

Farmakologická podpora časně gravidity

Pavel Trávník

REFROMEDA, s. r. o., Brno

Je podán přehled principů farmakologické podpory časně gravidity, včetně teoretických základů jejich působení, indikací a kontraindikací. Autor upozorňuje na rozpor mezi nezbytností substituce estrogenů a kontraindikací uváděnou výrobcem.

Klíčová slova: corpus luteum, časná gravidita, endometrium, estradiol, estrogeny, gestageny, gravidita, ovarium, placenta, progesteron, transformace endometria, udržení těhotenství, vaječník, žluté tělísko.

Pharmacological support of the early pregnancy in women with lacking corpus luteum

This paper reviews principles of pharmacological support of early pregnancy, including theoretical background of their influence, indications, and contraindications. Author point out the necessity of estrogen substitution and the contraindication stated by the producent.

Key words: corpus luteum, early pregnancy, endometrium transformation, estradiol, estrogens, gestagens, ovary, placenta, pregnancy, pregnancy maintaining, progesteron.

Prakt. Lékáren. 2012; 8(6): 259–261

Vaječníky ženy zajišťují dvě hlavní funkce, vývoj vajíčka a tvorbu hormonů. Tyto funkce jsou na sobě závislé, ale nejsou totožné a jsou lokalizovány v ovariálních folikulech a žlutém tělísku, které se z folikulu po ovulaci vyvine. Stěna folikulu obsahuje různé typy buněk, důležité jsou zejména buňky membrana granulosa a theca folliculi interna. V buňkách membrana granulosa dochází ke konverzi androgenů na estrogeny, v buňkách theca folliculi interna dochází ke tvorbě progesteronu a androgenů. Z hlediska vzniku a zachování těhotenství estrogeny podmiňují růst děložní sliznice, progesteron zabezpečuje těhotenskou transformaci děložní sliznice a udržuje graviditu v dalším vývoji a androgeny jsou předstupněm v syntéze estrogenů.

Folikuly během reprodukčního období ženy rostou a v periodických cyklech dozrávají. Zrání folikulů podmiňuje folikulo stimulující hormon hypofýzy (FSH). Každý měsíc pod vlivem FSH zahájí růst skupina folikulů, které asi rok předtím přešly z klidového stadia do aktivního. Téměř všechny zrající folikuly se po několika dnech ve svém vývoji zastaví a v dalším růstu obvykle pokračuje a dozrává jen jeden folikul. Tento zralý, tzv. Graafův folikul, kolem 14.–16. dne od začátku menstruace, kdy dosáhne velikosti asi 2 cm, praská a uvolní se z něho vajíčko. Závěrečnou fází dozrávání folikulu a ovulaci řídí luteinizační hormon hypofýzy (LH). Periodické uvolňování dostatečného množství FSH a LH je nezbytnou podmínkou úspěšného vývoje a uvolnění vajíčka.

Vajíčko po ovulaci putuje vejcovodem do dutiny děložní a asi 24–36 hodin si udržuje schopnost být oplozeno. Pokud k tomu dojde, pak v průměru 6.–7. den po ovulaci dojde k jeho uhníždění v děložní sliznici, kde pak probíhá celý další vývoj.

Corpus luteum (žluté tělísko) je struktura, která vzniká po ovulaci ze zralého Graafova folikulu v kůře vaječníku a nabývá velikosti zpravidla 1–1,5 cm, v době gravidity od 2–6 cm. Jeho název je odvozen od žlutavé barvy, podmíněné lipidovými částicemi a barvivem luteinem. Buňky corpus luteum vznikají přeměnou z buněk ovariálního folikulu. Buňky membrana granulosa se mění na buňky granulosa-luteinové, které přímo tvoří estrogeny (předchozí buňky membrana granulosa jen konvertovaly estrogeny z androgenů). Buňky

theca folliculi interna se mění na buňky theca-luteinové, které nadále tvoří progesteron a androgeny. Tvorba hormonů v corpus luteum je významně vyšší než před ovulací, protože vysoké hladiny estrogenů a progesteronu jsou nezbytné pro vznik a udržení gravidity nejen na úrovni pohlavních orgánů, ale i na úrovni celého organismu ženy.

Pokud nedojde ke graviditě, pak vysoké hodnoty hormonů opadnou a dojde k menstruaci. Corpus luteum zanikne a přemění se na jizvu, která je viditelná ve struktuře vaječníku.

