

Проблема тонкого эндометрия. Нові можливості інгібіторів ФДЕ-5

О.М. Гопчук, В.П. Саманів

ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини», м. Івано-Франківськ

Стаття присвячена огляду літератури, яка висвітлює питання тонкого эндометрія та його корекції на сучасному етапі. Проблема тонкого эндометрія має суттєве значення у випадках неуспішних імплантацій ембріонів. У літературі відсутній загальноприйнятий підхід до визначення поняття «тонкий ендометрій» та шляхів його корекції.

Вважається, що інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ-5) відіграють певну роль у збільшенні товщини ендометрія та покращенні результатів настання вагітності. Їхня дія полягає у різних механізмах, зокрема таких, як індукція судинорозширювального ефекту через вплив на передачу сигналів на гладенькі м'язи судин, через регуляцію проліферації клітин та індукцію ангиогенезу шляхом збільшення експресії фактора супресії пухлин (p53) та судинного ендотеліального фактора росту А, пригнічуючи запалення шляхом зниження регуляції прозапальних цитокінів.

Хоча інгібітори ФДЕ-5 збільшують товщину ендометрія за допомогою різних механізмів, особливо у жінок з тонким ендометрієм, це не обов'язково означає, що вони справляють позитивний ефект у всіх ситуаціях. Між тим на успішний результат може вплинути час вживання препарату, тип лікування безпліддя, основні захворювання, такі, як тазові розлади та запалення. Тож залишаються неоднозначні питання, які потребують подальших досліджень у цій галузі.

Пероральні інгібітори ФДЕ-5 використовують також як терапію першої лінії для лікування еректильної дисфункції (ЕД), вони мають підтверджену ефективність, переносимість, їхня дія зумовлює задоволеність пари. Аванafil є єдиним селективним інгібітором ізоферменту ФДЕ-5 із низькою частотою побічних ефектів порівняно з іншими препаратами цієї групи. Висока переносимість цих препаратів зробила їх привабливим інструментом для дослідження подальших фізіологічних функцій за межами ЕД із перевагами для багатьох несексуальних наслідків.

Ключові слова: інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, аванafil, ендометрій, безпліддя.

Problems of the thin endometrium. New possibilities of FDE-5 inhibitors

O.M. Gopchuk, P.V. Samaniv

The article is devoted to a review of the literature about the thin endometrium and its correction today. The problem of thin endometrium is very significant in cases of unsuccessful embryo implantation. There is no generally accepted approach to the definition of "thin endometrium" and ways of its correction in the literature.

Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors are considered to play a role in increasing endometrial thickness and improving pregnancy outcomes. Their action consists of various mechanisms, in particular, such as the induction of vasodilating effect through the effect on signaling to vascular smooth muscle, through the regulation of cell proliferation and induction of angiogenesis by increasing the expression of tumor suppressor factor (p53) and vascular endothelial growth factor A, the inhibition of inflammation by reducing the regulation of proinflammatory cytokines.

Although PDE5 inhibitors increase the endometrial thickness through the various mechanisms, especially in women with thin endometrium, it does not necessarily mean that they have a positive effect in all clinical situations. Meanwhile, the successful outcome may be affected by the time of use of the drug, the type of infertility treatment, the main diseases such as pelvic disorders and inflammation. Therefore, there are ambiguous issues that need further research in this problem.

Oral PDE5 inhibitors are also used as first-line therapy for the treatment of erectile dysfunction (ED), they have proven effectiveness, tolerability, action and couple satisfaction. Avanafil is the only selective inhibitor of the PDE5 isoenzyme with a low frequency of side effects compared to other drugs in this group. The high tolerability of these drugs has made them an attractive tool for the study of further physiological functions outside the ED with benefits for many non-sexual consequences.

Keywords: phosphodiesterase type 5 inhibitors, avanafil, endometrium, infertility.

Проблема тонкого эндометрия. Новые возможности ингибиторов ФДЭ-5

Е.Н. Гопчук, В.П. Саманив

Статья посвящена обзору литературы, которая освещает вопросы тонкого эндометрия и его коррекции на современном этапе. Проблема тонкого эндометрия имеет важное значение в случаях неуспешных имплантаций эмбрионов. В литературе отсутствует общепринятый подход к определению понятия «тонкий эндометрий» и путям его коррекции.

