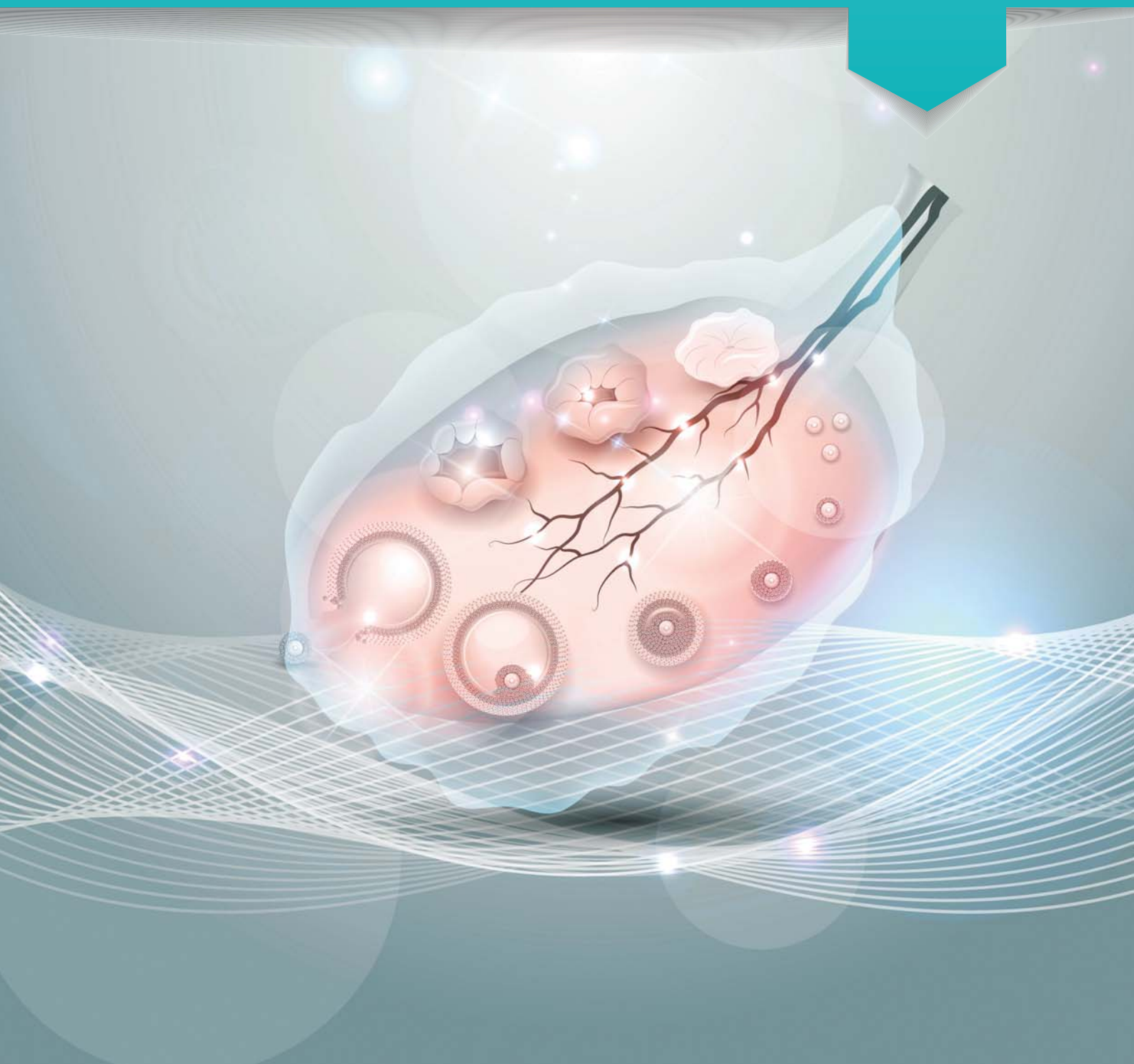


Využitie progesterónu v gynekológii a pôrodníctve



MUDr. Peter Harbulák, PhD., GYN-FIV, a.s., Bratislava



Podpora luteálnej fázy v cykloch asistovanej reprodukcie

Úloha progesterónu je v procese ľudskej reprodukcie nenahraditeľná. Výrazne sa podieľa na otehotnení a úspešnom priebehu včasnej tehotnosti. Vzhľadom na jeho dôležitú úlohu, ktorú zohráva v príprave sliznice na úspešné uchytenie embrya v maternici, je prirodzené, že sa jeho exogénna suplementácia stala základnou súčasťou terapeutických postupov v liečbe neplodnosti, predovšetkým v cykloch asistovanej reprodukcie.

Luteálna fáza menštruačného cyklu je obdobie, ktoré nastáva po ovulácii a končí začiatkom tehotnosti, alebo začiatkom nového cyklu, ktorý je sprevádzaný menštruačným krvácaním. Trvá približne dva týždne. Estrogén a progesterón pripravujú v maternici priaznivé podmienky na implantáciu embrya a iniciálnu fázu tehotnosti. Po ovulácii vplyvom žltého telieska dochádza k produkcii progesterónu, ktorý indukuje sekrečnú premenu endometria. U netehotej ženy dochádza k píku hladiny progesterónu na štvrtý deň po ovulácii, a po týždni dochádza k jej poklesu, čoho dôsledkom je po niekoľkých dňoch odlúčenie endometria a následné menštruačné krvácanie. V prípade otehotnenia dochádza k vzostupu hladiny ľudského choriogonadotropínu (HCG), ktorý preberá úlohu progesterónu. Po ovulácii folikul kolabuje a v bunkách granulózy dochádza vplyvom luteinizačného hormónu (LH) k luteinizácii. Žlté teliesko vplyvom LH udržiava dostatočnú hladinu progesterónu¹.

