

Klīniski praktiskās rekomendācijas progesterīnu lietošanai ginekoloģijā un dzemdniecībā



Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija

2007

Darba grupa



Ilze Vīberga



Dace Rezeberga



Astrīda Tirāne



Kristīne Skrodele



Anna Kukanova



Anna Krumpāne



Dace Melka



Dace Matule



Voldemārs Lejiņš



Valērija Godunova



Maija Dace Broša



Dace Baltiņa

KLĪNISKI PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS PROGESTĪNU LIETOŠANAI GINEKOLOGIJĀ UN DZEMDNIECĪBĀ

Šīs kliniskās rekomendācijas palīdzēs jums izdarīt pareizo progesterinu izvēli jūsu tik atskirīgajām pacientēm. Docentes Ilzes Vibergas vadībā darba grupa ir apkopojusi patlaban pieejamo literatūru un aprakstīto klinisko pieredzi, kas sniedz ieskatu daudzveidīgajā progesterinu pasaulei.
Mēs ceram, ka šīs materiāls kļūs par labu un noderīgu padomdevēju jūsu ikdienas praksē.

Dace Rezeberga,
Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas prezidente

Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija

DARBA GRUPA:

Dace Baltiņa
Maija Dace Broša
Valērija Godunova
Voldemārs Lejiņš
Dace Matule
Dace Melka
Anna Krumpāne
Anna Kukanova
Kristīne Skrodele
Astrida Tirāne
Dace Rezeberga
Ilze Viburga



ISBN 978-9984-9625-1-1

© Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija, 2007

SATURS

Ilze Viberga

Ievads. Definīcija
Progesterīnu klasifikācija
Progesterīnu bioloģiskā efekta realizācijas mehānismi
Progesterīnu grupu savstarpējās atšķirības un līdzības

Dace Matule

Menstruālā cikla traucējumi un progesterīnu kliniskais lietojums
Endometrija hiperplastiskie procesi un progesterīnu kliniskais lietojums

Dace Melka

Endometrioze un progesterīnu kliniskais lietojums
Mioma un un progesterīnu kliniskais lietojums

Dace Rezeberga. Kristīne Skrodele

Progesterīnu lietojums kontracepcijā

Ilze Viberga

Premenstruālais sindroms un progesterīnu kliniskais lietojums

Maija Broša. Anna Kukanova

Menopauze un progesterīnu kliniskais lietojums

Astrīda Tirāne

Neauglība un progesterīnu kliniskais lietojums

Valērija Godunova. Voldemārs Lejiņš. Anna Krumpāne.

Asistējošās reproduktīvās metodes un progesterīnu kliniskais lietojums

Astrīda Tirāne

Grūtniecības agrīnas pārtraukšanās draudi un progesterīnu kliniskais lietojums

Dace Baltiņa

Krūts slimības un progesterīni

References

IEVADS

Progesterīni tiek lietoti kliniskajā praksē vai nu vieni paši, lai panāktu gestagēnu bioloģisko efektu, vai kombinācijā ar **estrogēniem** (EE) šādos nolūkos:

- kontracepcijai – kontraceptīvo efektu nodrošina progesterīna nepārtraukta lietošana, un pievienotais sintētiskais estrogēns kontraceptīvajā kombinācijā nodrošina cikla kontroli sievieteit;
- hormonaizvietojošajai terapijai – hormonaizvietojošo efektu nodrošina nepārtraukta estrogēna lietošana, un pievienotais progesterīns hormonaizvietojošajā kombinācijā nodrošina endometrija aizsardzību pret jatrogēnām hiperplastiskām izmaiņām;
- pastarpināti citās kliniskajās situācijās pēc iepriekšminētajām shēmām, lai panāktu terapeitisku efektu;
- grūtniecības attīstības un norises traucējumu kliniskajās situācijās.

DEFINĪCIJA

Progesta(o)gēni, jeb gesta(o)gēni, jeb progesterīni* ir steroīdas struktūras dabiskas vai sintezētās bioloģiski aktīvas substances, kuru bioloģiskais efekts vispirms realizējas kā ietekme uz endometriju, izraisot tajā **sekretoru transformāciju pēc iepriekšējas endogēnas vai eksogēnas EE proliferatīvās ietekmes** uz to, kā arī tā **proliferācijas inhibiciju, vienlaikus** pastāvot endogēnai vai eksogēnai EE ietekmei. Progesterīnu galvenais bioloģiskais efekts tiek realizēts, saistoties ar progesterona receptoriem (P-RR) endometrijā.

