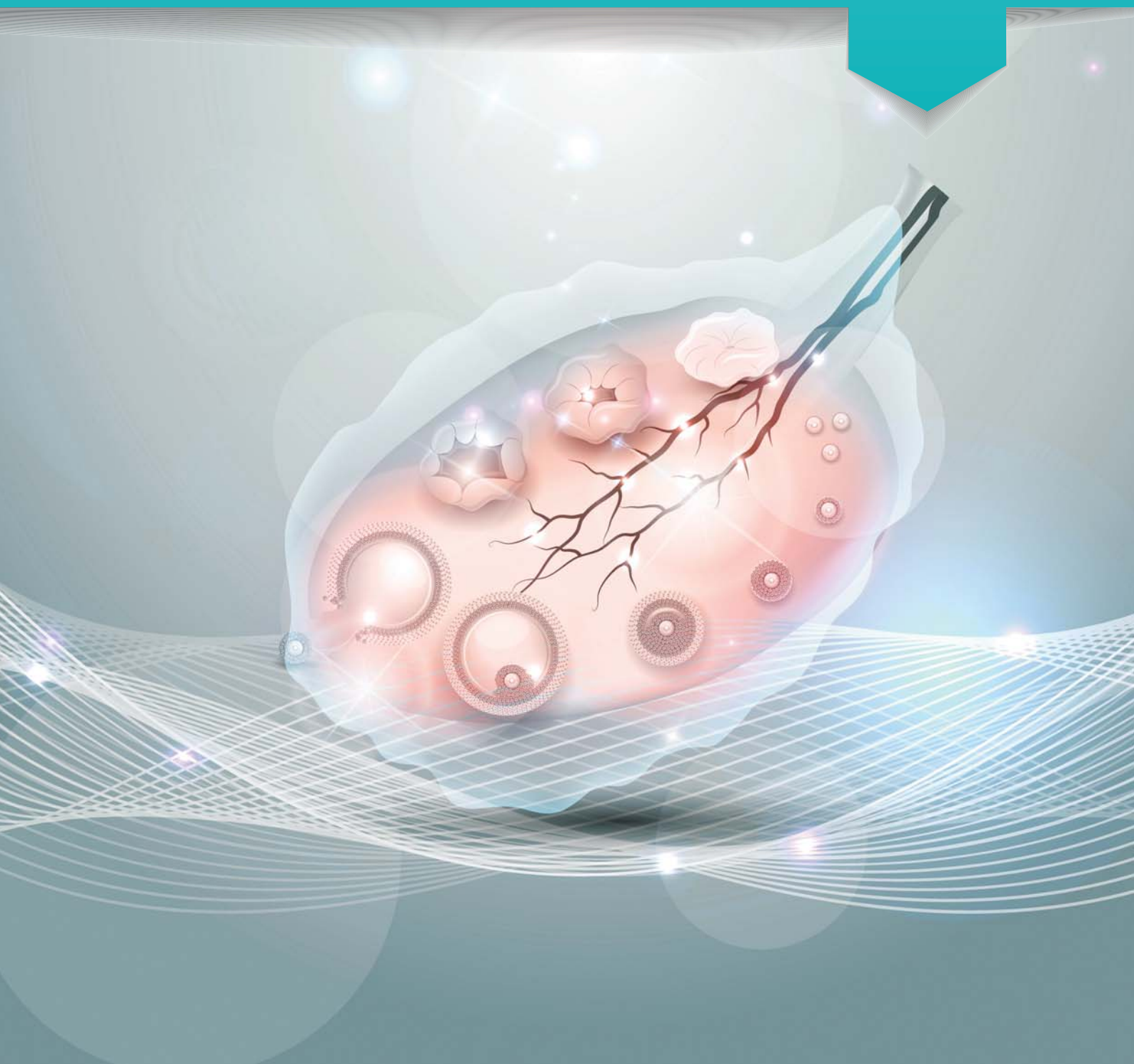


Využitie progesterónu v gynekológii a pôrodníctve



Odborná redakcia

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
PharmDr. Vladimír Végh
PharmDr. Lucie Kotlářová
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

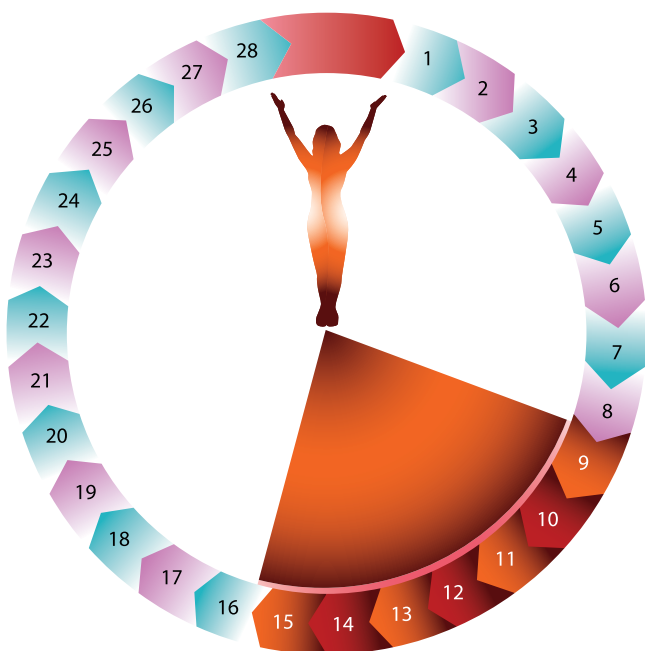
Edukafarm s.r.o.
tel.: +421 2 44 630 400
fax: +421 2 44 630 401
e-mail: edukafarm@edukafarm.sk

Edukčný materiál pripravený za inzertnej podpory
spol. Exeltis Slovakia s.r.o.

Vydal: EDUKAFARM s.r.o. o.z.
Odborná redakcia: mediNews
Copyright: EDUKAFARM ©2016

Obsah

- 3 Príhovor
- 4 Poruchy menštruačného cyklu a využitie progesterónu
*Doc. MUDr. Jozef Záhumenský, PhD., Gynekologicko-pôrodná klinika
Fakultná nemocnica, Trnava*
- 6 Podpora luteálnej fázy v cykloch asistovanej reprodukcie
MUDr. Peter Harbulák, PhD., GYN-FIV, a.s., Bratislava
- 8 Funkcia a využitie progesterónu v období premenopauzy a menopauzy
*MUDr. Karol Kanaba, Gynekologicko-pôrodná klinika,
Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice*
- 10 Progesterón pri hroziacom potrate a predčasnom pôrode,
úloha progesterónu v tehotenstve
*Doc. MUDr. Jozef Záhumenský, PhD., Gynekologicko-pôrodná klinika
Fakultná nemocnica, Trnava*
- 12 Profil prípravku Progesterone LadeePharma 100 mg,
Progesterone LadeePharma 200 mg

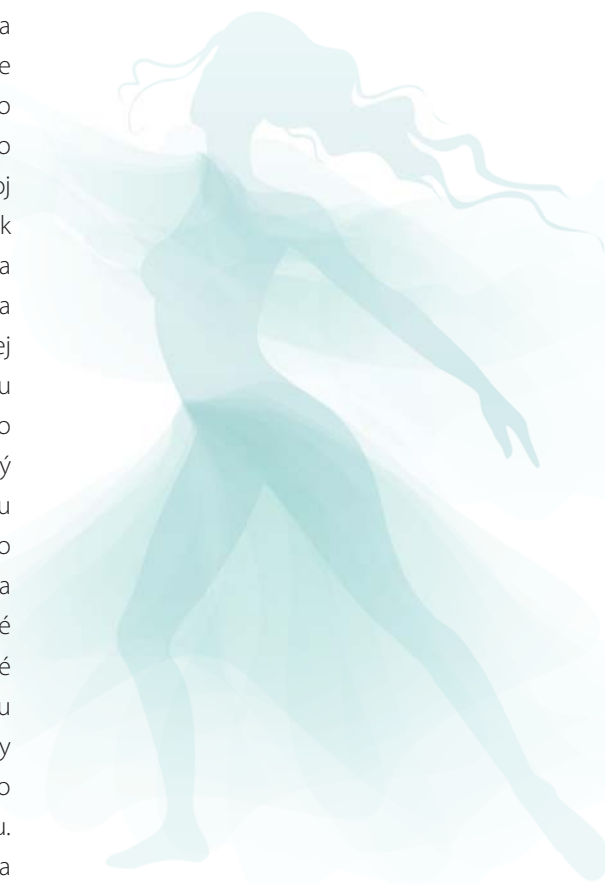


Vážení čitatelia,



ženské pohlavné hormóny ako liečivo patria k najčastejšie predpisovaným látkam v odbore gynekológia a pôrodníctvo. Okrem ich využitia ako substitúcie v prípade ich nedostatku (prirodzeného alebo patologického) sa používajú aj pre svoj antikoncepčný účinok, pre terapeutický účinok pri niektorých patologických stavoch (hyperplázia endometria, endometrióza), ale aj ako podpora tehotenstva. V liečbe neplodnosti sú pevnou súčasťou regulovanej ovariálnej stimulácie, následne ich podávanie uľahčuje úspešnú implantáciu embrya. Progesterón má v tomto výlučné postavenie, pretože je mimo tehotenstva produkovaný iba v žltom teliesku po ovulácii. Tento endokrinný orgán je iba dočasný, ak nedôjde k oplodneniu, postupne stráca svoju funkciu, a v prípade tehotenstva jeho funkciu preberá trofoblast. Často prvým signálom poruchy akejkoľvek endokrinnnej funkcie u ženy býva strata ovulácie. Dochádza potom k neoponovanej produkcii estrogénov, ktoré sú okrem vaječníka produkované aj v tukovom tkanive. Takže substitučné podávanie progesterónu a jeho derivátov často býva prvou voľbou liečby niektorých endokrinopatií. V poslednej dobe prichádzajú dôkazy o potenciáli podávania progesterónu pri zvýšenom riziku predčasného pôrodu, ale aj pri známkach už hroziaceho predčasného pôrodu. Na rozdiel od súčasných tokolytík, sú výsledky pre predĺženie tehotenstva a zníženia počtu predčasne ukončených tehotenstiev nádejné. V tejto odbornej brožúre prinášame texty o najčastejšom využití progesterónu v reprodukčnej medicíne na základe publikovaných odborných štúdií.

Doc. MUDr. Jozef Záhumenský, PhD.





Poruchy menštruačného cyklu a využitie progesterónu

Účinky progesterónu

Okrem základných účinkov progesterónu na pohlavné orgány (antiproliferačný efekt, sekrečné zmeny a zmeny prekrvenia) ovplyvňuje tento hormón aj funkciu ostatných orgánových systémov. Známý je jeho účinok na hladkú svalovinu, čo vedie k zníženému tonusu steny ciev, zníženej motilita gastrointestinálneho traktu, k poklesu tonusu ureterov a relaxácii matrice. Progesterón pôsobí aj na diferenciáciu ľudských osteoblastov, u žien s poruchou ovulácie klesá kostná hmotnosť o 0,7 % ročne¹. Progesterón inhibuje stresom vyvolanú aktiváciu adrenergného systému, na rozdiel od estrogénov, ktoré stresogénnu reaktivitu zvyšujú². Celkovo tlmí zápalovú reaktivitu organizmu, ženy v luteálnej fáze cyklu majú nižšie hodnoty CRP³.