Analógy GnRH sa spolu s exogénnymi gonadotropínmi často využívajú v riadenej ovariálnej hyperstimulácii cyklov IVF na synchronizáciu vývoja folikulov, zamedzenie predčasnej ovulácie a luteinizácie folikulov. Svojím mechanizmom účinku však nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu luteálnej fázy cyklu. V liečebných protokoloch cyklov IVF sa používajú dva druhy GnRH analógov: agonisty a antagonisty.

GnRH agonisty majú dve fázy účinku na hypofýzu. V iniciálnej fáze vplyvom pozitívnej spätnej väzby na hypotalamo-hypofýzárnu os stimulujú spúšťacie mechanizmy GnRH receptorov hypofýzy, tzv. „flare – up“ efekt. Ich protažovaný účinok má za následok supresiu hypofýzárnych receptorov, tzv. „down reguláciu“, čím sa blokuje predčasná sekrecia LH vo folikulárnej fáze cyklu. Po desenzibilizácii dochádza len pozvoľna k obnove činnosti hypofýzy, najskôr o 2 až 3 týždne po ukončení liečby².

GnRH antagonisty priamo blokujú GnRH receptory hypofýzy. Nástup ich účinku je okamžitý a výraznejší ako pri GnRH agonistoch. Ich úlohou je taktiež zamedziť nástup predčasnej ovulácie pri stimulácii ovárií gonádotropínmi. Aj keď je supresia hypofýzy kratšia ako u agonistov GnRH, vplyvom oboch typov analógov GnRH³ dochádza k supresii LH, čo má za následok pokles hladiny progesterónu, predčasnú luteolýzu⁴ a skrátenie luteálnej fázy cyklu s predčasným menštruačným krvácaním⁵.

Z uvedeného vyplýva významný benefit z medikamentózne podpory luteálnej fázy liečebného IVF cyklu.

