованиях [6,7,9,22]. Показано, что максимальная концентрация препарата создается в органе-мишени, а не в системной циркуляции [14]. Это предохраняет значительную часть препарата от элиминации, которая составляет 95% для первич-

Эффективность заместительного гормонального лечения в различных программах вспомогательных репродуктивных технологий

Таблица 1

Программа	Количество циклов	Средний возраст реципиентки, лет	Средняя толщина эндометрия перед назначением прогестерона, мм	Качество эмбрионов (MCES), баллы	Среднее количество эмбрионов на один перенос	Частота наступления клинической беременности на один перенос, %	Имплантационная частота, %	Частота неразвивающихся беременностей раннего срока, %
Донорство эмбрионов и ооцитов	32	41,1**	9,03	28,5**	2,06	56,3*	33,3*	16,7*
- в том числе после криоконсервации	6	39,3	9,25	30,2	2,3	83,0	57,0	0
Криоконсервация после неэффективного ЭКО	21	31,6**	9,81	19,9**	1,95	28,6*	14,6*	33,3*
Суррогатное материнство	11	28,8**	8,33	22,4	1,82	63,6*	40,0*	42,9

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

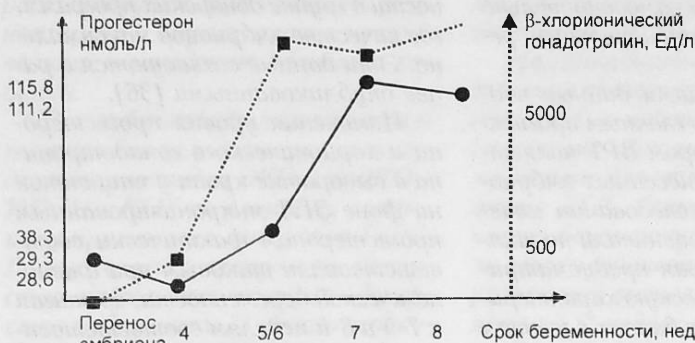


Рис. 1. Динамика уровня прогестерона и хорионического гонадотропина в ранние сроки беременности.

ного прохождения через печень при пероральном приеме) [33]. Препараты для внутримышечного введения также не лишены недостатка элиминации, поскольку прежде всего попадают в системную циркуляцию. Кроме того, при вагинальном введении ниже концентрация в сыворотке метаболитов прогестерона (прегнандиола глюкуроида, прегненалона), обладающих седативным и транквилизирующим действием [2].

При сравнении вагинального и внутримышечного путей введения в циклах с ЗГЛ не было выявлено достоверных различий в их эффективности [15, 32]. Клиническое превосходство вагинальных форм над пероральным микронизированным прогестероном подтверждено исследованиями [5, 8]. При гистологической оценке эндометрия на фоне использования вагинальных форм в 100% случаев он соответствовал фазе цикла, хотя концентрация прогестерона в крови могла быть меньше 6 нг/мл. При назначении форм для внутримышечного введения такое соответствие получено в 95,5% случаев [37]. При сравнении в рандомизированном исследовании вагинальных форм прогестерона с инъекционными имплантационная частота была выше, а частота ранних потерь беременности ниже (9,8 против 29,4%). При сравнении морфологии эндометрия с использованием критериев Noyes фазе цикла соответствовали 80% препаратов после вагинального введения, 43% - после внутримышечного и 0% - после перорального [5]. Не выявлено корреляции между концентрацией прогестерона в сыворотке крови и состоянием эндометрия [16]. Кроме того, Gibbons et al. выявили отсутствие различий в уровне прогестерона крови в циклах с наступлени-

ем беременности и без ее развития [16].

При сравнении эффективности различных форм препаратов микронизированного прогестерона для вагинального введения существенных различий не получено: 90 мг

8% геля CrinoneT соответствует 600 мг прогестерона в виде вагинальных капсул утрожестанаТ [16].

Оценивая динамику нарастания прогестерона при беременности, наступившей в артифициальных циклах, можно предположить преобладание синтеза прогестерона синцитиотрофобластом с 6 недель беременности. С 8 недель беременности уровень прогестерона практически полностью поддерживается за счет эндогенного синтеза. В нашем исследовании не отмечено влияния длительности назначения прогестерона (соответственно до 8-9-й и 10-11-й недель беременности) в рандомизированных группах) на дальнейшее течение беременности и риск ее прерывания. Таким образом, в артифициальном цикле терапия прогестероном может быть отменена с 9-й недели беременности без риска ее прерывания. Пролонгированный прием препаратов прогестерона может оказывать тератогенное влияние на развивающийся плод, а прием микронизированных форм во II-III триместре повышает риск внутрипеченочного холестаза [4].