* Turpmāk tekstā – progesterīni

PROGESTĪNU KLASIFIKĀCIJA

1. Dabīgie

Vienīgais dabīgais progestīns ir **progesterons** (P), kurš tiek sinteziēts olnicās un placentā un kura steroidā struktūra tika atklāta un minētais nosaukums tam piešķirts 1935. gadā, un kura sintētiskais tiešais analogs Jotī ātri inaktivējas organismā pēc orālas ievades.

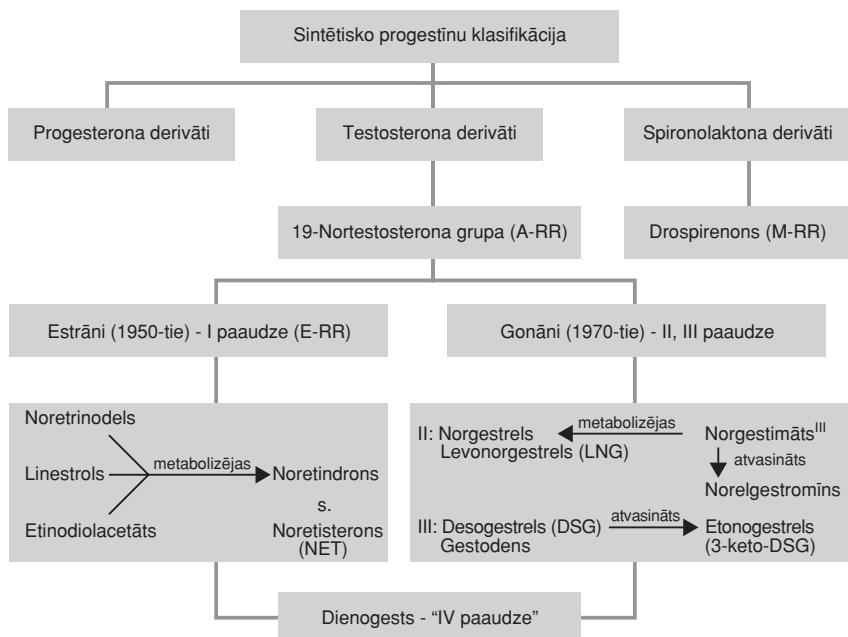
2. Sintētiskie

Līdz ar mākslīgu progestīnu substanču sinteziēšanu kopš 1952. gada, balstoties uz "steroidās matrixcas" struktūru, no kurās "jaunais" jeb mākslīgais progestīns tika atvasināts, sintētisko progestīnu klasifikācijā pastāv divas pamatgrupas:

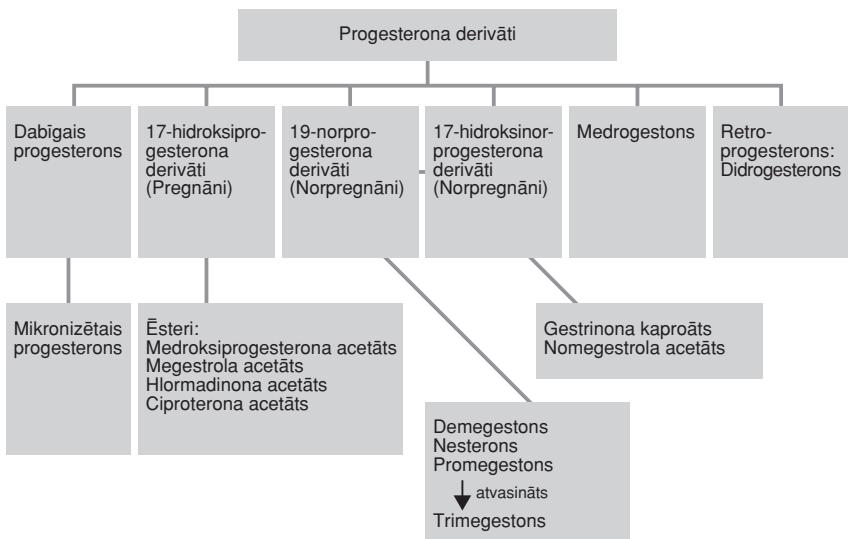
- **progesterona derivāti;**
- **testosterona derivāti.**

Vēl atsevišķi minami tā sauktie **citi progestīni**, kas nav iekļaujami minētajās klasifikācijās savu bioloģisko īpašību vai struktūras dēļ:

- testosterona atvasinājumi – **danazols** un **prasterona enantāts**;
- progesteronā atvasinājums – **mifepristons**;
- spironolaktona atvasinājums – **drosoprenons**.