Progesterónové receptory

Progesterónové receptory sa nachádzajú v cytoplazme buniek a existujú minimálne v troch izoformách. Dve formy sú kódované jedným génom a sú takmer identické, nie sú však vzájomne nahraditeľné. Prvá forma sa nachádza v ovárii a endometriu, nie však v prsníku. Tretia izoforma sa líši hlavne doménou väzby na DNA a považuje sa za inhibičný receptor⁴. Po naviazaní molekuly progesterónu sa pomocou ligandu dostáva komplex receptor-hormón do bunkového jadra, kde ovplyvňuje prepis DNA.

Okrem tejto cesty ovplyvňuje progesterón funkciu buniek aj tzv. ne-genómovým účinkom. Tieto účinky sú pomerne rýchle a sú sprostredkované receptormi na povrchu buniek nezávisle od klasických intracytoplazmatických receptorov. Tieto membránové receptory môžu ovplyvňovať aktivitu hladkej svaloviny matrice, vstup kalciových iónov do buniek a majú účinok aj na zápalové procesy⁵.

Menštruačný cyklus

Dozrievanie folikulu vyžaduje zmenu androgénneho mikroenvironmentu na estrogén-dominantné prostredie. Vo vyšších koncentráciách androgény vedú k potlačeniu aromatizácie steroidov v granulózových bunkách a k zvyšovaniu svojej koncentrácie a k atrezii folikulu. Naopak, pri dostatku FSH receptorov na povrchu granulózových buniek sa zvyšuje aromatázová aktivita a androgény sú konvertované na estradiol. Narastajúce hladiny FSH stimulujú zvýšenú produkciu estrogénov a inhibínu, ktoré uprostred cyklu vedú prostredníctvom negatívnej spätnej väzby ku zníženiu sekrécie FSH. Tento pokles FSH vedie k selekcii dominantného folikulu.

Folikuly s nižšou koncentráciou FSH receptorov majú nižšiu senzitivitu k jeho poklesu.

V neskoršej folikulárnej fáze začína aj expresia LH receptorov na povrchu granulózových buniek.

Na konci tejto fázy rýchle stúpajú hladiny estrogénov, ktoré prostredníctvom pozitívnej spätnej väzby vedú k prudkému vzostupu LH. LH účinkuje rýchle na granulózové a tekálne bunky a vedie k expresii génov potrebných k ovulácii a luteinizácii. Vzostup LH trvá 48 hodín a za 36 až 40 hodín spôsobuje ovuláciu. Po ovulácii sa separujú granulózové bunky od tekálnych a dostávajú sa do styku s cievmi a dochádza k masívnej produkcii gestagénov, vzniká žlté teliesko. Ak nedôjde k oplodneniu, žlté teliesko postupne zaniká procesom zvaným luteolýza, pri ktorej klesá prietok krvi telieskom, klesá sekrécia progesterónu, luteálne bunky sú postihnuté apoptózou a vzniká corpus albicans.

Poruchy menštruačného cyklu Anovulačné cykly

Až 37 % všetkých cyklov u žien vo fertilnom veku, ktoré neužívajú antikoncepciu, je neovulačných, pričom až 30 % žien má anovulačné cykly opakované⁶. Anovulačné cykly sa vyskytujú častejšie u adolescentiek tesne po menarche alebo naopak u žien blízko pred menopauzou. Pri chronickej anovulácii bývajú jednotlivé cykly ovplyvnené aj hormonálnou situáciou z predchádzajúceho menštruačného cyklu, ktorá vedie ku chronicky zníženým hladinám FSH, ktoré sú nedostatočné k selekcii dominantného folikulu⁷. Ženy s opakovanými anovulačnými cyklami majú nižšie hladiny pohlavných hormónov aj počas sporadických ovulačných cyklov⁸. Chronická anovulácia vedie k nefyziologickej dlhodobej stimulácii neoponovanými estrogénmi. Dôsledkom sú zmeny metabolizmu, hyperkoagulačný stav, poruchy kostnej denzity a zvýšené riziko estrogéndependentných nádorových ochorení.



Preto je liečba indikovaná aj u žien, ktoré aktuálne neplánujú tehotenstvo. Suplementácia progesterónom v luteálnej fáze cyklu oponuje účinky estrogénov a zároveň má potenciál znížiť nepriaznivý pomer medzi hladinami LH a FSH a môže viesť k postupnému navodeniu ovulácie⁹.

PCO syndróm

Syndróm polycystických ovárií je pomerne častá endokrinopatia, pre ktorú je typická oligo až anovulácia, príznaky hyperandrogenémie a početné malé cysty na vaječníkoch. Vyskytuje sa u 4–12 % žien¹⁰. Etiológia nie je presne objasnená, predpokladá sa vplyv genetiky, výživy a niektorých vrodených alebo získaných enzymatických porúch. Patofyziologicky je spoločným menovateľom porucha sekrécie GnRh, ktorá vedie k zvýšenej produkcii LH oproti FSH, čím sa blokuje dozrievanie dominantného folikulu a nedochádza k ovulácii¹¹. Anovulácia vedie k chronickej deficiencii progesterónu, takže hladina LH ostáva naďalej vysoká a vzniká začarovaný kruh. Nízke hladiny FSH vedú k nedostatočnej aromatázovej aktivite a k zvýšenej produkcii androgénov, ktoré sú v tukovom tkanive konvertované na estrón. Častým sprievodným javom je inzulínová rezistencia, ktorá má za následok metabolické zmeny a zvýšené riziko rozvoja diabetu 2. typu. Liečba syndrómu polycystických ovárií by mala byť komplexná. U žien s nadváhou a obezitou je veľmi dôležitá redukcia váhy a pravidelné telesné cvičenie. Už strata 5 % telesnej hmotnosti môže viesť k obnove ovulácie a úprave stavu¹². Z hormonálnych prípravkov je liekom prvej voľby kombinovaná hormonálna antikoncepcia. U žien, u ktorých je hormonálna antikoncepcia kontraindikovaná, alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť, je liekom voľby cyklické podávanie progesterónu, v rôznych schémach, napríklad 200 mg mikronizovaného progesterónu denne 12 dní každý mesiac.

Luteálna insuficiencia

Luteálna fáza je obdobie medzi ovuláciou a nidáciou gravidity alebo ďalšou menštruáciou. Po ovulácii dochádza k tvorbe žltého telieska, ktoré produkuje estrogény, ale hlavne progesterón. K implantácii embrya dochádza vďaka dokonalnej synchronizácii medzi embryonálnymi a endometriálnymi signálmi. Luteálna insuficiencia vzniká v dôsledku neadekvátnej produkcie progesterónu a je jednou z príčin zlyhania implantácie embrya a vzniku potratu po spontánnej alebo

arteficiálnej koncepcii¹³. Mimo tehotnosti sa luteálna insuficiencia môže prejavovať predmenštruačným špinením alebo krvácaním. Podávanie progesterónu v týchto situáciách upraví klinické prejavy a zvyšuje šancu na úspešnú koncepciu.

Závažné menštruačné krvácanie

Pri závažnom menštruačnom krvácaní, ktoré vedie k signifikantnej anemizácii, je vždy prvoradé vylúčiť anatomické príčiny stavu (v anglosaskej literatúre označovanej skratkou PALM – polyp, adenomyóza, leiomyóm, malignita) alebo zriedkavejšie neanatomické príčiny krvácania (koagulopatiu, endometritídu, poruchu ovulácie a iné)¹⁴. Okrem chirurgickej liečby, ktorá predstavuje riziko operačných a anestéziologických komplikácií, sú k dispozícii aj farmakologické možnosti úpravy silného menštruačného krvácania. Z nehormonálnych prípravkov ide o antifibrinolytiká a nesteroidové antiflogistiká. Ako hormonálnu liečbu možno podať kombinované kontraceptíva alebo čisté gestagény (perorálne podávané, vo forme depotných injekcií alebo vo forme vnútro maternicového systému) a GnRH agonisty. Z novších možností sa skúšajú selektívne modulatory progesterónových receptorov.

Perorálna čisto gestagénová liečba závažného menštruačného krvácania je vyhradená pre ženy, u ktorých kombinovaná hormonálna antikoncepcia predstavuje neakceptovateľné riziko. Podávanie čistého gestagénu vedie k amenorhei u 20 % užívateľiek, a u väčšiny žien vedie k signifikantnej redukcii menštruačného krvácania¹⁵. Oproti kombinovaným prípravkom však vykazuje nižšiu účinnosť a väčší výskyt nepravidelného intermenštruačného krvácania.

Záver

Pohlavné steroidy majú komplexný vplyv na celý ľudský organizmus. U žien chronická expozícia neoponovaným estrogénom je potenciálne škodlivá nielen z krátkodobého hľadiska (neplodnosť, poruchy menštruačného cyklu, metabolické zmeny), ale je aj potenciálnym rizikovým faktorom vzniku nádorových ochorení. Preto je progesterónová substitúcia v situáciách, keď úplne chýba (anovulačné cykly, PCO syndróm), alebo je jeho sekrécia nedostatočná (luteálna insuficiencia), významnou terapeutickou modalitou. Ideálne je podanie v jeho čistej forme, keď sa uplatnia jeho prirodzené účinky nielen na progesterónové receptory v cytoplazme, ale aj na povrchu buniek.

Literatúra

1. V. Seifert-Klauss, M. Schmidmayr, E. Hobmaier, a T. Wimmer, "Progesterone and bone: a closer link than previously realized," *Climacteric*, roč. 15 Suppl 1, s. 26–31, apr. 2012.
2. M. A. C. Stephens, P. B. Mahon, M. E. McCaul, a G. S. Wand, "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress: Effects of biological sex and circulating sex hormones," *Psychoneuroendocrinology*, roč. 66, s. 47–55, dec. 2015.
3. A. Y. Gursoy, G. S. Caglar, M. Kiseli, E. Pabuccu, T. Candar, a S. Demirtas, "CRP at early follicular phase of menstrual cycle can cause misinterpretation for cardiovascular risk assessment," *Interv. Med. Appl. Sci.*, roč. 7, č. 4, s. 143–6, dec. 2015.
4. L. L. Wei, P. Hawkins, C. Baker, B. Norris, P. L. Sheridan, a P. G. Quinn, "An amino-terminal truncated progesterone receptor isoform, PRC, enhances progestin-induced transcriptional activity," *Mol. Endocrinol.*, roč. 10, č. 11, s. 1379–87, nov. 1996.
5. N. Schwartz, X. Xue, M. A. Elovitz, O. Dowling, a C. N. Metz, "Progesterone suppresses the fetal inflammatory response ex vivo," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, roč. 201, č. 2, s. 211.e1–9, aug. 2009.
6. J. C. Prior, M. Naess, A. Langhammer, a S. Forsmo, "Ovulation Prevalence in Women with Spontaneous Normal-Length Menstrual Cycles - A Population-Based Cohort from HUNT3, Norway," *PLoS One*, roč. 10, č. 8, s. e0134473, jan. 2015.
7. H. M. Buckler, C. A. Evans, H. Mamtara, H. G. Burger, a D. C. Anderson, "Gonadotropin, steroid, and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, roč. 72, č. 1, s. 116–24, jan. 1991.