Tabulka 1. Léky obsahující estradiol ve formě vhodné pro podporu časněho těhotenství

Tablety	
Název	Obsah v jedné dávce [µg]
ESTRIMAX	2 000
ESTROFEM 1 MG	1 000
ESTROFEM 2 MG	2 000
Transdermální gely	
Název	Obsah v jedné dávce [µg]
DIVIGEL 0,1 %	1 000
OESTROGEL	1 500
Transdermální náplasti	
Název	Denní uvolňovaná dávka [µg]
CLIMARA 50	50
DERMESTRIL 25	25
DERMESTRIL 50	50
DERMESTRIL-SEPTEM 25	25
DERMESTRIL-SEPTEM 50	50
ESTRAHEXAL 25	25
ESTRAHEXAL 50	50
ESTRAPATCH 40 MCG/24 HODIN	40
ESTRAPATCH 60 MCG/24 HODIN	60
SYSTEM 25	25
SYSTEM 50	50

Tabulka 2. Léky obsahující progesteron ve formě vhodné pro podporu časného těhotenství

Injekce	
Název	Obsah v jedné dávce [mg]
AGOLUTIN	60
Vaginální gely	
Název	Obsah v jedné dávce [mg]
CRINONE 8%	90
Tobolky perorální a vaginální	
Název	Obsah v jedné dávce [mg]
UTROGESTAN	100

Pokud dojde k otěhotnění, produkce hormonů z corpus luteum pokračuje díky uvolňování choriového gonadotropinu (hCG) z trofoblastu embrya. Normální funkce corpus luteum je tedy nejen předpokladem úspěšné gravidity, ale je i jejím následkem.

Tvorbu hormonů, především progesteronu, z corpus luteum začíná od 5. týdne těhotenství přebírat placenta a plně ji převezme po 7.–8. týdnu těhotenství. Corpus luteum po 8. týdnu gravidity začne snižovat svoji aktivitu a od 12. týdne gravidity tvoří jen malé množství hormonů, především progesteronu. Definitivně funkce corpus luteum končí až po porodu.

Corpus luteum je tedy zásadní struktura pro vznik gravidity. V 70. letech minulého století to bylo jasně prokázáno. Po experimentálním zničení corpus luteum před 7. týdnem gravidity vždy došlo ke spontánním potratům. Zároveň bylo při těchto pokusech prokázáno, že gravidita může být zachována, pokud byl podáván exogenní progesteron.

Medikamentózní podpora gravidity se liší podle toho, zda je přítomno corpus luteum nebo zda corpus luteum chybí (cyklus s darovanými vajíčky nebo s užitím zmrazených embryí).

Farmakologická podpora při zachovaném corpus luteum

Jedná se o stav, kdy jsou zachovány vaječníky s produkcí vlastních vajíček, která získáváme po stimulaci vaječníků. V tomto cyklu jsou vzhledem ke stimulaci mnohočetná žlutá tělíska, která produkují estrogeny a progesteron. Krátkodobě po odběru vajíček (v IVF cyklech se tím o několik hodin předběhne ovulace) jsou hladiny obou hormonů vysoké, rychle však klesají a uvolňování je asi o 3 dny kratší než v přirozeném cyklu. Exogenní podání hormonů dokáže udržet jejich hladiny vysoké a významně zvyšuje pravděpodobnost vzniku a udržení gravidity. V těchto cyklech obvykle podporujeme jen hladinu progesteronu. Buď se stimulují žlutá tělíska ve vlastní dostatečné produkci progesteronu exo-

genním podáním hCG nebo se podává přímo progesteron. Většinou se preferuje podávání progesteronu, protože při podávání hCG je vyšší riziko ovariálního hyperstimulačního syndromu.

Farmakologická podpora při chybění corpus luteum

Jedná se o stav, kdy žena přijímá vlastní rozmrazené embryo nebo přijímá embryo z darovaných vajíček. Vzhledem k nedostatečné přirozené tvorbě hormonů pro potřebu gravidity je třeba oba hormony substituovat.

Začíná se s estrogenovou suplementací, těsně před transferem se přidává progesteron. Z estrogenů se užívají přirozené formy, tedy perorální mikronizovaný estradiol nebo transdermální estrogeny ve formě náplastí nebo gelu. Transdermální užití má výhodu ve fyziologičtějším metabolismu (nedochází k pasáži játry, dopad na krevní tlak je méně výrazný), perorální užití příznivě ovlivňuje metabolismus lipidů a je pohodlnější. Pro neinformovaného uživatele může být novinkou, že uvedené estrogeny jsou určeny pro léčbu deficitu estrogenů, primárně klimakterických potíží s tím, že lék může být užit i pro jinou indikaci. Výrobce u těchto léků obvykle nestanovuje maximální denní dávku. Začínáme s nižšími dávkami a dávku hormonů upravujeme dle výšky sliznice děložní. Měla by být dosažena výška alespoň 7 mm. Srovnatelná dávka je 1 mg perorálního mikronizovaného estradiolu s 50 µg transdermálních estrogenů (denní uvolňovaná dávka) nebo 1,5 g gelu. Na našem pracovišti používáme maximální dávku transdermálních estrogenů (ve formě náplastí) 600 µg (denní uvolňovaná dávka), maximální denní dávka mikronizovaného estradiolu je 6 mg perorálně.