Выводы

Препарат натурального микронизированного прогестерона в форме вагинальных капсул обеспечивает адекватную подготовку эндометрия для успешной имплантации эмбриона и гормональную поддержку беременности раннего срока при отсутствии его эндогенного синтеза. Отмена препарата прогестерона без угрозы самопроизвольного прерывания беременности в артифициальных циклах возможна при сроке 9 недель. С 8-9-й недели гормональная поддержка прогрессирующей беременности полностью обеспечивается стероидогенезом синцитиотрофобласта.

Преобладание «плацентарного» синтеза прогестерона начинается с 6 недель беременности.

Успех имплантации и физиологическое развитие беременности обусловлены прежде всего качеством эмбрионов. Толщина эндометрия по данным трансвагинального УЗИ не является фактором прогноза успеха ВРТ и, возможно, сказывается на конечных результатах только при значениях ниже «пороговых». Возраст реципиентки как самостоятельный фактор также не определяет исходы ВРТ.

При одинаковом качестве эмбрионов процент наступления беременности выше в артифициальных циклах с ЗГЛ по сравнению с переносом «свежих» эмбрионов в циклах КОГ с агонистами ГнРГ, что подтверждает отрицательное (десинхронизирующее) влияние КОГ с агонистами ГнРГ на формирование имплантационного окна эндометрия.

Натуральный микронизированный прогестерон для вагинального введения может быть рекомендован при моделировании менструального цикла с целью преимплантационной подготовки эндометрия и поддержки развития ранней беременности на фоне отсутствия эндогенного синтеза прогестероном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdalla H.I., Wren M.E., Thomas A. et al. Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates; a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. Hum, Reprod, 1997; 12(4): 827-829.
2. Arafat E.S., Hargrove J.T., Maxson W.S. et al. Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized P4 may be mediated through its metabolites. Am. J. Obstet. Gynecol., 1988; 159: 1203-1209.
3. Beckers N.G.M., Laven J.S.E., Eijkemans M.J.C. et al. Follicular and luteal phase characteristics following early cessation of gonadotrophin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation for invitro fertilization. Hum. Reprod. 2000; 15(1): 43-49.
4. Beifla J.L., Dumont M., Levardion M. et al. Effects de la progesterone naturelle micronisee sur le foie au cours du troisieme trimestre de la grossesse. Contracept. Fertil. Sex. 1997; 25: 165-169.