8. H. L. Hambridge, S. L. Mumford, D. R. Mattison, A. Ye, A. Z. Pollack, M. S. Bloom, P. Mendola, K. L. Lynch, J. Wactawski-Wende, a E. F. Schisterman, "The influence of sporadic anovulation on hormone levels in ovulatory cycles," *Hum. Reprod.*, roč. 28, č. 6, s. 1687–94, jún. 2013.
9. J. H. Check, "Ovulation disorders: Part II. Anovulation associated with normal estrogen," *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, roč. 34, č. 2, s. 69–72, jan. 2007.
10. R. Azziz, K. S. Woods, R. Reyna, T. J. Key, E. S. Knochenhauer, a B. O. Yildiz, "The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, roč. 89, č. 6, s. 2745–9, jún. 2004.
11. J. Waldstreicher, N. F. Santoro, J. E. Hall, M. Filicori, a W. F. Crowley, "Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, roč. 66, č. 1, s. 165–72, jan. 1988.
12. M. M. Huber-Buchholz, D. G. Carey, a R. J. Norman, "Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, roč. 84, č. 4, s. 1470–4, apr. 1999.
13. L. G. Nardo a H. N. Sallam, "Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles," *Reprod. Biomed. Online*, roč. 13, č. 1, s. 47–57, júl. 2006.
14. M. G. Munro, H. O. D. Critchley, M. S. Broder, a I. S. Fraser, "FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age," *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, roč. 113, č. 1, s. 3–13, apr. 2011.
15. J. A. Maybin a H. O. Critchley, "Medical management of heavy menstrual bleeding," *Womens. Health (Lond. Engl.)*, dec. 2015.



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-hypofyzárnu os stimulujú spúšťacie mechanizmy GnRH receptorov hypofýzy, tzv. „flare – up“ efekt. Ich protažovaný účinok má za následok supresiu hypofyzárnych 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-hypofyzárnu 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



Funkcia a využitie progesterónu v období premenopauzy a menopauzy

Priemerná dĺžka života žien sa v priebehu 20. storočia predĺžila o 30 rokov. Obdobie vyhasínania funkcie vaječníkov sa však nemení. Súvisí to s ich fyziologickým starnutím, a tým aj hormonálnymi zmenami v období perimenopauzy a menopauzy¹. Podľa údajov Štatistického úradu žije momentálne na Slovensku vo veku od 45 do 65 rokov viac ako 700 000 žien. Preto si táto problematika vyžaduje zvýšenú pozornosť odbornej i laickej verejnosti. Veľkou výzvou je nájsť vhodnú terapiu, ktorá bude mať čo najmenej nežiaducich účinkov a dokáže zlepšiť kvalitu života u žien s menopauzálnymi symptómami. Cieľom hormonálnej terapie je liečiť deficienciu hormónov účinnými hormónmi, ktoré ponúkajú najlepší pomer benefit – riziko terapie. Veľmi dôležitú úlohu za posledné roky preto začala plniť terapia prirodzeným mikronizovaným progesterónom².

Progesterón

Progestagénne látky majú veľa dôležitých funkcií, vrátane regulácie menštruačného cyklu, terapie dysfunkčného krvácania, prevencie endometriálneho karcinómu a hyperplastických lézií a antikoncepcného účinku. Kvôli nežiaducim účinkom syntetických progestagénov sa vytvorila potreba využitia prírodného hormónu v klinickej praxi. Progesterón molekulárne identický s progestagénom, ktorý produkuje corpus luteum, sa primárne získava z rastlín – pivoňník batátový alebo sója³. Dlhú prevládala názor, že perorálne podávanie progesterónu má iba obmedzený účinok, pretože jeho biologická dostupnosť je výrazne znížená počas first-pass efektu v pečeni. Toto viedlo k rozšíreniu používania syntetických gestagénov, pretože sú viac rezistentné k pečenej degradácii. Syntetické gestagény však vykazujú množstvo nežiaducich účinkov. Pokrok v mikronizácii a vytvorenie suspenzie progesterónu v olejových roztokoch viedol k novým údajom, ktoré demonštrujú biologickú dostupnosť perorálne podávaného progesterónu². Na rozdiel od syntetických progestagénov, pri mikronizovanom progesteróne nebolo dokázané ovplyvňovanie nálady, pokles hladín HDL cholesterolu, alebo nepriaznivé ovplyvňovanie priebehu tehotenstva³.

Tabuľka 1. Reportované nežiaduce účinky progestagénnych látok³

Prírodný (mikronizovaný) progesterón	Syntetický progesterón
Únava Somnolencia	Edémy Nadúvanie Úzkosť Podráždenosť Depresie Myalgia

Využitie progesterónu v perimenopauze

Nástup klimaktéria je určený úbytkom ovariálnych folikulov. Dochádza k zníženiu produkcie ovariálnych steroidov a inhibítorov, spätnou väzbou sa zvyšujú hladiny hypotalamických a hypofyzálnych hormónov. Prvou známou perimenopauzy je zvýšené FSH pri ešte normálnej hladine LH a estradiolu, pravdepodobne v dôsledku poklesu hladín inhibínu. S ďalším znižovaním počtu folikulov dochádza k poklesu tvorby estradiolu a progesterónu. V dôsledku toho sa menštruačný cyklus predlžuje, až úplne ustáva. Iba u malého percenta žien v premenopauze nastáva náhla zástava cyklického menštruačného krvácania. Znižuje sa produkcia progesterónu, a tak sliznica maternice vďaka relatívnemu nadbytku estrogénov nadmerne rastie (hyperplázia). To je spojené so silným nepravidelným krvácaním¹.

Všetky dôkazy, najmä klinická štúdia Moen et al. 2004, výrazne poukazujú na fakt, že vyššie hladiny estradiolu (E2) a nižšie hladiny progesterónu (P4), ktoré sú typické pre menopauzu, sú dôvodom silného krvácania. To naznačuje, že perorálny mikronizovaný progesterón, ktorý stabilizuje endometrium a pokiaľ je podávaný v dlhých cykloch, znižuje aj hrúbku endometria, a stáva sa tak vhodnou terapiou⁴.

V prípade dysfunkčného krvácania je takisto jednou z možností čisto gestagénová terapia. Čisto gestagénovú liečbu používame, ak chceme doceliť sekrečnú premenu endometria, počas ktorej dôjde k zastaveniu krvácania a po jej ukončení k odlú-

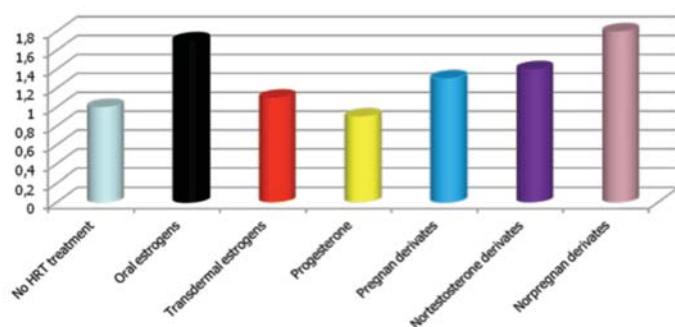


čieniu premeneného endometria. Tuto schému liečby nemožno použiť na deskvamované endometrium u hypoestrogénnych žien. Po zastavení akútneho dysfunkčného krvácania je nevyhnutne pacientku nastaviť na adekvátnu hormónovú terapiu, inak je pravdepodobnosť recidívy nepravidelného krvácania vysoká a existuje riziko atypických tkanivových zmien pri hyperestrogenizme. U ženy s nepravidelným krvácaním v dôsledku anovulačných cyklov je indikovaná cyklická substitúcia exogénnymi gestagénmi⁵. V štúdií, ktorá porovnávala efekt mikronizovaného progesterónu (300 mg/deň) a norethisterónu (15 mg/deň) u premenopauzálnych žien, menštruačné cykly boli veľmi dobre regulované obooma prípravkami, ale zastavenie dysfunkčného krvácania bolo častejšie dosiahnuté u žien, ktoré užívali progesterón⁶.

Využitie progesterónu v období menopauzy

Úlava od vazomotorických symptómov (návaly a nočné potenie) je primárny dôvod, prečo ženy vyhľadávajú hormonálnu terapiu v menopauze. Až 65 % žien v postmenopauze vo veku 40-65 rokov má skúsenosť s vazomotorickými symptómami. V placebom kontrolovanej randomizovanej štúdií Hitchcock a Prior (2012) boli pozorované účinky progesterónu na vazomotorické symptómy u žien v skorej menopauze. Štúdie sa zúčastnilo 133 zdravých žien vo veku 44-62, ktoré popisovali priemerne 6,8 epizód vazomotorických príznakov za deň a s priemerným skóre 17,0 (skóre=denná frekvencia x denná závažnosť+nočná frekvencia x nočná závažnosť). 75 žien užívalo progesterón a 58 žien placebo v období od 2003 do 2009. Z výsledkov štúdie vyplynulo, že perorálny mikronizovaný progesterón je efektívny pri liečbe návalov a nočného potenia u zdravých žien v štádiu skorej menopauzy. Účinok je výraznejší v spojení s kvalitným estrogénom. Progesterón nezvyšuje riziko venózneho tromboembólie a má pozitívny vplyv na endotelálnu funkciu. Poskytuje prídavné terapeutické benefity pre spánkovú funkciu a ochranu pred endometriálnou hyperpláziou. V kontrolovaných štúdiách progesterón nespôsobuje depresie, ani neovplyvňuje zmeny nálad⁷.