Progesteron lze užít perorální nebo parenterální. Perorální podání je nejpohodlnější, ale není optimální. Perorálně podaný progesteron je rychle metabolizován, je méně efektivní při transformaci endometria, a proto výrobcem není perorální užití v této indikaci doporučováno.

Parenterálně lze podat progesteron intramuskulárně nebo vaginálně. Injekční podání je efektivní, kontrolované, ale je ženami pro bolestivost méně tolerováno. Maximální dávka injekčního progesteronu je 100 mg 1× za 2 dny (tj. 3× týdně). Vaginální užití je nejrozsáhlejší. Užívají se vaginální tobolky nebo gel. Při vaginálním přístupu jsou nacházeny nejvyšší hodnoty progesteronu v děloze a je přitom je obcházen jaterní metabolismus. Z těchto důvodů je vaginální podání progesteronu metodou první volby. Maximální dávka vaginálních tobolek je 400 mg na den, maximální dávka vaginálního gelu je 90 mg (tj. 1 dávka) na den.

Délka farmakologické podpory

U gravidit se zachovaným corpus luteum (např. IVF cyklus s čerstvými vlastními vajíčky) není jednota v délce farmakologické podpory a léky jsou podávány v rozpětí 2 až 12 týdnů od odběru vajíček.

U gravidit bez corpus luteum (darovaná nebo rozmrazená embryo) je naopak jednota. Léčba může být vysazena až po dosažení plné funkčnosti placenty, tj. 12.–14. týden gravidity. Předčasné ukončení léčby vede jednoznačně ke ztrátě gravidity.

Není určeno, jak léčbu ukončovat, zda dávkování postupně snižovat nebo vysadit náraz.

Bezpečnost farmakologické podpory

U progesteronu výrobce neuvádí graviditu jako kontraindikaci.

U estrogenů výrobce obvykle jako kontraindikaci graviditu uvádí. Estrogeny je přitom nutné v cyklech bez corpus luteum nasadit, jinak jsou výsledky významně horší. Ve výše uvedených indikacích jsou estrogeny natolik dlouhodobě užívány, aby se dala jednoznačně potvrdit bezpečnost této léčby ve vztahu k vrozeným vadám u dětí.

Silným argumentem pro bezpečnou aplikaci exogenního mikronizovaného nebo transdermálního estradiolu v graviditě je skutečnost, že jeho hladina dosahovaná exogenní aplikací v používaných dávkách se pohybuje v desítkách pg/ml (3), zatímco v graviditě se hladina estradiolu pohybuje ve stovkách až tisících pg/ml (1). V současném odborném písemnictví se neobjevila zpráva prokazující zvýšení vrozených vývojových vad plodu při užití mikronizovaného estradiolu nebo transdermálních estrogenů v graviditě.

Je ovšem třeba respektovat obecné kontraindikace, jako je trombóza, dekompenzovaná hypertenze, poruchy funkce jater, kdy je třeba

zvážit, zda je nezbytné substituci ukončit za cenu ztráty těhotenství.

Literatura

1. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(6): 1326–1331.
2. Bals-Pratsch M, Al-Hasani S, Schöpfer B, Diedrich C, Hoepfner AS, Weiss J, Küpker W, Felberbaum R, Ortmann O, Bauer O, Diedrich K. A simple, inexpensive and effective artificial cycle with exogenous transdermal oestradiol and vagi-

nal progesterone for the transfer of cryopreserved pronucleated human oocytes in women with normal cycles. *Hum Reprod.* 1999; 14 Suppl 1: 222–230.

3. Bowen A, John VA, Ramirez ME, Good WR. Bioavailability of oestradiol from the Alora (0.1 mg/day) oestradiol matrix transdermal delivery system compared with Estraderm (0.1 mg/day). *J Obstet Gynaecol.* 1998; 18(6): 575–580.
4. Mašata J. Funkce žlutého tělíska a hormonální terapie v 1. trimestru těhotenství. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2000; 9(3): 549–553.

5. Michnová L, Rumpík T, Dostál J. Luteální podpora v programu IVF/ET, *Česká gynekologie*, 2011; 76(2): 104–107.

Článek přijat redakcí: 9. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2012

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.

REPROMEDA, s.r.o.

Viniční 235, 615 00 Brno

ptravnik@repromeda.cz