V kontexte asistovanej reprodukcie sa pod „podporou luteálnej fázy“ rozumie užívanie liečby, ktorej cieľom je napomáhať implantácii embrya v sliznici maternice a jeho následnému rastu počas prvého trimestra tehotnosti. V cykloch IVF dochádza vo vaječníkoch dôsledkom stimulácie gonádotropínmi k multifolikulárnej odpovedi, čo vedie k suprafyziologickej hladine steroidov, ktoré secernujú viaceré žlté telieska počas včasnej luteálnej fázy cyklu. Dôsledkom negatívnej spätnej väzby na hypotalamo-hypofýzárnu os dochádza k inhibícii expresie LH receptorov⁶. Za účelom zvýšenia účinnosti prenosu boli vyvinuté jeho mikronizované formy. Mikronizáciou sa molekula rozkladá na drobné častice, čím sa zlepšuje jej rozpustnosť.

Pozitívny efekt podpory luteálnej fázy progesterónom v porovnaní s placebom potvrdil veľký počet meta-analýz. Výsledkom bol významný vzostup klinických tehotností a narodených detí^{7,8,9,10,11}.



Progesterón sa môže aplikovať perorálnou, intravaginálnou a parenterálnou cestou

Po perorálnom užití sa progesterón metabolizuje v pečeni. Bioaktivita perorálnej aplikácie je nízka^{12,13}. Táto forma užívania môže vyvolať sedatívny a anxiolytický vedľajší účinok.

Intravaginálna aplikácia je priamočiarou cestou progesterónu do maternice¹⁴. Anatomicky je pošva s jej bohatým vaskulárnym riečiskom ideálnym prostredím na resorpciu lieku. Členité riasenie sliznice pošvovej steny zvyšuje resorpčnú plochu a vaginálny plexus privádza progesterón priamo do uteru. Nedochádza k primárnemu metabolizovaniu progesterónu v pečeni¹⁵, z čoho rezultuje jeho stabilná hladina v sére bez vedľajších nežiaducich účinkov. Intravaginálne zavádzanie mikronizovaného progesterónu do pošvy je jednoduché a dobre sa toleruje, preto sa táto aplikácia môže odporúčať ako metóda prvej voľby.

Pri perorálnej aplikácii mikronizovaného progesterónu bolo v porovnaní s vaginálnou a parenterálnou aplikáciou vo viacerých štúdiách opísané nižšie percento implantovaných embryí, nižšia klinická úspešnosť a vyššie percento potratov v prvom trimestri^{16,17}. Perorálne užívanie mikronizovaného progesterónu je najmenej vhodnou a využívanou formou. Odporúča sa len ako doplnková liečba v prípade potreby. Progesterón na intravaginálnu aplikáciu je dostupný vo forme 8 % gélu, alebo v mikronizovanej tabletovej forme. V štúdií s tabletovou formou v dávke 200 – 600 mg denne v porovnaní s 90 mg gélu boli výsledky v oboch skupinách porovnateľné¹⁸.

K rovnakému výsledku dospela štúdia, ktorá porovnávala intramuskulárnu aplikáciu progesterónu v dennej dávke 50 mg a mikronizovaný progesterón užívaný intravaginálne v dávke 600 mg denne¹⁹. Na základe vykonaných klinických štúdií

Cochrane review databáza uvádza porovnateľné výsledky klinickej úspešnosti v dlhých IVF protokoloch po užívaní parenterálnej alebo intravaginálnej formy progesterónu, pričom nebola stanovená jediná optimálna forma užívania⁹. V rámci podpory luteálnej fázy v cykloch asistovanej reprodukcie bola okrem, alebo spolu s progesterónom aplikovaná aj liečba ľudským choriogonadotropínom a estradiolom. Aplikácia HCG nepriniesla zlepšenie výsledkov, ale došlo k zvýšenému výskytu hyperstimulačného syndrómu (OHSS)⁹. O úlohe estradiolu sa v súčasnosti diskutuje a bude potrebné vykonať viacero štúdií na zhodnotenie jeho významu.

Teoreticky benefit užívania progesterónu trvá len počas luteálnej fázy cyklu, až po vzostup endogénnej hladiny HCG na začiatku tehotnosti, ktorý preberá jeho úlohu²⁰. Napriek tomuto faktoru v praxi veľká väčšina IVF centier naďalej pokračuje v podávaní progesterónu rôzne dlhý čas aj v priebehu prvého trimestra gravidity.