Tā kā testosterons ir androgēns, tā atvasinājumi var saistīties arī ar androgēnu receptoriem (A-RR) un dažos gadījumos var tos nedaudz viegli stimulēt. Pieļaujamajās farmakoloģiskajās devās šo sintētisko progesterīnu androgēnā ekspozīcija ir neriecīga. No I paaudzes testosterona jeb 19-nortestosterona atvasinājumiem, tiem metabolizējoties aknās, veidojas neriecīgs daudzums estrogēnaktīvas substances – etinilestradiola, kas saistīs ar estrogēnu receptoriem (E-RR), tāpēc šo grupu dēvē arī par estrāniem.



PROGESTĪNU BIOLOGISKĀ EFEKTA REALIZĀCIJAS MEHĀNISMU

Sintētisko progesterinu galvenais bioloģiskais efekts tiek realizēts, saistoties ar P-RR endometrijā. Taču tie var saistīties arī ar:

- A-RR;
- glikokortikoidu receptoriem (G-RR);
- mineralokortikoidu receptoriem (M-RR).

Daži progesterini var saistīties ar viena vai vairāku veidu receptoriem, turklāt piesaistoties realizēt caur noteiktā steroida receptoriem efektu uz audiem/šūnām:

- agonistisku (stimulējošu) vai
- antagonistisku (bloķējošu, bremzējošu), vai
- neitralu.

Atsevišķām atvasinājumu grupām pastāv zināms tropisms pret noteiktiem receptoriem, tas ir, testosterona atvasinājumiem piemīt G-RR stimulējošs efekts, progesterona atvasinājumiem – M-RR inhibīcija, bet 17-hidroksiprogesterona atvasinājumiem – M-RR stimulējošs efekts.

Ja progesterinam individuālā gadījumā būs izteikta spēja stimulēt A-RR būs vērojama *acne* parādīšanās un lipīdu metabolisma traucējumi; ja būs spēja saistīties ar G-RR, var vērot sāls/ūdens vielmaiņas izmaiņu par labu aizturei, savukārt, ja būs spēja saistīties ar M-RR, – samazināta üdens aizture un, iespejams, svara zudums.

Daži progesterini antiandrogēno efektu realizē, saistoties tiesi, bloķējot A-RR, un tādējādi konkurējot ar endogēnajiem androgēniem vai arī bloķējot 5- α -reduktāzi, kas nodrošina testosterona konversiju dihidrotestosteronā, kam ir trīs reizes augstāka androgēna potencē nekā pašam testosteronam un kas ir joti aktīvs metabolīts A-RR sistēmā.

Faktiski visiem progesteriniem, lietojot kombinācijā ar estrogēniem (dabīgajiem vai sintētiskajiem), vairāk vai mazāk piemīt antiandrogēnais efekts, paaugstinot dzimumhormonus saistošā globulīna sintēzi aknās un koncentrāciju cirkulācijā, tādējādi samazinot brīvā testosterona koncentrāciju, jo tas tiek saistīts ar iepriekšminēto globulīnu, un attiecīgi samazinās testosterona ietekme A-RR sistēmas līmenī.

Pastāv arī atšķirības bioloģiskajā efektā, ko novēro atkarībā no dažādiem bioloģiski aktīvās substances ievades veidiem: perorālā, intramuskulārā, subkutānā, transdermālā, transvaginālā, intrauterīnā.

Bioloģiski aktīvās substances deva, ko saņem individuālais organismi, nav tas pats, kas šīs substances ekspozīcija jeb bioloģiskā efekta izteiktība konkrēta individuālā organismā (ar mazām devām var panākt izteiktu efektu, un otrādi – ar lielām devām joti minimālu vai pat nekādu), jo pastāv individuālās metabolo/farmakokinētiskās variācijas un īpatnības.