Graf 1. Výsledky E3N štúdie – Riziko vzniku tromboembólie pri HRT terapii



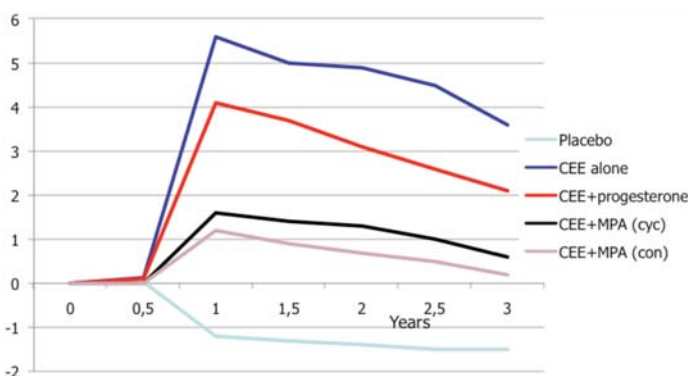
Obzvlášť významná z hľadiska bezpečnosti používania progesterónu v HRT terapii je E3N štúdia. Veľa štúdií poukazuje na fakt, že užívanie syntetických gestagénov zvyšuje relatívne riziko vzniku rakoviny prsníka. V prípade užívania mikro-

Tabuľka 2. Relatívne riziko vzniku rakoviny prsníka – E3N štúdia

E3N štúdia	Estrogén samotný	Estrogén + syntetický gestagén	Estrogén + dydrogesterón	Transdermálny estrogén + progesterón
Relatívne riziko	1,28	1,69	1,16	1,08

nizovaného progesterónu je v spojení s prsným tkanivom nižšie relatívne riziko². Štúdia PEPI (1995) potvrdila, že podávanie perorálneho mikronizovaného progesterónu v terapii HRT u postmenopauzálnych žien je efektívne v prevencii estrogén dependentnej endometriálnej stimulácie. Existuje niekoľko možností užívacích režimov. Dávkovacie režimy 300 mg/deň počas 10 dní, 200 mg/deň počas 12-14 dní, alebo 100 mg/deň počas 21-25 dní, sa všetky javia ako efektívne. Výsledky publikovaných klinických štúdií ukazujú minimálne alebo žiadne zmeny v metabolizme lipidov, krvného tlaku, alebo metabolizme sacharidov počas liečby mikronizovaným progesterónom. Hlásené boli iba minimálne nežiaduce účinky v súvislosti s touto terapiou. Závraty a ospalosť sú najčastejšie hlásené nežiaduce účinky, avšak týmto sa dá predísť dávkovaním terapie pred spaním⁸.

Graf 2. Vývoj HDL pod vplyvom rôznych gestagénov a progesterónu



Záver

HST je v rukách odborníka výborným nástrojom k výraznému zlepšeniu kvality života premenopauzálnych a menopauzálnych žien. Preto je veľmi vítané rozšírenie portfólia hormonálnych prípravkov, využiteľných v liečbe klimakterických ťažkostí. Liečba však musí byť individuálna za prísneho dodržiavania všetkých indikácií a podmienok aplikácie HST, aby bol jednoznačne preferovaný benefit nad rizikami tejto terapie. Obzvlášť, keď nové výsledky klinických štúdií jednoznačne poukazujú na bezpečnosť a vysokú efektivitu terapie perorálnym mikronizovaným progesterónom, či už v období perimenopauzy alebo menopauzy. Udržanie alebo zlepšenie kvality života týchto žien je pre nás imperatívom doby.

Literatúra

1. Fait T.: Klimakterium a hormonální substituční terapie. Moderní babičtví 3, 2004, s.1-12
2. P.-A. Regidor: Progesterone in Peri- and Postmenopause: A Review, Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014 Nov; 74(11): 995-1002
3. Barbara S. Apgar, M.D., M.S., and Grant Greenberg, M.D., M.A., University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan; Am Fam Physician. 2000 Oct 15;62(8):1839-1846.
4. J.C.Prior: Progesterone for Symptomatic Perimenopause Treatment – Progesterone politics, physiology and potential for perimenopause. Facts Views Vis Obgyn. 2011; 3(2): 109–120

5. Borovský M.,Krištúfková A.: Diferenciálna diagnostika porúch menštruačného cyklu. Ambulantná terapia, 2009, roč.7(1), s.18-22;www.solen.eu
6. Saarikoski S, Yliskoski M, Penttilä I. Sequential use of norethisterone and natural progesterone in premenopausal bleeding disorders. Maturitas. 1990;12:89–97
7. Ch.L.Hitchcock, J.C.Prior: Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms-a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women.Menopause: The Journal of North American Menopause Society.2012;Vol.19,No.8,pp. 886-893
8. Lignières B.:Oral Micronized Progesterone: Clinical Therapeutics,1999;Vol.21, No.1, 41-60



Progesterón pri hroziacom potrate a predčasnom pôrode, úloha progesterónu v tehotenstve

Progesterón je v luteálnej fáze cyklu a na začiatku tehotenstva produkovaný predovšetkým v žltom teliesku, v prípade jeho chirurgického odstránenia do 7. týždňa tehotnosti sa plod potratí. Neskôr jeho tvorbu preberá placenta, jeho produkcia stúpa z 0,1–40 mg/24 pred otehotnením na 250–600 mg/24 hodín v termíne pôrodu¹.

Pri viacpočetnej gravidite stúpa produkcia progesterónu aj nad 600 mg/24 hodín. Progesterón je syntetizovaný z cholesterolu v dvoch enzymatických krokoch, vo vnútri mitochondrií je cholesterol zmenený na pregnenolón pomocou enzýmu katalyzovaného cytochrómom P450, následne je pregnenolón konvertovaný v endoplazmatickom retikule na progesterón prostredníctvom 3beta hydroxysteroid dehydrogenázy. Po konverzii je difúziou vylučovaný do okolia. Cholesterol potrebný na syntézu progesterónu je vychytávaný z materského obehu, kde koluje vo forme LDL cholesterolu. V tomto sa syntéza líši od placentárnych estrogénov, ktorých prekursori sú produkované nadobličkou plodu. Kým pri úmrtí plodu prudko klesá hladina estrogénov v krvi, hladiny progesterónu a HCG zostávajú zvýšené aj niekoľko týždňov.

Účinky progesterónu počas tehotenstva sú komplexné, ich cieľom je udržanie tehotnosti v maternici a ochrana plodu pred nepriaznivými vplyvmi. Progesterón spolu s estrogénmi a relaxínom spôsobuje postupný pokles odporu uterinných ciev s narastajúcim gestačným vekom, čím sa zvyšuje prietok krvi maternicou a placentou, tak aby bola zabezpečená dostatočná výživa plodu a placenty². Progesterón je zodpovedný aj za zmeny v zložení cervikálneho hlienu, ktorý nabera viskoelastické vlastnosti pevnej hmoty, vzniká tak tzv. cervikálna zátka, ktorá bráni ascenzii infekčných agens³, zároveň uľahčuje migráciu neutrofilov do vaginálneho sekrétu, čím zvyšuje obranyschopnosť pošvy⁴. Progesterón napomáha udržať pokojový stav myometria a dôležitú úlohu zohráva aj pri prevencii predčasného dozrievania krčka maternice.

Progesterón pri hroziacom potrate v I. trimestri

Ako hroziaci potrat označujeme ultrazvukom potvrdenú vnúťromatnicovú graviditu, u ktorej sa vyskytlo krvácanie, ktoré môže byť sprevádzané bolesťami v podbruší, tieto komplikácie sa vyskytnú u 20–25 % tehotných⁵. Celkové riziko potratu do 20. týždňa gravidity kolíše okolo 26 %, u tehotných s už dokázanou akciou srdca plodu je o niečo nižšie (5–12 %)⁶. V prípade ultrazvukového nálezu subchoriálneho hematómu je riziko potratu až 50 % v závislosti od jeho veľkosti a lokalizácie⁷. Dôležitým faktorom je aj gestačný týždeň, v ktorom sa krvácanie objavilo, ak je to pred 6. týždňom, riziko potratu je 29 %, ak po 7. týždni, riziko klesá na 8 %⁸.

Ako najčastejšia liečba sa odporúča pokojový režim a z liekov sa u nás podávajú he-mostyptiká a gestagény. Priaznivý efekt prísneho pokojového režimu a hospitalizácie nebol multianalýzou z Cochrane databázy dokázaný⁹. Nízka fyzická aktivita v tehotnosti má svoje riziká a komplikácie, ako sú tromboembolická choroba, svalová atrofia, strata kostnej hmoty a bolesti chrbta^{10–11}. Zjednodušene možno povedať, že pokojový režim a hospitalizácia neznižuje riziko potratu alebo predčasného pôrodu, za to však zvyšuje riziko smrti matky. Ženy nútené dodržiavať pokojový režim sú vystavené riziku emočného, familiárneho a ekonomického stresu, často aj sebaobviňovaniu v prípade neúspechu¹².

Progesterón je esenciálny hormón pre zachovanie a úspešné pokračovanie tehotenstva. Niektoré štúdie preukázali nižšie hladiny progesterónu u žien s hroziacim potratom, a preto sa luteálna insuficiencia považuje za jednu z možných príčin





potratu¹³. Nízke hladiny progesterónu na začiatku tehotenstva sú spojené aj s inými komplikáciami, nízkou pôrodnou hmotnosťou plodu (RR: 5,28) a hypertenzným ochorením (RR: 8,43)¹⁴. Dôkaz luteálnej insuficiencie je veľmi zložitý, nízke hladiny progesterónu nemusia byť príčinou potratu, ale dôsledkom zníženej produkcie HCG u nezdravého plodu. Napriek tomu sa podávanie gestagénov veľmi často používa v manažmente hroziaceho potratu¹⁵. Nebol zaznamenaný rozdiel v efekte pri vaginálnom podaní (RR: 0,54) oproti perorálnemu (RR: 0,47).¹⁶ Existujú aj prvé práce dokazujúce, že suplementácia progesterónom v prvom trimestri znižuje riziko výskytu gestačnej hypertenzie a fetálneho distresu v priebehu gravidity¹⁷.

Pri suplementácii progesterónu u rekurentných potratov nie sú výsledky štúdie jednoznačné. Posledná prospektívna multicentrická štúdia na súbore 836 žien nepotvrdila signifikantné zvýšenie donosenia plodu oproti placebo¹⁸. Naproti tomu Cochraneova databáza udáva pozitívny efekt suplementácie u žien s rekurentným potratom s RR: 0,39¹⁹.

Progesterón pri hroziacom predčasnom pôrode

Predčasný pôrod predstavuje hlavnú príčinu perinatálnej mortality a morbiditu v rozvinutých krajinách. Približne 11 % novorodencov sa rodí predčasne²⁰. Hoci časť predčasných pôrodov tvorí iatrogénna prematurita, keď sa tehotenstvo ukončuje predčasne z indikácie matky alebo plodu, výraznú väčšinu tvoria predčasné pôrody po predčasnom odtoku plodovej vody, idiopatického predčasného pôrodu alebo v dôsledku cervikálnej insuficiencie²¹. Primárna prevencia je pomerne náročná a zložitá, predstavuje intervencie na poli verejného zdravotníctva, napríklad redukcia stresu u tehotných, zákaz nočnej práce pre tehotné, boj proti fajčeniu v tehotenstve a boj proti adolescentným graviditám²².

Zavedením transvaginálnej sonografie ako skríningovej metódy pri identifikácii rizika predčasného pôrodu, bolo možné zaviesť aj koncepty sekundárnej prevencie predčasného pôrodu²³. Do úvahy prichádzajú tri možnosti, vaginálne podanie progesterónu, aplikácia pesaru alebo cerclage uterinného cervixu. Ženy s predčasným pôrodom často vykazujú znížené hladiny progesterónu, ktoré sa klinicky prejavia skracovaním krčka maternice v II. trimestri²⁴. Podanie antagonistu progesterónu (mifepriston) spôsobí dozrievanie krčka maternice a občas aj nástup kontrakcie. Vaginálna aplikácia progesterónu u žien so skráteným cervixom znižuje riziko predčasného pôrodu pred 33. týždňom o 45 % a celkovo zlepšuje perinatálny výsledok v liečenej skupi-

ne²⁵. Pri hodnotení cost benefit vaginálneho podania progesterónu u žien so skráteným cervixom v II. trimestri sa zistil pokles predčasných pôrodov v USA približne o 100 000 ročne, a to pri výraznej finančnej úspore²⁶. Vaginálne podanie progesterónu vykazuje rovnakú efektívnosť ako cerclage, pri vylúčení rizika operačných a anestéziologických komplikácií²⁷. Vaginálny progesterón vykazuje vyššiu účinnosť ako parenterálne podanie 17 alfa OH progesterónu kaproátu. Dôvodom je zrejme lokálny protizápalový efekt progesterónu, čím zabraňuje dozrievaniu cervixu spôsobeného endotoxínom²⁸.