Считается, что ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) играют определенную роль в увеличении толщины эндометрия и улучшении результатов наступления беременности. Их действие заключается в различных механизмах, в частности, таких, как индукция сосудорасширяющего эффекта через влияние на передачу сигналов на гладкие мышцы сосудов, через регуляцию пролиферации клеток и индукцию ангиогенеза путем увеличения экспрессии фактора супрессии опухолей (p53) и сосудистого эндотелиального фактора роста А, угнетая воспаление путем снижения регуляции провоспалительных цитокинов.

Хотя ингибиторы ФДЭ-5 увеличивают толщину эндометрия с помощью различных механизмов, особенно у женщин с тонким эндометрием, это не обязательно означает, что они оказывают положительный эффект во всех ситуациях. Между тем на успешный результат может повлиять время приема препарата, тип лечения бесплодия, основные заболевания, такие, как тазовые расстройства и воспаления. Поэтому остаются неоднозначные вопросы, требующие дальнейших исследований в данной области.

Пероральные ингибиторы ФДЭ-5 используют также как терапию первой линии для лечения эректильной дисфункции (ЭД), они обладают подтвержденной эффективностью, переносимостью, их действие обуславливает удовлетворенность пары. Аванафил является единственным селективным ингибитором изофермента ФДЕ-5 с низкой частотой побочных эффектов по сравнению с другими препаратами этой группы. Высокая переносимость этих препаратов сделала их привлекательным инструментом для исследования дальнейших физиологических функций вне ЭД с преимуществами для многих несексуальных последствий.

Ключевые слова: ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, аванафил, эндометрий, бесплодие.

Тенденція до підвищення частоти ризиків розвитку еректильної дисфункції (ЕД) у молодому віці диктує високий попит на якісні продукти фармацевтичного ринку. Методи лікування ЕД варіюються від пероральної фармакотерапії різних за ефективністю та хімічною формулою речовин до інтракавернозних ін'єкцій, внутрішньоуретральних гелів, вакуумних еректильних пристроїв, а також хірургічного варіанта встановлення протеза статевого члена. Глобальна модифікація терапії ЕД, що відбулася протягом останніх 25 років, пов'язана із застосуванням інгібітора фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5), який став здійсненою мрією чоловіків та революційною технологією, що дозволила отримати ерекцію навіть у вкрай безнадійних випадках. Накопичені за ці роки знання свідчать про високу ефективність інгібіторів ФДЕ-5, їхню комплаєнтність, легку доступність та відносну безпеку [1]. Ураховуючи накопичений світовий досвід терапії інгібіторами ФДЕ-5, у науковій літературі описано низку небажаних ефектів, що виникають після його вживання.

Подальше вдосконалення фармацевтичних технологій виробництва дозволило виділити більш селективні молекули, ніж представники I покоління інгібіторів ФДЕ-5. Аванафил – один із нових продуктів II покоління інгібіторів ФДЕ-5, що використовується в країнах Європи та Америки, у нашій країні лише впроваджується. Аванафил є єдиним селективним інгібітором ізоферменту ФДЕ-5 з більш низькою частотою побічних ефектів порівняно з іншими препаратами цієї групи, з розвитком ефективності протягом приблизно 15 хв після вживання внутрішньо [6].

Управлінням з контролю за продуктами і ліками (FDA) було схвалено чотири пероральних інгібітори ФДЕ-5, а саме – силденафил, варденафил, тадалафил та аванафил. Висока переносимість інгібіторів ФДЕ-5 зробила їх привабливим інструментом для дослідження подальших фізіологічних функцій за межами ЕД із побічними перевагами для багатьох несексуальних наслідків [28–32].

Цей огляд має на меті висвітлити потенційні несексуальні наслідки використання інгібіторів ФДЕ-5 у жінок.