PROGESTĪNU GRUPU

SAVSTARPEJĀS ATŠĶIRĪBAS UN LĪDZĪBAS

Lai savstarpēji salīdzinātu progestīnu aktivitāti, jāņem vērā šādi aspekti:

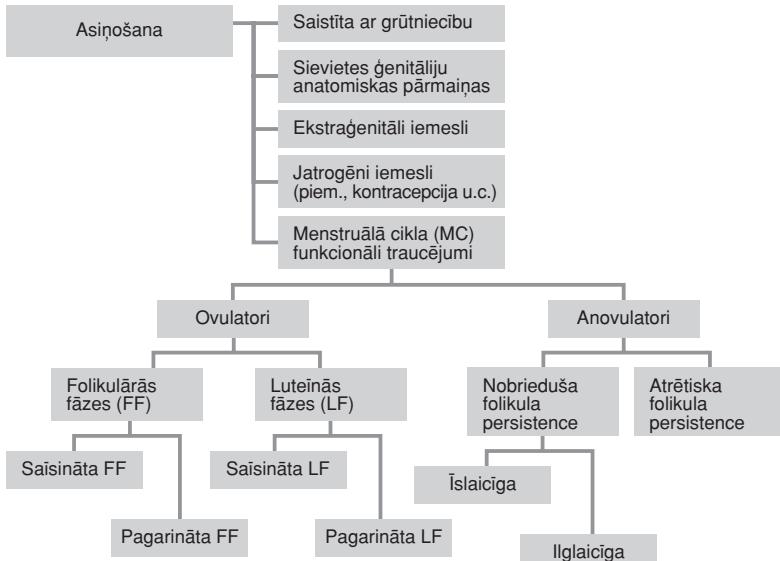
- 1) gestagēnā aktivitāte, tas ir, spēja sekretori transformēt endometriju;
- 2) antiestrogēnā aktivitāte, tas ir, spēja samazināt E-RR jutību, tādējādi samazināt estrogēnu determinēto endometrija proliferāciju;
- 3) antiandrogēna aktivitāte, tas ir, spēja mazināt endogēno androgēnu izraisītos efektus.

BIOLOGISKĀS AKTIVITĀTES SALĪDZINĀJUMS

Progesterins	GG	antiGTR	antiEE	EE	AA	antiAA	GLK	antiMK
Progesterons	+	+	+	-	-	±	+	+
Didrogesterons	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestons	+	+	+	-	-	±	-	-
Hlormadinona acetāts	+	+	+	-	-	+	+	-
Ciproterona acetāts	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrola acetāts	+	+	+	-	±	+	+	-
Medroksiprogesterona acetāts	+	+	+	-	±	-	+	-
Nomegestrola acetāts	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestons	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestons	+	+	+	-	-	±	-	±
Drosiprenols	+	+	+	-	-	+	-	+
Noretisterons	+	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrenols	+	+	+	+	+	-	-	-
Noretindrels	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrels	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimāts	+	+	+	-	+	-	-	-
Etonogestrels	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestodens	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogests	+	+	±	±	-	+	-	-

Saīsinājumi: GG – gestagēna aktivitāte; antiGTR – antigenadotropa aktivitāte uz hipofizi; antiEE – antiestrogēna aktivitāte; EE – estrogēna aktivitāte; AA – androgēna aktivitāte; antiAA – antiandrogēna aktivitāte; GLK – glikortikoīdu aktivitāte; antiMK – antiminerālokortikoīdu aktivitāte.