Riziko opakovania spontánneho predčasného pôrodu kolíše medzi 30–50 % a väčšinou sa vyskytuje v podobnom gestačnom veku plodu. Pravdepodobnosť opakovania sa zvyšuje počtom predčasných pôrodov v anamnéze²⁹. Vaginálne podávanie progesterónu môže znížiť riziko opakovania predčasného pôrodu až o 30 %, zároveň vedie k signifikantnej redukcii novorodeneckej morbiditu a mortality³⁰.

Vaginálna aplikácia progesterónu sa osvedčila aj ako dlhodobá tokolyza u žien s predčasnými kontrakciami, viedla k 30% redukcii predčasných pôrodov a priemerne predĺžila tehotenstvo približne o 14 dní³¹.

Viacplodová gravidita je samostatným rizikovým faktorom predčasného pôrodu. V poslednej dobe vďaka metódam asistovanej reprodukcie počet viacpočetných tehotenstiev narastá, čím sa zvyšuje aj počet predčasných pôrodov. Vaginálna aplikácia progesterónu u žien s viacpočetnou graviditou a skráteným krčkom maternice znižuje riziko pôrodu plodu pod 1 500 g o 13 % a zároveň znižuje aj výskyt neonatálnej RDS a potreby umelej ventilácie³².

Záver

Progesterón je hormón, ktorého hlavný účinok je umožnenie tehotenstva a jej zachovanie od vzniku až do pôrodu. Znížené hladiny progesterónu môžu viesť k potratu alebo predčasnému pôrodu. Jeho suplementácia u žien s príznakmi hroziaceho potratu, s rekurentným potrácaním môže zvýšiť úspešnosť donosenia gravidity. Zavedením celoplošného skríningu merania dĺžky cervixu vaginálnou sonografiou a následného podávania vaginálneho progesterónu možno zredukovať počet predčasných pôrodov až o 45 %. Rovnako suplementácia progesterónu u žien s anamnézou predčasného pôrodu a u žien po liečbe predčasných kontrakcií signifikantne predlžuje trvanie gravidity. Pozitívny efekt vaginálneho podávania progesterónu bol zaznamenaný aj pri viacpočetnej gravidite.

Literatúra

1. G. Cunningham, K. J. Leveno, S. Bloom, C. Spong, J. Dashe, B. Hoffman, B. Casey, a J. Sheffield, Williams Obstetrics. McGraw, 2014.
2. E. Jauniaux, M. R. Johnson, D. Jurkovic, B. Ramsay, S. Campbell, a S. Meuris, "The role of relaxin in the development of the uteroplacental circulation in early pregnancy", Obstet. Gynecol., roč. 84, č. 3, s. 338–42, sep. 1994.
3. S. K. Bastholm, N. Becher, P. R. Stubbe, I. S. Chronakis, a N. Uldbjerg, "The viscoelastic properties of the cervical mucus plug", Acta Obstet. Gynecol. Scand., roč. 93, č. 2, s. 201–8, feb. 2014.
4. S. Lasarte, R. Samaniego, L. Salinas-Muñoz, M. A. Guia-Gonzalez, L. A. Weiss, E. Mercader, E. Ceballos-García, T. Navarro-González, L. Moreno-Ochoa, F. Perez-Millan, M. Pion, P. Sanchez-Mateos, A. Hidalgo, M. A. Muñoz-Fernandez, a M. Relloso, "Sex Hormones Coordinate Neutrophil Immunity in the Vagina by Controlling Chemokine Gradients", J. Infect. Dis., roč. 213, č. 3, s. 476–84, feb. 2016.
5. Y. Tannirandorn, S. Sangsawang, S. Manotaya, B. Uerpaiojkit, P. Samritpradit, a D. Charoenvidhya, "Fetal loss in threatened abortion after embryonic/fetal heart activity", Int. J. Gynaecol. Obstet., roč. 81, č. 3, s. 263–6, jún. 2003.
6. L. M. Hill, D. Guzik, J. Fries, a J. Hixson, "Fetal loss rate after ultrasonically

- documented cardiac activity between 6 and 14 weeks, menstrual age", J. Clin. Ultrasound, roč. 19, č. 4, s. 221–3, máj. 1991.
7. M. M. Abu-Yousef, J. J. Bleicher, R. A. Williamson, a C. P. Weiner, "Subchorionic hemorrhage: sonographic diagnosis and clinical significance", AJR. Am. J. Roentgenol., roč. 149, č. 4, s. 737–40, okt. 1987.
8. F. M. S. Basama a F. Crosfill, "The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage", Arch. Gynecol. Obstet., roč. 270, č. 2, s. 86–90, sep. 2004.
9. A. Aleman, F. Althabe, J. Belizán, a E. Bergel, "Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage", Cochrane database Syst. Rev., č. 2, s. CD003576, jan. 2005.
10. G. J. Kovacevich, S. A. Gaich, J. P. Lavin, M. P. Hopkins, S. S. Crane, J. Stewart, D. Nelson, a L. M. Lavin, "The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes", Am. J. Obstet. Gynecol., roč. 182, č. 5, s. 1089–92, máj. 2000.
11. C. Allen, P. Glasziou, a C. Del Mar, "Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation", Lancet (London, England), roč. 354, č. 9186, s.



Využitie progesterónu v gynekológii a pôrodníctve

1229–33, okt. 1999.

12. A. Gupton, M. Heaman, a T. Ashcroft, "Bed rest from the perspective of the high-risk pregnant woman," *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.*, roč. 26, č. 4, s. 423–30, jan. .

13. A. I. Csapo, M. O. Pulkkinen, B. Ruttner, J. P. Sauvage, a W. G. Wiest, "The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, roč. 112, č. 8, s. 1061–7, apr. 1972.

14. S. He, J. C. Allen, R. Malhotra, T. Østbye, T. C. Tan, S. He, J. C. Allen, R. Malhotra, T. Østbye, a T. Chye, "Association of maternal serum progesterone in early pregnancy with low birth weight and other adverse pregnancy outcomes Association of maternal serum progesterone in early pregnancy with low birth weight and other adverse pregnancy outcomes," roč. 7058, č. January, 2016.

15. A. E. Schindler, "First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure," *Gynecol. Endocrinol.*, roč. 18, č. 1, s. 51–7, jan. 2004.

16. H. J. A. Carp, "Progestogens in the prevention of miscarriage," *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, dec. 2015.

17. M. R. Zainul Rashid, J. F. Lim, N. H. M. Nawawi, M. Luqman, M. F. Zolkeplai, H. S. Rangkuty, N. A. Mohamad Nor, A. Tamil, S. A. Shah, S. W. Tham, a A. E. Schindler, "A pilot study to determine whether progesterone supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae," *Gynecol. Endocrinol.*, roč. 30, č. 3, s. 217–20, mar. 2014.

18. A. Coomarasamy, H. Williams, E. Truchanowicz, P. T. Seed, R. Small, S. Quenby, P. Gupta, F. Dawood, Y. E. M. Koot, R. Bender Atik, K. W. M. Bloemenkamp, R. Brady, A. L. Briley, R. Cavallaro, Y. C. Cheong, J. J. Chu, A. Eapen, A. Ewies, A. Hoek, E. M. Kaaijk, C. A. M. Koks, T.-C. Li, M. MacLean, B. W. Mol, J. Moore, J. A. Ross, L. Sharpe, J. Stewart, N. Vaithilingam, R. G. Farquharson, M. D. Kilby, Y. Khalaf, M. Goddijn, L. Regan, a R. Rai, "A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages," *N. Engl. J. Med.*, roč. 373, č. 22, s. 2141–8, nov. 2015.

19. D. M. Haas a P. S. Ramsey, "Progestogen for preventing miscarriage," *Cochrane database Syst. Rev.*, roč. 10, s. CD003511, jan. 2013.

20. C. N. Schoen, S. Tabbah, J. D. Iams, A. B. Caughey, a V. Berghella, "Why the United States preterm birth rate is declining," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, roč. 213, č. 2, s. 175–80, aug. 2015.

21. J. J. Henderson, O. A. McWilliam, J. P. Newnham, a C. E. Pennell, "Preterm birth aetiology 2004–2008. Maternal factors associated with three phenotypes: spontaneous preterm labour, preterm pre-labour rupture of membranes and medically indicated preterm birth," *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.*, roč. 25, č. 6, s. 642–7, jún. 2012.

22. J. Bouyer, E. Papiernik, a J. Dreyfus, "Prevention of preterm birth and perinatal risk reduction," *Isr. J. Med. Sci.*, roč. 22, č. 3–4, s. 313–7, jan.

23. J. D. Iams, R. L. Goldenberg, P. J. Meis, B. M. Mercer, A. Moawad, A. Das, E. Thom, D. McNellis, R. L. Copper, F. Johnson, a J. M. Roberts, "The length

of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network," *N. Engl. J. Med.*, roč. 334, č. 9, s. 567–72, feb. 1996.

24. R. Romero, L. Yeo, P. Chaemsathong, T. Chaiworapongsa, a S. S. Hassan, "Progesterone to prevent spontaneous preterm birth," *Semin. Fetal Neonatal Med.*, roč. 19, č. 1, s. 15–26, feb. 2014.

25. S. S. Hassan, R. Romero, D. Vidyadhari, S. Fusey, J. K. Baxter, M. Khandelwal, J. Vijayaraghavan, Y. Trivedi, P. Soma-Pillay, P. Sambarey, A. Dayal, V. Potapov, J. O'Brien, V. Astakhov, O. Yuzko, W. Kinzler, B. Dattel, H. Sehdev, L. Mazheika, D. Manchulenko, M. T. Gervasi, L. Sullivan, A. Conde-Agudelo, J. A. Phillips, a G. W. Creasy, "Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial," *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, roč. 38, č. 1, s. 18–31, júl. 2011.

26. A. G. Cahill, A. O. Odibo, A. B. Caughey, D. M. Stamilio, S. S. Hassan, G. A. Macones, a R. Romero, "Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, roč. 202, č. 6, s. 548.e1–8, jún. 2010.

27. A. Conde-Agudelo, R. Romero, K. Nicolaides, T. Chaiworapongsa, J. M. O'Brien, E. Cetingoz, E. da Fonseca, G. Creasy, P. Soma-Pillay, S. Fusey, C. Cam, Z. Alfirevic, a S. S. Hassan, "Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, roč. 208, č. 1, s. 42.e1–42.e18, jan. 2013.