Безпліддя є достатньо поширеною проблемою репродуктивного здоров'я, яка кидає виклик парам у всьому світі. Безпліддя має багато наслідків, таких, як тривожність, депресія, сексуальна дисфункція, емоційно-психологічні проблеми, які також здійснюють руйнівний вплив на якість життя [2, 34]. На додаток до соціальних проблем, безпліддя накладає на

подружжя в країнах, що розвиваються, ще й високі витрати [41]. До безпліддя, особливо у жінок, може призвести кілька факторів. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) і захворювання органів малого таза є основними причинами жіночого безпліддя.

Для успішної імплантації при використанні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) важливу роль відіграє товщина ендометрія [9]. Так, у випадку товщини ендометрія менше 6 мм ймовірність настання вагітності менша. Слід зазначити, що товщину слизової оболонки матки необхідно враховувати у різних фазах циклу [21, 23].

Кілька методів лікування, таких, як гормональна терапія, гонадотропін-рилізінг-гормон (GnRH), низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, вітаміну Е, плазма, багата тромбоцитами, нітрогліцерин, L-аргінін та інгібітори ФДЕ-5, застосовуються для посилення кровотоку до базального шару ендометрія та індукування проліферації його тканини, що у кінцевому підсумку приводить до збільшення товщини ендометрія [14].

За даними літератури, низка клінічних та обсерваційних досліджень свідчать про те, що інгібітори ФДЕ-5 можуть впливати на слизову оболонку ендометрія за допомогою різних механізмів.

Судинорозширювальний механізм дії інгібіторів ФДЕ-5 на тканину. Тонкий ендометрій (менше 6 мм) призводить до зниження частоти настання вагітності, рівня імплантації та погіршення рецептивності ендометрія. Вазодилататори, такі, як інгібітори ФДЕ-5, покращують сприйнятливості ендометрія, сприяють розслабленню матки та збільшують товщину ендометрія, чим можуть збільшити шанси на успішну вагітність при використанні ДРТ [22].

Інгібітори ФДЕ-5 демонструють свою дію, блокуючи розпад циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та інгібуючи ФДЕ-5. Ці препарати справляють інгібуючий ефект на ФДЕ-5, що приводить до зупинки розпаду цГМФ і посилює індукований оксидом азоту (NO) цГМФ, регулюючи тонус гладком'язових тканин. Отже, ці препарати блокують ФДЕ-5, наявну у клітинах гладеньких м'язів судин, які є основними клітинами у середньому шарі артерій [22, 25].

Регуляція проліферації клітин та індукція ангіогенезу. Успішна імплантація потребує складної взаємодії між бластоцистою та ендометрієм, що регулюється багатьма факторами, включаючи гормони, молекули адгезії, простагландини, розчинні фактори росту та позаклітинний матрикс (ПКМ). Успіх ембріональної імплантації та рецептивності ендометрія залежить від здатності бластоцисти проникати у слизову оболонку

ендометрія та створювати кровотік, що потребує експресії певних факторів [27]. Інгібітори ФДЕ-5 сприяють ангіогенезу, підвищуючи експресію судинного ендотеліального фактора росту А (СЕФР-А) та фактора супресії пухлини (р53) [13, 20].

Пригнічувальна регуляція запальних цитокінів.

Згідно з даними літератури, більшість досліджень демонструють, що жінки з ідіопатичним звичним невиношуванням вагітності (ЗНВ) мають значно нижчі рівні прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-2, ІЛ-12р40, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-6, ІЛ-17, ІЛ-21, TGF- β , TNF- α та IFN- γ , порівняно з фертильними жінками. Це може бути результатом виснаження імунної системи. Уведення ІЛ-10 підшкірно частково пояснює зниження цитотоксичності НК-клітин у пацієнтів із ЗНВ. Через імуномодульовальну дію ФДЕ-5 його можна використовувати у протизапальній терапії, що може допомогти при позитивних наслідках вагітності у жінок з репродуктивною недостатністю [17].