MENSTRUĀLĀ CIKLA TRAUCĒJUMI UN PROGESTĪNU KLĪNISKAIS LIETOJUMS

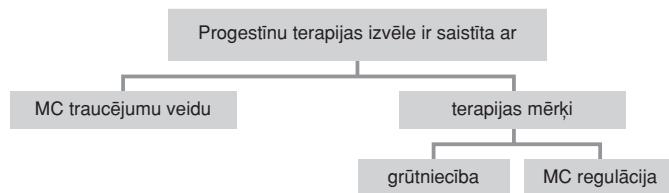


Ovulatori cikli

- **Saīsināta FF** – kliniski izpaužas kā polimenoreja (MC garums ir 16–21 diena), paātrināta folikulu nobriešana un agrīna ovulācija saistīta ar paaugstinātu folikulu jutību pret gonadotropīniem.
- **Pagarināta FF** – kliniski izpaužas kā oligomenoreja (MC garums virs 35–40 dienām), ir saistīta ar samazinātu folikulu jutīgumu pret gonadotropīniem, palēninātu folikulu nobriešanu un vēlāku ovulāciju. Novēro pubertātes vecumā un premenopauzē.
- **Saīsināta LF** – kliniski izpaužas kā polimenoreja, menorāģija vai premenstruāli asīspaini izdalījumi un iespējami saistīta ar:
 - iedzīmītu/iegūtu steroidgenēzes defektu,
 - primāru olnīcu defektu,
 - psihisku stresu,
 - barības uzņemšanas traucējumiem,
 - hroniskām slimībām,
 - hiperprolaktinēmiju,
 - hipotireoīdismu,
 - u.c. iemesliem.
- **Pagarināta LF** – kliniski izpaužas kā menorāģija pēc kārtējās menstruāciju aizkavēšanās, kam ir neskaidra patoģēnēze.

Anovulatori cikli

- **Īslaicīga nobriedušu folikulu persistence** – viens vai vairāki folikuli sasniedz brieduma stadiju un persistē 8–16 dienas. Kliniski izpaužas kā polimenoreja vai hipermenoreja.
- **Ilglaicīga nobriedušu folikulu persistence** – viens vai vairāki folikuli sasniedz brieduma stadiju un persistē 6–8 nedēļas. Kliniski izpaužas kā intensīva menstruācijām līdzīga asīpošana pēc 6–8 nedēļu menstruāciju aizkavēšanās.
- **Atrētisku folikulu persistence** – saistīta ar nepilnvērtīgu folikulu nobriešanu un atrēziju. Biežāk sastopama pubertātes un premenopauzes periodā. Kliniski izpaužas kā oligomenoreja, hipomenoreja vai amenoreja.



TERAPIJAS IESPĒJAS

1. MC regulācijai rekomendē progestīnus menstruālā cikla otrajā fazē, sākot no 14.–16. dienas, 10–12–14 dienas un līdz 2–3–6 mēnešus ilgi, vadoties pēc kliniskās situācijas.
2. MC regulācijai rekomendē arī estrogēnu/progesterīnu ciklisku terapiju 2–3–6 mēnešus.
3. Plānojot grūtniecību, rekomendē uzsākt progesterīnu terapiju ~2 dienas pēc lutenīzējošā hormona (LH) pacēluma pīķa.
4. Kontracepcijas nepieciešamības gadījumā rekomendē kombinēto orālo kontracepciju (KOK), progesterīnu orālo kontracepciju (POK) līdz 6 mēnešiem, intrauterīno hormonālo sistēms (IUHS).
5. Progesterīnu proves nolūkam oligo/amenorejas gadījumā 7–10–12–14 dienas ilgi.

PROGESTĪNI, LIETOJAMI MC FUNKCIJĀLO TRAUCĒJUMU TERAPIJĀ

Progesterīns	Devas	Lietošana	Rekomendācijas
Medroksiprogestero na acetāts (MPA)	Tabletes: 2,5; 5; 10 mg	5–10 mg 10–14 dienas no 14.–16. MC dienai 2–3 mēnešus	Nerekomendē, plānojot grūtniecību
Didroge sterons	Tabletes: 10 mg	<i>Luteālās fāzes nepietiekamība:</i> 10 mg no 14.–25. MC dienai 6 MC. <i>MC regularitātes traucējumi:</i> 10 mg 2x dienā no 14.–25. MC dienai	
Nomegestrola acetāts	Tabletes: 5 mg	5 mg 1x dienā no 16.–25. MC dienai	Kontrindikācija – grūtniecība
Mikronizētais proges terons	Kapsulas: 100 mg	100mg 2–3x dienā no 14.–26. MC dienai	
NET	Tabletes: 5 mg	5 mg 2–4x dienā no 12.–25. MC dienai	Kontrindikācija – grūtniecība

ENDOMETRIJA HIPERPLASTISKIE PROCESI UN PROGESTĪNU KLĪNISKAIS LIETOJUMS

- Saistīti ar hiperestrogenēmiju.
- Biežākie iemesli:
 - anovulatori MC,
 - policistisku olnīcu sindroms (PCOS),
 - aptaukošanās,
 - steroidhormonus producējoši audzēji,
 - neadekvāta hormonterapija,
 - Tamoxifen terapija.