28. A.-E. Furcron, R. Romero, O. Plazyo, R. Unkel, Y. Xu, S. S. Hassan, P. Chaemsathong, A. Mahajan, a N. Gomez-Lopez, "Vaginal progesterone, but not 17 α -hydroxyprogesterone caproate, has antiinflammatory effects at the murine maternal-fetal interface," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, roč. 213, č. 6, s. 846.e1–846.e19, dec. 2015.

29. M. S. Esplin, E. O'Brien, A. Fraser, R. A. Kerber, E. Clark, S. E. Simonsen, C. Holmgren, G. P. Mineau, a M. W. Varner, "Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery," *Obstet. Gynecol.*, roč. 112, č. 3, s. 516–23, sep. 2008.

30. C. A. Combs, "Vaginal progesterone or cerclage to prevent recurrent preterm birth?," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, roč. 208, č. 1, s. 1–2, jan. 2013.

31. A. Suhag, G. Saccone, a V. Berghella, "Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, roč. 213, č. 4, s. 479–87, okt. 2015.

32. W. El-Refaie, M. S. Abdelhafez, a A. Badawy, "Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety," *Arch. Gynecol. Obstet.*, roč. 293, č. 1, s. 61–7, jan. 2016.



Progesterone LadeePharma 100 mg

Progesterone LadeePharma 200 mg



Profil prípravku

Zloženie

Každá jedna kapsula obsahuje 100, resp. 200 mg účinnej látky progesterónu.

Charakteristika

Progesterón je pohlavný hormón tvorený v corpus luteum ovárií (u tehotných tiež v placentе). Ako medziprodukt syntézy androgénov a estrogénov sa takisto nachádza v kôre nadobličiek a v malom množstve v testes. Syntetizovaný je z cholesterolu cez medziprodukt pregnenolón.

Mechanizmus účinku a farmadynamické vlastnosti

Fyziologické účinky progesterónu sú všeobecne známe. Spôsobuje rozvoj duktálnych a lobulárnych štruktúr v prsných žľazách, podporuje maturáciu endometria v druhej polovici menštruačného cyklu (t.j. stimuluje prechod z proliferácie do sekrečnej fázy).

Fyziologicky progesterón vykazuje tiež antiestrogénny vplyv počas luteálnej fázy inaktívaciou biologicky potentného estradiolu konverziou na omnoho menej aktívny estrón. Jeho prídanie k estrogénu tak znižuje riziko hyperplázie endometria.

Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika progesterónu nezávisí od dávky. Mikronizovaný progesterón sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva s dosiahnutím maximálnej plazmatickej koncentrácie za 1–3 hodiny. Následne je z 96 až 99 % viazaný na proteíny plazmy, a to na albumín (50–54 %) a transkortín (43–48 %). Hlavné metabolity sú 20 α -hydroxy-4 α -pregnanolón a 5 α -dihydroprogesterón. Močom sa vylúči až 95 % materskej molekuly v podobe glukuronidov (najmä 3 α -5 β -pregnandiol).

Indikácie

Užívanie prípravku je indikované pri patologických stavoch charakterizovaných nedostatkom progesterónu. Ide o stavy luteálnej insuficencie – premenštruačný syndróm, nepravidelnú menštruáciu, ktorá je podmienená dysovuláciou (príp. anovuláciou), premenopauzu – a/alebo o hormonálnu substitučnú liečbu klimakterického syndrómu (ako doplnok estrogénnej liečby).

Kontraindikácie

Prípravok sa nesmie podávať pri známej precitlivenosti na ktorúkoľvek obsiahnutú látku. Kontraindikáciou je takisto ťažké zlyhávanie pečene, vaginálne krvácanie neznámeho pôvodu, karcinóm prsníka alebo pohlavných orgánov, aktívna tromboembólia alebo tromboflebitída alebo ich prítomnosť v súvislosti s estrogénnou liečbou v osobnej anamnéze. Kontraindikáciou je takisto krvácanie do mozgu v súvislosti s estrogénnou liečbou a porfýria.

Klinické skúsenosti

Výber gestagénu u žien s dysfunkčným krvácaním sa odvíja od aktuálneho klinického stavu a takisto od prania počatia. Tieto látky vo farmakologických účinných dávkach zabraňujú predovšetkým vzniku hyperplázie endometria. U žien s nepravidelným krvácaním v dôsledku chýbajúcej ovulácie je teda ich cyklická substitúcia minimálne počas 12 dní každý mesiac veľmi žiaduca. U žien plánujúcich otehotnenie sú syntetické gestagény nevhodné, a preto je voľbou prirodzený progesterón, dostupný v mikronizovanej forme, prípadne jeho deriváty.

Premenopauzálna žena

Účinnosť mikronizovaného progesterónu v uvádzaných indikáciách je podložená mnohými štúdiami. Pri sekundárnej dysmenorei ide napr. o randomizovanú placebo kontrolovanú štúdiu sledujúcu jeho účinnosť v dávkach 200 a 300 mg počas desiatich dní (n = 60). Ku krvácaniu zo spádu (angl. withdrawal bleeding) došlo u 90 % žien liečených 300 mg a u 58 % žien užívajúcich 200 mg; pri placebe išlo len o 29 %. Priemerná doba do objavenia krvácania sa medzi jednotlivými prístupmi významne nelíšila – 10,4 vs. 8,7 vs. 10,7 dní¹.

Priaznivý vplyv mikronizovaného progesterónu u premenopauzálnych žien s dysfunkčným krvácaním sa o. i. opiera o výsledky



Využitie progesterónu v gynekológii a pôrodníctve

randomizovanej klinickej štúdie zahrňujúcej 80 žien, ktoré boli liečené norethisterónom v dennej dávke 15 mg alebo progesterónom 300 mg podávaným od 15. do 24. dňa menštruačného cyklu. Iniciálne choré trpeli metrorrhágiou ($n = 39$), hypermenorrhoeou ($n = 19$), menorrhágiou ($n = 15$) a nepravidelnou menštruáciou ($n = 7$). Histologickým vyšetrením sa zistila prítomnosť cysticky glandulárnej hyperplázie endometria, proliferatívne endometrium alebo jeho nekompletná maturácia. S odstupom 3 až 6 mesiacov neboli ani v jednej z odobratých vzoriek liečených žien zaznamenané hyperplastické zmeny, čo neplatilo o vzorkách žien, ktoré predčasne ukončili liečbu².

Postmenopauzálné ženy

Účinnosť mikronizovaného progesterónu (200 mg/deň) u postmenopauzálnych žien pridanej ku konjugovanému ekvinnému estrogénu (0,625 mg/deň) sa hodnotila v rámci 3-ročnej multicentrickej prospektívnej a placebom kontrolovanej štúdie PEPI ($n = 596$). Primárne sa sledoval vplyv tejto liečby v prevencii hyperplázie endometria jednak v porovnaní s placebom, jednak v porovnaní s medroxyprogesterónom acetátu (2,5 alebo 10 mg/deň), takisto v kombinácii s uvedenou dávkou estrogénu. U žien liečených len estrogénom sa omnoho častejšie vyvinula cystická, adenomatózna alebo atypická hyperplázia endometria, ako tomu bolo u žien užívajúcich samotné placebo – 27,7 % vs. 0,8 %, 22,7 % vs. 0,8 % a 11,8 % vs. 0 % ($p < 0,001$). Početnosť hyperplázie u žien liečených niektorým z režimov estrogén + progestín bola rovnaká ako u žien na placebe ($p = 0,16$). U žien s nevykrytou gestagénnou zložkou, t.j. len na estrogéne, boli v porovnaní s placebom častejšie vykonávané neplánované biopsie (66,4 % vs. 8,4 %; $p < 0,001$) a kŕeťáže (17,6 % vs. 0,8 %; $p < 0,001$). Mikronizovaný progesterón bol v tejto štúdii porovnateľne účinný ako použité režimy medroxyprogesterón acetátu v protekcii endometria pred hyperplastickými zmenami vyvolanými práve estrogénom^{3,4}. Z ďalších prác ide napr. o 6-mesačnú prospektívnu štúdiu, v rámci ktorej bola jeho účinnosť v dávke 200 mg preukázaná pri kombinácii s konjugovaným estrogénom v dennej dávke 0,625 mg i transdermálnym estradiolom v dávke 1,5 mg ($n = 63$). Ani u jednej zo žien nebola na konci štúdie zaznamenaná prítomnosť hyperplastického endometria⁵.

V štúdii autorského kolektívu Gillet et al. sledujúcej 125 žien v postmenopauze sa hodnotila účinnosť hormonálnej substitučnej liečby s obsahom estrogénu a mikronizovaného progesterónu (100 mg/deň) podávanej počas šiestich mesiacov. Ani tu nebol u žiadnej zo žien zaznamenaný vznik hyperplastického endometria. Amenorea bola dosiahnutá u viac ako 90 % liečených žien⁶.

Mikronizovaný progesterón 300 mg na večer v randomizovanej štúdii so 133 zdravými ženami (vek: 44 až 62 rokov) s vazomotorickými symptómami (priemerná hodnota VMS: 17,0) bol ďalej výrazne účinnejší ako placebo v ich redukcii – priemerný pokles o 10,0 vs. 4,4 body. Liečbu progesterónom pritom nesprievádzali žiadne závažné nežiaduce účinky⁷.

Tehotenstvo a laktácia

K dispozícii nie sú údaje svedčiace o negatívnom vplyve podávania progesterónu na priebeh tehotenstva alebo výskyt vrodených vývojových chýb. Hoci neexistuje relevantná indikácia pre použitie progesterónu počas dojčenia, nebol zaznamenaný akýkoľvek jeho možný negatívny vplyv na priebeh laktácie. Fertilita nie je progesterónom nijako negatívne ovplyvnená.

Bezpečnosť a znášanlivosť

Užívanie progesterónu chorí obvykle dobre znášajú. Najčastejšie uvádzanými nežiaducimi účinkami s počtom 1 – 10 % sú bolesť hlavy, menštruačné poruchy vrátane amenorey a vaginálne krvácanie. Menej často, t.j. s počtom 0,1 – 1 %, sa objavuje retencia tekutín, ospalosť, závraty, tráviace ťažkosti, vyrážka, akné a mastodýnia. Ostatné možné nežiaduce účinky (teplota, žihľavka a i.) sa vyskytujú s výrazne nižšou frekvenciou.

Liekové interakcie

Podobne, ako je to pri progestínoch, treba pamätať na riziko farmakokinetických liekových interakcií pri užívaní progesterónu spoločne s látkami ovplyvňujúcimi aktivitu cytochrómu P450. Na znížení plazmatickej hladiny sa podieľajú jeho induktoři, akými sú napr. barbituráty, antiepileptiká (karbamazepín, fenytoín), rifampicín, ľubovník bodkovaný, fajčenie a i.⁸. Naopak, zvýšenie biologickej dostupnosti progesterónu môžu podnietiť inhibítory uvedenej izoformy, napr. ketokonazol. Progesterón môže takisto interferovať s účinkami bromokriptínu a môže zvyšovať plazmatickú hladinu cyklosporínu.