Záver

Užívanie progesterónu v cykloch asistovanej reprodukcie je v súčasnosti rutinnou praxou. Pri zahájení jeho aplikácie v deň odberu oocytov, alebo počas nasledujúcich 48 hodín, sa dosiahli porovnateľné výsledky. Existujú viaceré aplikačné formy, ale niektoré z nich môžu mať nepriaznivé vedľajšie účinky a praktické obmedzenia v klinickej praxi. Aj keď je parenterálna forma adekvátnou alternatívou, veľká časť užívateľiek sa prikláňa k aplikácii mikronizovaného progesterónu intravaginálnou cestou. V súčasnosti nedisponujeme dostatočným množstvom údajov o lepšom účinku pri niektorej z foriem. Špecialista sa pri preskripcii zvyčajne riadi svojou klinickou skúsenosťou a môže sa prikloniť k preferencii užívateľky.

Literatúra

1. Vande Wiele RL, Bogumil J, Dyrenfurth I, Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Prog Horm Res* 1970; 26:63–103.
2. Smits J, Erard P, Camus M, Devroey P, Tournaye H, Wisanto A, et al. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. *Hum Reprod*. 1992; 7: 1225–1229
3. Friedler S, Gilboa S, Schachter M, et al. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment – a comparative study. *Reprod Biomed Online* 2006; 12:27–32
4. Penarrubia J, Balasch J, Fabregues F, et al. Human chorionic gonadotrophin luteal support overcomes luteal phase inadequacy after gonadotrophin releasing hormone agonist-induced ovulation in gonadotrophin stimulated cycles. *Hum Reprod* 1998; 13:3315–18.
5. Albano C, Grimbizis G, Smits J, et al. The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Fertil Steril* 1998; 70:357–9.
6. Fatemi HM The luteal phase after 3 decades of IVF *Reproductive BioMedicine Online*, 2009 , 19, S 4, 1–13
7. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG The role of luteal support in infertility treatments: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994 ; 61:1068–76
8. Pritts E, Atwood A Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 7:2287–99
9. Daya S, Gunby J Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; CD004830.
10. Nosarka S, Kruger T, Siebert I, et al. Luteal phase support in in vitro fertilization: metaanalysis of randomized trials. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 60:67–74.
11. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD009154. DOI:
12. Maxson W.S, Hargrove J.T. Bioavailability of oral micronized progesterone *Fertil. Steril.*, 1985;44 : 622–626
13. Margit M. Janát-Amsbury, Kavita M. Gupta, Caroline D. Kablitz, Drug delivery for in vitro fertilization: Rationale, current strategies and challenges *Advanced Drug Delivery Reviews* 2009;61: 871–882
14. Cicinelli E., De Ziegler D., Bulletti C., M.G. Matteo, Schonauer L.M., Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus *Obstet. Gynecol.*, 2000; 95: 403–406
15. Tavaniotou A., Smits J., Bourgain C., Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments *Hum. Reprod. Updat.*, 2000;6: 139–148
16. Licciardi, F.L., Kwiatkowski, A., Noyes, N.L., Berkeley, A.S., Krey, L.L., and Grifo, J.A. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 1999; 71: 614–618
17. Friedler S., Raziel, A., Schachter, M., Strassburger, D., Bukovsky, I., and Ron-El, R. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod.* 1999; 14: 1944–1948
18. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *American Society for Reproductive Medicine*, Birmingham, Alabama. . *Fertil Steril.* 2008; 89: 789–792
19. Smits, J., Devroey, P., Faguer, B., Bourgain, C., Camus, M., and Van Steirteghem, A. C. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum Reprod.* 1992; 7: 168–175
20. Schmidt KL, Ziebe S, Popovic B, et al. Progesterone supplementation during early gestation after in vitro fertilization has no effect on the delivery rate. *Fertil Steril* 2001; 75:337–341