Наш огляд літератури було проведено для визначення впливу інгібіторів ФДЕ-5 на безплідних жінок із тонким ендометрієм та їхньої дії на настання вагітності. У більшості досліджень повідомлялося про позитивний вплив ФДЕ-5 на збільшення товщини ендометрія у жінок, у яких застосовано програми ДРТ, але в той самий час ці результати були більш суперечливими з погляду результатів вагітності [4, 5, 8, 36, 38].

Оскільки інгібітори ФДЕ-5 належать до вазоактивних засобів для лікування тонкого ендометрія, їх можна призначати окремо або у комплексі з іншими препаратами цієї групи (гормоном росту, ацетилсаліциловою кислотою, нітрогліцерином), ураховуючи індивідуальні потреби пацієнтки. Інгібітори ФДЕ-5 протипоказані людям, які страждають на головний біль, гіпотензію і припливи крові [24].

Одним із недоліків аналізованих літературних даних є відсутність урахування побічних ефектів інгібіторів ФДЕ-5 у деяких дослідженнях, а також відсутність оцінки їхніх результатів на різних етапах використання ДРТ. У переважній більшості досліджень оцінювали товщину ендометрія у тригерний день, або напередодні (початок використання ХГЛ) у випадку перенесення свіжих ембріонів, або наприкінці естрогенової фази у випадку перенесення заморожених ембріонів. Декілька згадок є про лютеїнову фазу або власне під час ембріотрансферу. Проте, всупереч спостереженням за фолікулами/естрогенами, у дослідженнях лютеїнової фази не спостерігалось значущого зв'язку між товщиною ендометрія та результатами вагітності [42].

У деяких повідомленнях передбачається, що зменшення товщини ендометрія (не менше 7 мм наприкінці фази естрогену) значно впливає на частоту настання вагітності, а різниця між збільшенням товщини ендометрія та початком вживання прогестерону і днем перенесення ембріонів обернено пропорційна результату настання вагітності [14, 42].

Однак ефективність доступних методів лікування у збільшенні товщини ендометрія все ще є дискусійною. Вони можуть бути надієвими у жінок, які проходять лікування методом внутрішньоматкової інсемінації (ВМІ) та запліднення *in vitro* [7, 16, 23, 26, 40].

В умовах державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» ми проспективно вивчили вплив препарату аванафіл на ріст ендометрія у 48 безплідних жінок з тонким ендометрієм (товщина менше 6 мм) за даними ультразвукових досліджень, які проходили лікування та підготовку шляхом використання ДРТ. Пацієнтки віком 18–42 роки були під спостереженням до моменту настання успішної вагітності.

Критеріями включення були:

- відсутність попередніх операцій на ендометрії,
- відсутність паління в анамнезі,
- наявність обох яєчників без морфологічних відхилень,
- регулярні менструальні цикли тривалістю від 27 до 32 днів,
- відсутність поточних або в анамнезі захворювань, що впливають на яєчники або секрецію гонадотропінів чи статевих стероїдів,
- відсутність артеріальної гіпертензії,
- індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 25 кг/м²,
- відсутність поточної гормональної терапії,
- адекватна візуалізація обох яєчників і ендометрія при трансвагінальному ультразвуковому скануванні.

Пацієнтки вживали аванафіл (Аваналав, виробництво АТ «Київський вітамінний завод») у дозі 50 мг з 9-го по 14-й день менструального циклу. Аванафіл був обраний через його більш тривалий період напіввиведення, що може сприяти більш тривалому ефекту з меншою кількістю побічних дій. Серед усіх пацієнок, у яких проводили дослідження, у 29 осіб ендометрії збільшився на 3–4 мм. У 17 жінок товщина ендометрія не змінилася. Пацієнтки, яких відбирали для дослідження, не об'єднували у вузькі групи, а залучали загалом.

При проведенні досліджень ми також виявили взаємозв'язок між ростом ендометрія та підвищенням лібідо, а у пацієнок, у яких росту ендометрія не відзначено, рівень лібідо не змінився.

Отримані нами результати узгоджуються з попередніми дослідженнями, які продемонстрували, що посилення фолікулярного судинного кровотоку забезпечує значну користь для овофолікулярної репродуктивної компетентності.