Všeobecne gastagény potom môžu znižovať toleranciu glukózy, v dôsledku čoho sa môže zhoršiť inzulínová rezistencia, alebo znížiť účinnosť iných antidiabetík.

Dávkovanie a spôsob podania

Prípravok je určený na perorálne užívanie, nemá sa užívať súčasne s jedlom. V žiadnej z uvádzaných indikácií nesmie byť prekročená jednorazová dávka 200 mg. Pri luteálnej insuficiencii je odporúčaná dávka v rozpätí 200–300 mg/d, a to v jednej dávke pred spaním (200 mg) alebo 300 mg v dvoch denných dávkach počas desiatich dní (17.–26. deň cyklu). Ak sa podáva ako súčasť hormonálnej substitučnej liečby pri menopauze, denná dávka je 200 mg – t.j. 2-krát denne 100 mg alebo 1-krát 200 mg večer, a to v posledných dvoch týždňoch každého terapeutického cyklu.

Držiteľ registračného rozhodnutia

LADEEPHARMA Slovakia s.r.o.

Poznámka

Štatút prípravku: liečivý prípravok, schválený ŠÚKL. Úhrada z prostriedkov verejného zdravotného poistenia: nie je hrazený, plne si ho hradí pacientka. Profil prípravku spracoval kolektív autorov pod vedením MUDr. Jiřího Slívy, Ph.D., s využitím odbornej literatúry.

Literatúra

1. Shangold MM, Tomai TP, Cook JD et al. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea. *Fertil.Steril.* 1991; 56: 1040-1047.
2. Saarikoski S, Yliskoski M, Penttilä I. Sequential use of norethisterone and natural progesterone in pre-menopausal bleeding disorders. *Maturitas* 1990; 12: 89-97.
3. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997; 27: 261-274.
4. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275: 370-375.

5. Dupont A, Dupont P, Cusan L et al. Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women. *Maturitas* 1991; 13: 297-311.
6. Gillet JY, Andre G, Faguer B et al. Induction of amenorrhea during hormone replacement therapy: optimal micronized progesterone dose. A multicenter study. *Maturitas* 1994; 19: 103-115.
7. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms—a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2012; 19: 886-893.
8. Berbis P, Bun H, Geiger JM et al. Acitretin (RO10-1670) and oral contraceptives: interaction study. *Arch.Dermatol.Res.* 1988; 280: 388-389.

Prírodný mikronizovaný progesterón

Indikácie a dávkovanie



	Perorálna aplikácia	Vaginálna aplikácia
Hormonálna substitúcia počas a po menopauze ¹⁻⁶		
Cyklicky (sekvenčne)	200 - 300 mg (15. - 28. deň menštruačného cyklu) 12 - 14 dní/mesiac	V prípade únavy, alebo závratov rovnaké dávkovanie ako pri perorálnej aplikácii
Kontinuálne	100 mg	
Bežne používané režimy pre mikronizovaný Progesteron/Estrogen		
Substitúcia Estrogénov Ochrana endometria	estrogén podľa individuálnej potreby	
	mikronizovaný progesterón 200 mg/deň	
Substitúcia estrogénov Ochrana endometria Amenorea	estrogén podľa individuálnej potreby	
	mikronizovaný progesterón 100-200 mg/deň	
Luteálna insuficiencia ¹⁻⁷		
• premenštruačný syndróm • nepravidelný menštruačný cyklus • nedostatok progesterónu v premenopauze	200 mg 15. - 26. deň menštruačného cyklu (alebo až do 28. dňa) →12 (14) dní/mesiac	V prípade únavy, alebo závratov rovnaké dávkovanie ako pri perorálnej aplikácii
Hroziaci potrat ¹⁻⁸ / Prevencia predčasného pôrodu (predčasný pôrod) ¹⁻¹⁹		
Hroziaci potrat		200 - 400 mg/deň, rozdelených do 2 dávok, do 12. týždňa tehotenstva
Prevencia predčasného pôrodu		200 mg/deň do 34. týždňa tehotenstva
Udržiavacia dávka	200 mg/deň do 36. týždňa tehotenstva	200 - 400 mg/deň do 36. týždňa tehotenstva
Podpora luteálnej fázy v stimulovaných IVF cykloch ¹⁻²²		
Odporúčané dávkovanie v IVF cykloch pri štandardných stimuláciách		400 – 600 mg/deň, rozdelených do 2 až 3 denných dávok/ začínajúc dňom aplikácie HCG injekcie až do 12. týždňa tehotenstva
Premenopauzálne poruchy cyklu a sekundárna amenorea ¹		
	200 - 400 mg/deň	



Referencie



Substitúcia hormónov počas a po menopauze

1. Writing Group for the PEPI Trial: Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology on postmenopausal women. *JAMA*. 1996; 275:370-5.
2. Whitehead MI: The effects of oestrogens and progestogens on the postmenopausal endometrium. *Maturitas* 1978; 1:87-98.
3. Van Gorp T, Neven P: Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas* 2004; 42:93-104.
4. Wells M, Sturdee DW, Barlow DH, et al.: Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *Br Med J* 2002; 325:239-43.
5. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM et al.: Effects of estrogen plus progestin on gynaecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1739-48.
6. Gillet JY, Andre G, Faguer B, et al.: Induction of amenorrhea during hormone replacement therapy: optimal micronized progesterone dose. A multicenter study. *Maturitas*. 1994; 19(2):103-15.

Luteálna insuficiencia

1. Dennerstein L, Spencer-Gardner C, Gotts G et al.: Progesterone and the premenstrual syndrome: a double-blind trial. *Br med J* 1985; 290:1617-21.
2. De Lignieres B, Vincens M: Differential effects of exogenous oestradiol and progesterone on mood in postmenopausal women: individual dose/effect relationship. *Maturitas* 1982; 4:67-72.
3. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R et al.: Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001; 8:10-6.
4. Dalton K: Premenstrual syndrome and progesterone therapy. London: Heinemann, 1977.
5. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ et al.: A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995; 274:51-7.
6. Vanselow W, Dennerstein L, Greenwood KM et al.: Effect of progesterone and its 5 and 5-metabolites on symptoms of premenstrual syndrome according to route of administration. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1996; 17:29-38.
7. Wyatt K, Dimmock P, Jones P et al.: Efficiency of progestogen in management of premenstrual syndrome: systematic review. *Br Med J* 2001; 323:1-8.

Hroziaci potrat

1. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G: Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ* 2004; 329:152-5.
2. Wahabi HA, Abed Althaga fiNF, Elawad M: Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD005943.
3. Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB et al.: Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician* 2005; 72:1243-1250.
4. Pandey MK, Rani R, Agrawal S: An update in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272:95-108.
5. Branch DW, Gibson M, Silver RM: Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 363(18):1740-7.
6. Arck P: Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online* 2008; 17:101-113.

7. Lovely LP, Fazleabas AT, Fritz MA et al.: Prevention of endometrial apoptosis: randomized prospective comparison of human chorionic gonadotropin versus progesterone treatment in the luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2351-2356.
8. Von Wolff M, Strowitzki T: Habituelle Aborte - ein multifaktorielles Krankheitsbild. *Gynäkol Endokrinol* 2005; 3:7-17.

Prevenencia predčasného pôrodu

1. Da Fonseca EB, Celik E, Parra M et al.: Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357:462-9.
2. Muglia LJ, Katz M: The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2010; 362:529-35.
3. Stauber M, Weyerstahl T: Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme, 2005.
4. Perusquia M: Nongenomic action of steroids in myometrial contractility. *Endocrine*. 2001; 15:63-72.
5. Greene MF: Progesterone and preterm delivery - Deja vu all over again. *NEJM* 2003; 348:2453-5.
6. Chwalisz K, Garfield RE: Regulation of the uterus and cervix during pregnancy and labor. Role of progesterone and nitric oxide. *Ann NY Acad Sci*. 1997; 828:238-53.
7. Xu H, Gonzales JM, Ofori E et al.: Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198:314.e1-8.
8. Peltier MR: Immunology of term and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1:122.
9. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH et al.: Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:419-24.
10. Rai P, Rajaram S, Goel N et al.: Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104:40-3.
11. Majhi P, Bagga R, Kalra J et al.: Intravaginal use of natural micronized progesterone to prevent preterm birth: a randomized trial in India. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29:493-8.
12. Cetingoz E, Cam C, Sakalli M et al.: Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Gynecol Obstet*. 2011 Mar; 283(3):423-9. doi: 10.1007/s00404-009-1351-2. Epub 2010 Jan 22.
13. Rossi AC, D'Addario V: Progesterone for prevention of preterm delivery: A meta-analysis after the dust has settled. *Anatol J Obstet Gynecol* 2009; 2:1.
14. Tita AT, Rouse DJ: Progesterone for preterm birth prevention: An evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:219-24.
15. ACOG - Opinion number 419: Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2008; 112:963-5.
16. Farine D, Mundle WR, Dodd J et al.: The use of progesterone for prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:67-77.
17. Rode L, Langhoff-Ross J, Andersson C et al.: Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:1180-9.
18. Da Fonseca EB, Damião R, Nicolaides K: Prevention of preterm birth based on short cervix: progesterone. *Semin Perinatol* 2009; 33:334-7.
19. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A et al.: Vaginal



progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(2):124.e1-19. Epub 2011 Dec 11.

Podpora luteálnej fázy v IVF stimulovaných cykloch

1. Van Steirteghem AC, Smitz J, Camus M et al.: The luteal phase after in-vitro fertilization and related proced- u res. *Hum Reprod* 1988; 3:161-4.
2. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S et al.: The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in-vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58:888-96.
3. Fatemi HM, Camus M, Kolibianakis EM et al.: The luteal phase of recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles during supplementation with progesterone or progesterone and estradiol. *Fertil Steril* 2007; 87:504-8.
4. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C et al.: Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000; 6:139-48.
5. Ludwig M, Diedrich K: Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:452-66.
6. Penzias AS: Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002; 77:318-23.
7. Van der Gaast MH, Becker NGM, Beier-Hellwig K, et al.: Ovarian stimulation for IVF and endometrial receptivity – the missing link. *Reprod Biomed Online* 2002; 5(Suppl. 1):36-43.
8. Smitz J, P Devroey, B Faguer et al.: A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a lutealphase and early pregnancy supplement. *Hum Reprod* 1992; 7(2):168-175
9. Mochtar MH, Hogerzeil MH and Mol BWJ: Endocrinology: Progesterone alone versus progesterone combined with HCG as luteal support in GnRHa/HMG induced IVF cycles: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1996; 11(8):1602-1605
10. Chillik C et al. Assisted Reprod Rev 1997; 7:29-33
11. Friedler S, Raziel A, Schachter M: 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(8):1944-1948
12. Lightman A, Kol S, Itskovitz-Eldor J: A prospective randomized study comparing intramuscular with intrav- a ginal natural progesterone in programmed

thaw cycles. *Hum Reprod* 1999; 14(10):2596-2599

13. Williams SC, Oehninger S et al.: Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2001; 76:1140-1143
14. Ludwig M, Schwartz P, Babahan B et al.: Luteal phase support using either Crinone® or Utrogest®: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103:48-52
15. Gorkemli H, Ak D, Akyurek C et al.: Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or progesterone + estradiol for luteal phase support in ICSI-ET cycles. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58:140-144
16. Kleinstein J, for the Luteal Phase Study Group: Efficacy and tolerability of vaginal progesterone capsules (Utrogest™ 200) compared with progesterone gel (Crinone™ 8%) for luteal phase support during assisted reproduction. *Fertil Steril* 2005; 83:1641-1649
17. Fatemi HM, Kolibianakis EM, Camus M et al.: Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementa- tion in patients stimulated with GnRH antagonist/ rFSH for IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006; 21(10):2628-2632
18. Simunic V, Tomic V et al.: Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support. *Fertil Steril* 2007; 87(1):83-87
19. Geber S, Moreira AC, de Paula SO et al.: Comparison between two forms of vaginally administered progesterone for luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(2):155-158
20. Mui Lam P, Cheung MC, Cheung LP et al.: Effects of early luteal-phase vaginal progesterone supplementa- tion on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer. *Gynecological Endocrinology* 2008; 24(12):674-680
21. Zarutskie PW, Phillips JA: A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 2009; 92:163-9.
22. 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