Klasifikācija (PVO, 1994)	Morfoloģija	Endometrija adenokarcinomas attīstības risks	Terapijas principi
Vienkārša endometrija hiperplāzija	Pārmēriga sūnu vairošanās endometrijā ar parastu tipisku mitožu daudzumu; variabla izmēra cistiski paplašināti dziedzeri	~1%	Ja paciente neplāno grūtniecību, cikliska progesterīnu terapija līdz 6 mēnešiem; ja nepieciešama kontracepcija, – monofāziskie KOK vai IUHS
Kompleksa (adenomatoza) endometrija hiperplāzija	Hiperplāzēta endometrija šūnām vērojama paaugstināta mitotiskā aktivitāte; izmainītas struktūras dziedzeri	~3–5%	Atkarībā no atipijas smaguma pakāpes: <ul style="list-style-type: none"> • progesterīns 21 dienu no 5. MC dienas, • progesterīns 6 mēnešus nepārtrauktā režīmā, • i/m progesterīna injekcijas, • IUHS Terapijas efektivitātes kontrole pēc 6 mēnešiem
Atipiska vienkārša endometrija hiperplāzija	Hiperplāzēta endometrija šūnām vērojama kodolu palielināšanās, polimorfisms, augsta mitotiskā aktivitāte; izmainītas struktūras dziedzeri	~8–10%	
Atipiska kompleksa (adenomatoza) endometrija hiperplāzija		~25–30%	
Endometrija polips	Norobežots hiperplastisks endometrija veidojums (var būt ar atipiju)		

PROGESTĪNI, LIETOJAMI HIPERPLASTISKO PROCESU TERAPIĀ

Progesterins	Deva	Lietošana
MPA	Tabletes: 5 mg, 10 mg	10–15 mg 1x dienā no 14. MC dienas 10–14 dienas vai 10–15mg no 5.–26. MC dienai 6 mēnešus; smaļgas atipijas gadījumā – 20 mg dienā 6 mēnešus, atkārtojot biopsiju
MPA	I/m injekcijas: 150 mg	150 mg i/m ik pēc 12 nedēļām
LNG	IUHS: 52 mg	5 gadi
NET	Tabletes: 5 mg	5–10–15 mg dienā no 16.–25. MC dienai vai 5–10 mg dienā no 5.–26. MC dienai, vai 5–10 mg nepārtrauktā režīmā, pēc 6 mēnešiem atkārtojot biopsiju
Didrogesterons	Tabletes: 10 mg	10 mg dienā no 16.–25. MC dienai vai 10 mg dienā no 5.–26. MC dienai, vai 10 mg nepārtrauktā režīmā, pēc 6 mēnešiem atkārtojot biopsiju

Ja vien sieviete neplāno grūtniecību, endometrija hiperplastisku procesu ārstēšanai būs nepieciešama ilgstoša progesterīna terapija, tāpēc vislietderīgāk izvēlēties sievietei vēlamāko terapiju ar vismazākajām blaknēm. Visbiezāk sastopamā progesterīnu terapijas kļūda – pārāk maza progesterīna deva pārāk īsu laiku. **Atipiskas hiperplāzijas gadījumā obligāta konsultācija ar onkoginekologu.**

ENDOMETRIOZE UN PROGESTĪNU

KLĪNISKAIS LIETOJUMS

Endometrioze ir slimība, kad endometrija dziedzeri un/jeb stroma atrodas ektopiski jeb ārpus dzemdes.

Cikliskās pārmainas endometriozes perēklos atkarīgas no endogēno steroīdo hormonu sintēzes aktivitātes un līmeņa, no E-RR un P-RR klātbūtnes endometriozes struktūrās. Ilgstoši lietoti progestīni ietekmē steroīdo hormonu sintēzi kopumā un to saistīšanos ar progesterona A un B receptoriem.

“Zelta standarts” endometriozes diagnostikā ir laparaskopija ar precizu perēkļu histologisko izmeklēšanu un pierādījumu.

Modernai medikamentozai endometriozes terapijai, iekļaujot arī progestīnus, ir divi pamatuzdevumi:

- mazināt sāpes un risināt fertilitātes problēmas sievietei;
- samazināt endometriozes perēkļus.