5. Bourgain C., Devroey P., Van Waesberghe L. et al. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum. Reprod.* 1990; 5: 537-543.
6. Buletti C., Jasonni V.M., Ciotti P.M. et al. Extraction of oestrogens by human perfused uterus. Effects of membrane permeability and binding by serum proteins on differential influx into endometrium and myometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159:509.
7. Buletti C., de Ziegler D., Flagmini C., et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum. Reprod.* 1997; 12: 1073-1079.
8. Chillik C., Agolti G., Borghi M., et al. Randomized study on the use of vaginal is intramuscular progesterone in ICSI. *Contracept. Fertil. Sex.* 1995; 23: S61
9. Cicinelli E., de Ziegler D. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional «portal system» flowing from the vagina to the uterus. *Hum. Reprod. Update.* 1999; 5: 365-372.
10. Cicinelli E., de Ziegler D., Buletti C. et al. Direct vagina to uterus transport of progesterone. *Obstet Gynecol.* 1999; 6: 357-361
11. Devroey P., Pados G. Preparation of endometrium for egg donation. *Hum. Reprod. Update.* 1998; 4(6): 856-861.
12. De Ziegler D., Buletti C., de Moustier B. Endometrial Preparation. In: *Principles of oocyte and embryo donation.* New York, 1998. Pp.65-76.
13. Edwards R.G. Implantation, interception and contraception. *Hum. Reprod.* 1994;9: 985-995.
14. Fanchin R., de Ziegler D., Bergeron C. et al. Transvaginal administration of progesterone. *Obstet. Gynecol.* 1997; 90(3): 396-401.
15. Friedler S., Raziell A., Schachter M. et al. Characteristics of conceptional and nonconceptional cycles after IVF using micronised progesterone for luteal support: a comparative study of vaginal or oral administration. *Human. Reprod.* 1998; 13: 161
16. Gibbons W.E., Toner J.P., Hamacher P. et al. Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte programme. *Fertil. Steril.* 1998; 69(1): 96-101.
17. Hu Y., Maxson W.S., Hoffman D.I., Ory S.J., Eager S., Dupre J., Lu C. Maximizing pregnancy rates and limiting higher-order multiple conceptions by determining the optimal number of embryos to transfer based on quality. *Fertil. Steril.* 1998; 69: 650-657.
18. Kornilov N.V., Shlykova S.A., Loginova J.A. et al. Effects of exogenous 17 β -oestradiol on IVF outcome. Abstracts of the 15th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Tours, France, 26-30 June 1999, p.28.
19. Levy T., Gurevitch S., Bar-Hava I. et al. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet. *Hum. Reprod.* 1999; 14(3): 606-610.
20. Lightman A., Kol S., Itskovitch-Eldor J. A prospective randomized study comparing intramuscular with intravaginal natural progesterone in programmed thaw cycles. *Hum. Reprod.* 1999; 14(10): 2596-2599.
21. Lutjen P., Trounson A., Leeton J. et al. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*, 1984; 307:174-175.
22. Miles R.A., Paulson P.J., Lobo R.A. et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil. Steril.* 1994; 62(3): 485-490.
23. Navot D., Anderson T.L., Droech K., et al. Hormonal manipulation of endometrial maturation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68:801-807.
24. Navot D., Drews M.R., Bergh P.A. et al. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil. Steril.* 1994; 61:97-101.
25. Nikas G., Develioglu O.H. Toner J.P., et al. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum. Reprod.* 1999; 14(3): 787-792.
26. Noyes N., Lui H.C., Sultan K., et al. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo transplantation in an vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1995; 10: 919-922.
27. Oliveira J.B.A., Baruffi R.L.R., Mauri A.L. et al. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an invitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. *Hum. Reprod.* 1997; 12(11): 2515-2518.
28. Potter D.A., Witz C.A., Burns W.A. et al. Endometrial biopsy during hormone replacement cycle in donor oocyte recipients before in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.* 1998; 70(2): 219-221.
29. Pouly J.L., Bassil S., Frydman R., et al. Luteal support after invitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. *Hum. Reprod.* 1996; 11: 2085-2089.
30. Prapas Y., Prapas N., Jones E.E. et al. The window for embryo transfer in oocyte donation cycles depends on the duration of progesterone therapy. *Hum. Reprod.* 1998; 13(3): 720-723.
31. Sathanandan M., Macnamee M.C., Rainsbury P. et al. Replacement of frozen-thawed embryos in artificial and natural cycles: a prospective semi-randomized study. *Hum. Reprod.* 1991; 6: 685-687.
32. Schoolcraft W. B., Hesla J. S., Gee M. et al. In a highly successful IVF program, progesterone administered from single daily IM injection or vaginal progesterone gel applications is equally effective at providing luteal support. Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine; Sept. 25-30, 1999; Toronto, Canada. Abstract.
33. Simon A., Robinson D.E., Andrews C.M. The absorption of oral micronised progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. *Fertil. Steril.* 1993; 60; 26-33.
34. Simon A., Hurwitz A., Pharhat M. et al. A flexible protocol for artificial preparation on the endometrium without prior gonadotrophin-releasing hormone against suppression in women with functioning ovaries undergoing frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertil. Steril.* 1999; 71(4): 609-613.
35. Simon A., Hurwitz A., Zentner B., et al. Transfer of frozen-thawed embryos in artificially prepared cycles with and without prior gonadotrophin-releasing hormone agonist suppression - a prospective randomized study. *Hum. Reprod.* 1998; 13:2712-2717.
36. Simon C., Landeras J., Zuzuarregui J.L. et al. Early pregnancy losses in in vitro fertilization and oocyte donation. *Fertil. Steril.* 1999; 72(6): 1161-5.
37. Toner J.P. Once-a-day dosing with vaginal P4 gel in donor egg cycles. Presented at the 54th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine; October 4-9, 1998. San-Francisco, California.
38. Toner J.P., Gibbons W.E. Crinone 8% used once a day for replacement in donor egg recipients: a status report. *Fertil. Steril.* 1998; 70 (suppl.): S336. Abstract P.666.