Premenopauzálné poruchy cyklu

1. Shangold MM, Zinaman MJ, Tomtai TP et al.: Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 1991; 56:1040-7.



AD TEST

Využitie progesterónu v gynekológii a pôrodníctve



1. Produkcia progesterónu počas gravidity stúpa až na:

- a. 250–600 mg/24 h v termíne pôrodu
- b. 250–600 µg/24 h v termíne pôrodu
- c. 40 mg/24 h v termíne pôrodu
- d. 40 µg/24 h v termíne pôrodu.

2. Na syntéze progesterónu z pregnenolónu sa zúčastňuje:

- a. 5-alfa reduktáza
- b. aromatáza
- c. 3-beta hydroxysteroid dehydrogenáza
- d. cytochróm P450.

3. Zvoľte správne tvrdenie o progesteróne v gravidite:

- a. podporuje vzostup odporu uterinných ciev
- b. tonus uterinných ciev ovplyvňuje synergicky s estrogénmi a relaxínom
- c. antagonizuje účinok estrogénu na tonus uterinných ciev
- d. antagonizuje účinok relaxínu na tonus uterinných ciev.

4. Zvoľte nesprávne tvrdenie o progesteróne:

- a. podporuje vznik cervikálnej zátky
- b. je dôležitý v prevencii predčasného dozrievania maternicového hrdla
- c. zabezpečuje dostatočnú perfúziu placenty
- d. obmedzuje migráciu neutrofilov do cervikálneho hlienu.

5. Vaginálne aplikovaným progesterónom sa znižuje počet predčasných pôrodov:

- a. až o 25 %
- b. až o 35 %
- c. až o 45 %
- d. až o 55 %.

6. Zvoľte správne tvrdenie o progesterónových receptoroch:

- a. rozlišujeme dve izoformy viazané na membránu a jednu intracytoplazmatickú
- b. tretia izoforma sa považuje za inhibičný receptor
- c. ich aktivácia ovplyvňuje prepis mitochondriálnej DNA
- d. v pokojovej forme sú prítomné v bunkových jadrách.

7. U žien neužívajúcich antikoncepciu je až:

- a. 17 % anovulačných cyklov
- b. 27 % anovulačných cyklov
- c. 37 % anovulačných cyklov
- d. 47 % anovulačných cyklov.

8. Syndróm polycystických ovárií postihuje cca:

- a. 4–12 % žien
- b. 10–16 % žien
- c. 1–5 % žien
- d. 1–2 % žien.

9. Zvoľte nesprávne tvrdenie o mikronizovanom progesteróne:

- a. horšie sa znáša ako syntetický progesterón
- b. určený je ako doplnková liečba k estrogénom ako súčasť HRT
- c. je vhodný na liečbu premenštruačného syndrómu
- d. je vhodný na liečbu stavov daných luteálnou insuficienciou.

10. V schválených indikáciách sa mikronizovaný progesterón podáva nanajvyš v jednotlivej dávke:

- a. 100 mg
- b. 200 mg
- c. 300 mg
- d. 400 mg.

AD TEST je možné vyplniť iba online. Nájdete ho na našej hlavnej stránke www.edukafarm.sk v sekcii Vzdelávacie akcie/ AD TESTY. K návšteve stránky môžete použiť aj QR kód uvedený pod testom. Po kliknutí na odkaz AD TESTU budete presmerovaní na stránku SLK, kde sa do testu prihlásite zadáním svojich komorových údajov. Po úspešnom absolvovaní vám budú kredity pripísané automaticky. Každý AD test je hodnotený najviac 2 kreditmi, a to v závislosti od úspešnosti riešiteľa (81 – 100 % = 2 kredity, 61 – 80 % = 1 kredit, 0 – 60% = 0 kreditov).



NOVINKA



Progesterone LadeePharma 100 mg mäkké kapsuly

Progesterone LadeePharma 200 mg mäkké kapsuly

**Progesterone LadeePharma je určený na liečbu porúch
vyvolaných nedostatkom progesterónu, najmä:**

- premenštruačný syndróm
- nepravidelná menštruácia podmienená dysovuláciou, resp. anovuláciou
- premenopauza
- hormonálna substitučná liečba menopauzy (doplnok terapie estrogénmi)



Fyzio-LOGICKÁ terapia Progesterón vo svojej prirodzenej forme¹

Jediný progesterón v dvoch silách:

30 mäkkých kapsúl Progesterone Ladeepharm 100 mg

45 mäkkých kapsúl Progesterone Ladeepharm 200 mg

Názov lieku: Progesterone LadeePharma 100 mg, Progesterone LadeePharma 100 mg mäkké kapsuly. **Zloženie:** Každá kapsula obsahuje: Progesterón 100 mg, Progesterón 200 mg. Pomocné látky so známym účinkom: sójový lecitín. **Terapeutické indikácie:** Poruchy vyvolané nedostatkom progesterónu, najmä: premenštruačný syndróm; nepravidelná menštruácia podmienená dysovuláciou, resp. anovuláciou; premenopauza; hormonálna substitučná liečba menopauzy (doplnok terapie estrogénmi). **Dávkovanie a spôsob podávania:** Pri všetkých terapeutických indikáciách je potrebné starostlivo dodržiavať odporúčané dávkovanie. Pre všetky indikácie nesmie byť jednorazová odporúčaná dávka 200 mg prekročená. Pri nedostatku progesterónu je priemerná denná dávka 200-300 mg mikronizovaného progesterónu. Pri luteálnej insuficiencii (premenštruačný syndróm, nepravidelná menštruácia a premenopauza) obvyklá účinná dávka je v rozpätí 200 – 300 mg /den; buď 200 mg v jednej dávke pred spaním, alebo 300 mg rozdelená do 2 čiastkových dávok, 10 dní, zvyčajne od 17. do 26. dňa cyklu. Substitučná hormonálna liečba menopauzy, monoterapia estrogénmi je nevhodná (riziko vzniku hyperplázie endometria); musí sa pridať progesterón v celkovej dennej dávke 200mg; buď v dvoch dávkach 100 mg každá, alebo v jednej dávke 200 mg pred spaním, buď 12-14 dní mesačne, alebo v posledných dvoch týždňoch každého terapeutického cyklu. Po každom terapeutickom cykle musí byť každá hormonálna terapia prerušená približne na jeden týždeň, počas ktorého sa obvykle objaví krvácanie z vysadenia. Tento produkt je určený len na perorálne použitie. V prípade intolerancie (napr. nevoľnosť, ospalosť, závraty) treba zvážiť iné terapeutické možnosti. Liek sa nemá podávať súčasne s jedlom, má sa užiť večer pred spaním. Druhá dávka sa má podať v ranných hodinách. Kontraindikácie: známa alergia alebo precitlivosť na progesterón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1; ťažká porucha funkcie pečene; vaginálne krvácanie neznámeho pôvodu; karcinóm pľúc alebo pohlavných orgánov; aktívna tromboembólia alebo tromboflebitída alebo tieto ochorenia v anamnéze v súvislosti s estrogénovou terapiou; krvácanie do mozgu, ak je spojené s estrogénovou terapiou; porfyria. **Špeciálne upozornenia:** Liečba sa má ukončiť pri podozrení na ktorúkoľvek z uvedených stavov: infarkt myokardu, cerebrovaskulárne poruchy, arteriálna alebo venózna tromboembólia (venózna tromboembólia alebo pulmonálna embólia), tromboflebitída alebo retinálna tromboza, alebo ak dôjde k neobjasnenej, náhlej alebo postupnej, čiastočnej alebo úplnej strate zraku, pretože tieto ochorenia môžu byť spojené s užívaním progesterónu. **Liekové a iné interakcie:** Lieky, o ktorých je známe, že indukujú pečeňový cytochrómový systém P450-3A4, napr. barbituráty, antiepileptiká (fenytoín, karbamazepín), rifampicín, fenylbutazón, spirinolaktón, grizeofulvín, niektoré antibiotiká (ampicilín, tetracyklíny) a tiež rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*), môžu zvyšovať rýchlosť vylučovania progesterónu. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** Gravidita: Veľké množstvo údajov u gravidných žien nepoukazuje na malformácie ani fetálnu/neonatálnu toxicitu progesterónu. Laktácia: Detekovateľné množstvo progesterónu sa vylučuje do materského mlieka. Neexistuje žiadna indikácia na predpisovanie progesterónu počas dojčenia. Užívanie progesterónu počas dojčenia však nemusí mať škodlivý vplyv na rast dieťaťa. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Je potrebné poznamenať, a to najmä pre osoby, ktoré riadia alebo obsluhujú stroje, že existuje riziko ospalosti a/alebo závratov spojených s použitím tohto lieku. **Nežiaduce účinky:** časté: bolesť hlavy, menštruačné poruchy, amenorea, vaginálne krvácanie, menej časté: retencia tekutín, ospalosť, ľahké závraty, gastrointestinálne poruchy, vyrážka, akné, mastodýnia. **Zriedkavé:** nevoľnosť, žltica, zmena hmotnosti (zvýšenie alebo zníženie). **veľmi zriedkavé:** žihľavka, depresie, chloazma, alopecia, hirzutizmus, zmeny libida, horúčka. **Balenie uvádzané na trh:** 30 kapsúl 100 mg v tepelne zatavenom blistri (PVC/PVDC/aluminium), 45 kapsúl 200 mg v tepelne zatavenom blistri (PVC/PVDC/aluminium). **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Ladeepharm Slovakia, s.r.o., Prievozská 4D, 821 09 Bratislava, Slovenská republika. **Datum poslednej revízie textu:** máj 2015. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o lieku. Pred predpisovaním lieku alebo výdajom lieku sa oboznámte so súhrnom charakteristických vlastností lieku. Úplná informácia o lieku je dostupná aj na vyžiadanie alebo na stránke www.sukl.sk.**

Referencie: 1. SPC Progesterone Ladeepharm 100 mg, Progesterone Ladeepharm 200 mg mäkké kapsuly, máj 2015