Клінічний випадок №1

Пацієнтка В., 34 роки. Безпліддя протягом 4 років, обстежена згідно з алгоритмами (АМГ – 1,6; маткові труби прохідні; овуляція відбувається на 13-й день циклу; товщина ендометрія – 5,8 мм на фоні вживання Прогінови). Протягом двох місяців назначено додаткову терапію Аваналавом по 50 мг 1 раз на день з 9-го по 14-й день циклу (ендометрій – 8,2). У другому циклі настала маткова вагітність.

Клінічний випадок №2

Пацієнтка І., 41 рік. Безпліддя протягом 7 років. Обстежена згідно з алгоритмами (АМГ – 0,9; маткові труби непрохідні на рівні усть маткових труб). Пацієнтка направлена у відділення ДРТ для проведення програми ЗІВ і ПЕ. На момент перенесення ембріонів ендометрій становив 5,2 мм. До вживання стандартних препаратів естрогенового ряду додано препарат Аваналав у дозі 50 мг – також з 9-го по 14-й день циклу (ріст ендометрія

8,4 мм). Проведено ембріотрансфер двох бластоцист. Отримано біхоріальну біамніотичну двійню. На даний момент пацієнтка готується до пологів.

Хоча інгібітори ФДЕ-5 збільшують товщину ендометрія у безплідних жінок або у жінок з малою товщиною ендометрія, це не обов'язково означає, що вони можуть позитивно впливати на результати фертильності у жінок, які перенесли ВМІ та ЕКЗ. Інгібітори ФДЕ-5, мабуть, допомагають бластоцисті проникати в ендометрій, а також підвищують частоту настання вагітності, особливо після 7-го дня циклу, за рахунок збільшення припливу крові до ендометрія, а

також усунення запальних та імунних проблем в ендометрії.

Подальші клінічні дослідження із суворю методологією мають чітко визначити обґрунтованість втручання. Виявивши механізми дії інгібіторів ФДЕ-5 на результати настання вагітності у жінок з безпліддям, фахівці можуть зробити нові висновки та уточнити їхній вплив на тканини ендометрія, а також запровадити відповідні методи лікування. У нашому дослідженні призначення лікарського засобу **Аваналав (виробництво АТ «Київський вітамінний завод»)** продемонструвало позитивний вплив на ріст тонкого ендометрія та покращило прогноз щодо настання вагітності.

Відомості про авторів

Гопчук Олена Миколаївна – к.м.н., науковий радник компанії «Sensonica», Кіпр. *E-mail: gopchuk@gmail.com*
Саманів Валентина Павлівна – акушер-гінеколог, онкогінеколог ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини», м. Івано-Франківськ; тел.: (050) 934-75-58. *E-mail: samanivvalentyna@ukr.net*
<https://orcid.org/0000-0002-7925-3507>

Information about the authors

Gopchuk Olena M. – Ph.D., scientific advisor to the company «Sensonica», Cyprus. *E-mail: gopchuk@gmail.com*
Samaniv Valentyna P. – obstetrician-gynecologist, oncogynecologist, Precarpatian center of human reproduction, Ivano-Frankivsk; tel.: (050) 934-75-58. *E-mail: samanivvalentyna@ukr.net*
<https://orcid.org/0000-0002-7925-3507>

ПОСИЛАННЯ

- Hurzenko YUM. Klinichnyy dosvid zastosuvannya preparatu Zydena u terapiyi erektyl'noy dysfunktsiyi. *Zdorove muzhchyny*. 2017;4(63):54-61.
- Abebe MS, Afework M, Abaynew Y. Primary and secondary infertility in Africa: systematic review with meta-analysis. *Fertil Res Pract*. 2020;6(1):20. doi: 10.1186/s40738-020-00090-3.
- Ataalla WM, Elhamid TA, Elhalwagy AE. Adjuvant sildenafil therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Middle East Fertil Soc J*. 2016;21(3):175-9. doi: 10.1016/j.mefs.2015.12.004.
- Ali Abo El-Asbaa O, Sarhan AM, Soliman BS, Ali Shaaban MR, Abo El-Asbaa OA. Effect of vaginal sildenafil versus oral estradiol valerate on endometrial thickness and pregnancy rate in infertile women undergoing induction of ovulation by clomiphene citrate. *ZUMJ*. 2021;0:56. doi: 10.21608/zumj.2021.48.959.2004.
- Ammar IMM, Salem MAA. Effect of oral tadalafil on endometrial thickness in patients receiving clomiphene citrate for ovulation induction. *Middle East Fertil Soc J*. 2018;23(2):121-5. doi: 10.1016/j.mefs.2017.09.001.
- No authors listed. Avanafil for erectile dysfunction. *Aust Prescr*. 2019;42(3):113-4. doi: 10.18773/aust-prescr.2019.043.
- Davar R, Dashti S, Omid M. Endometrial preparation using gonadotropin-releasing hormone agonist prior to frozen-thawed embryo transfer in women with repeated implantation failure: an RCT. *Int J Reprod Med*. 2020;18:319-26. doi: 10.18502/ijrm.v13i5.7150.
- Dehghani FR, Davar R, Hojjat F, Mahdavi M. Effect of sildenafil citrate on endometrial preparation and outcome of frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(12):151-8.
- Deshpande PS, Gupta AS. Causes and prevalence of factors causing infertility in a public health facility. *J Hum Reprod Sci*. 2019;12(4):287-93. doi: 10.4103/jhrs.jhrs.140_18.
- Evans JD, Hill SR. A comparison of the available phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: a focus on avanafil. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1159-64. doi: 10.2147/PPA.S56002.
- Ferreira RDDS, Negrini R, Bernardo WM, Bernardo WM, Simões R, Piato S. The effects of sildenafil in maternal and fetal outcomes in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0219732. doi: 10.1371/journal.pone.0219732.
- Garcia-Velasco JA, Acevedo B, Alvarez C, Alvarez M, Bellver J, Fonteset J, et al. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(5):474-89. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.02.001.
- Guo X, Yi H, Li TC, Yu Wang, Wang H, Chen X. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human embryo implantation: Clinical implications. *Biomolecules*. 2021;11(2):253. doi: 10.3390/biom11020253.
- Haas J, Smith R, Zilberberg E, Nayot D, Meriano J, Barzilay E. Endometrial compaction (decreased thickness) in response to progesterone results in optimal pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfers. *Fertil Steril*. 2019;112(3):503-9.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.001.
- Jirge PR, Patil RS. Comparison of endocrine and ultrasound profiles during ovulation induction with clomiphene citrate and letrozole in ovulatory volunteer women. *Fertil Steril*. 2010;93:174-83. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.009.
- Kansouh AM, El-Naggat MA. Value of vaginal sildenafil citrate for endometrial preparation and outcome in frozen thawed embryo transfer cycles. *Med J Cairo Univ*. 2017;85:2057-63.
- Kniotek M, Zych M, Roszczyk A, Szafarowska M, Jerzak MM. Decreased production of TNF- α and IL-6 inflammatory cytokines in non-pregnant idiopathic RPL women immunomodulatory effect of sildenafil citrate on the cellular response of idiopathic RPL Women. *J Clin Med*. 2021;10(14):3115. doi: 10.3390/jcm10143115.
- Laxmi V, Gupta R, Bhattacharya SK, Ray A, Gulati K. Inhibitory effects of sildenafil and tadalafil on inflammation, oxidative stress and nitrosative stress in animal model of bronchial asthma. *Pharmacol Rep*. 2019;71:517-21. doi: 10.1016/j.pharep.2019.02.008.
- Lebovitz O, Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):406-14. doi: 10.3109/09513590.2014.906571.
- Li X, Luan T, Zhao C, Zhang M, Dong L, Suet Y, et al. Effect of sildenafil citrate on treatment of infertility in women with a thin endometrium: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020;48(11):30006052 0969584. doi: 10.1177/0300060520969584.
- Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(1):49-62. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.02.013.
- Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(3):121-9. doi: 10.4103/0974-1208.165153.
- Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(1):3-8. doi: 10.4103/0974-1208.178632.
- Ma J, Zhan H, Li W, Zhang L, Yun F, Ruijin Wu, et al. Recent trends in therapeutic strategies for repairing endometrial tissue in intrauterine adhesion. *Biomater Res* 2021;25(1):40. doi: 10.1186/s40824-021-00242-6.
- Makrigiannakis A, Makrygiannakis F, Vrekoussis T. Approaches to improve endometrial receptivity in case of repeated implantation failures. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:613277. doi: 10.3389/fcell.2021.613277.
- Marin L, Andrisani A, Bordin L, Dessole F, Noventa M, Vitagliano A, et al. Sildenafil supplementation for women undergoing infertility treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2021;10(19):4346. doi: 10.3390/jcm10194346.

27. Massimiani M, Lacconi V, La Civita F, Ticconi Carlo, Rago R, and Luisa Campagnolo. Molecular signaling regulating endometrium-blastocyst crosstalk. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):23. doi: 10.3390/ijms21010023.
28. Mostafa T. Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors: nonrectogenic beneficial uses. *J Sex Med.* 2008;5(11):2502-18. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00983.x.
29. Mostafa T. Useful implications of low-dose long-term use of PDE-5 inhibitors. *Sex Med Rev.* 2016;4(3):270-84. doi: 10.1016/j.sxmr.2015.12.005.
30. Mostafa T. Non-sexual implications of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Sex Med Rev.* 2017;5(2):170-99. doi: 10.1016/j.sxmr.2016.02.004.
31. Mostafa T. In vitro sildenafil citrate use as a sperm motility stimulant. *Fertil Steril.* 2007; 88:994-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.182.
32. Mostafa T. Tadalafil as an in vitro sperm motility stimulant. *Androl.* 2007;39(1):12-5. doi: 10.1111/j.1439-0272.2006.00752.x.
33. Patel M. The socioeconomic impact of infertility on women in developing countries. *Facts Views Vis Obgyn.* 2016;8(1):59-61.
34. Saei Ghare NM, Ozgoli G, Sayehmiri K. Prevalence of infertility in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Urol J.* 2020;17:338-45. doi: 10.22037/uj.v0i0.5610.
35. Senturk LM, Erel CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20:221-8. doi: 10.1097/GCO.0b013e328302143c.
36. Shah J, Gangadharan A. Effect of intrauterine instillation of granulocyte colony-stimulating factor on endometrial thickness and clinical pregnancy rate in women undergoing in vitro fertilization cycles: an observational cohort study. *Int J Infertil Fetal Med.* 2014;5:100-06. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_20_18.
37. Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril.* 2002;78(5):1073-6. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03375-7.
38. Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketani T, Shimamura K, Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril.* 2010;93(6):1851-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.062.
39. Vardhan S, Yadav P, Agarwal R, Garg R, Verma U, Pengoria M. Effect of sildenafil citrate and estradiol valerate on endometrial characteristics in ovulation-induced cycle in women with dysovulatory infertility. *J SAFOG.* 2019;11(3):164-6. doi: 10.5005/jp-journals-10006-1687.
40. Yavangi M, Rabiee S, Nazari S, Farimani-Sanoee M, Amiri I, Bahmanzadeh M, et al. Comparison of the effect of oestrogen plus *Foeniculum vulgare* seed and oestrogen alone on increase in endometrial thickness in infertile women. *J Clin Diagn Res.* 2018;12(1):QC01-QC04. doi: 10.7860/JCDR/2018/30164.11020.
41. Zarif Golbar YH, Aghamohammadian SH, Kareshki H, Amirian M, et al. Infertility and psychological and social health of Iranian infertile women: A systematic review. *Iran J Psychiatr.* 2020;15(1):67-79.
42. Zilberberg E, Smith R, Nayot D, Haas J, Merian J, Barzilay E, et al. Endometrial compaction before frozen euploid embryo transfer improves ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2020;113(5):990-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.030.

Нові можливості...



I WANNA LOVE!

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України
№UA/17653/01/01 №UA/17653/01/02 від 13.09.2019.

* Мається на увазі перший генеричний лікарський засіб з аванафілом від українського виробника.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!