Progesterinu darbības mehānismi

1. Izraisa decduālu reakciju endometriozes implantos, kas savukārt veicina to atrofiju:

- fizioloģiskā grūtniecībā augstais P līmenis izraisa endometrija “decidualizāciju” ar sekojošu tā atrofiju;
- pseidogrūtniecības jēdziens, lietojot progestīnus palielinātās devās nepārtrauktā režīmā, konceptuāli tika aprakstīts un pieņemts pagājušā gadsimta 50. gados;
- vislabāk izpētītais progestīns endometriozes ārstēšanai, balstoties uz pseidogrūtniecības teoriju, ir MPA.

2. Izraisa endometrija šūnu proliferācijas samazināšanos:

- pierādīts pētījumos ar MPA terapeitiskās devās.

3. Kavē matrices metaloproteināzēs veidošanos, kas savukārt traucē endometriozes implantu tālāko attīstību.

ENDOMETRIOZES ĀRSTĒŠANAI LIETOTIE PROGESTĪNI

Progesterīns	Devas	Lietošana
MPA	Intramuskulāras injekcijas: 150 mg Tabletes: 30–40–100 mg dienā	1x 3 mēnešos, ilgstoši 6–12 mēnešus
Didrogesterons	Tabletes: 40–60 mg dienā	no 14.–16. MC dienas 10–14 dienas, ilgstoši
Megestrola acetāts	Tabletes: 30–40–100 mg dienā	ilgstoši
Noretindrona acetāts	Tabletes: 20 mg katru dienu	ilgstoši
Gestrinons	Tabletes: 2,5 mg 2x nedēļā	ilgstoši
Danazols	Tabletes: 400–800 mg	9 mēnešus; varianti, kā minimizēt blaknes: 1) 3 mēnešus GnRH analogi, pēc tam 6 mēnešus Danazols 50 mg; 2) 9 mēnešus 50 mg; 3) Danazols 50 mg + KOK
LNG	IUHS: 52 mg	5 gadi

Iepriekšminētajiem preparātiem ir samērā izteiktais **blaknes**:

- 30–33% novēro aciklisku asiņošanu;
- 10% pacienšu novēro svara pieaugumu;
- paaugstinās kopējais holesterīna līmenis: augsta blīvuma lipīdu līmenis, lipoproteīna A-1 līmenis.

HRONISKAS IEGURŅA SĀPES UN PROGESTĪNI

Viena no būtiskākajām sūdzībām saistībā ar endometriozi ir iegurņa sāpes.

No progestīniem visefektīvākie ir MPA, didrogesterons, danazols.

Pierādīts, ka hronisku iegurņa sāpu gadījumā nepalīdz vis minimālas šo preparātu devas, bet gan maksimālas.

MIOMA UN PROGESTĪNU KLĪNISKAIS LIETOJUMS

Mioma (leiomioma, fibromioma, fibroīdi u.c.) ir visbiežāk sastopamais labdabīgais ginekoloģisks audzējs sievietēm, kas attīstās no miometrija ar solidu, mezenhimālu uzbūvi.

Reproduktīvā vecuma sievietēm to sastop 20–25% gadījumu.

Sūdzības visbiežāk ir par sāpēm vēderā, asiņošanu, reproduktīvām problēmām (neauglība, grūtniecības neiznēsāšana).

Pēdējos gados noskaidrots, ka ne tikai EE ietekmē miomas augšanu, to veicina arī P un citi faktori.

Bioķīmiskos un molekulāros pētījumos pierādīts, ka abi šie hormoni (EE+P) stimulē miomas augšanu. Ir dati, kas liecina par androgēnu receptoru klātbūtni miomas audos, turklāt to līmenis ir paaugstināts.

Miomas audos E-RR un P-RR līmenis salīdzinājumā ar normālu miometriju ir stipri paaugstināts. Šūnu mitotiskais indekss visaugstākais ir tiesi sekretorā fāzē, kad P līmenis arī ir visaugstākais.

Miomas medikamentozās ārstēšanas principi, ietverot progestīnus:

- mērķis:

- miomas izmēru samazināšana,
 - asiņošanas samazināšana,
 - preoperativa sagatavošana;
- vienmēr ir ietilpīga un atkarīga no:
- simptomu intensitātes,
 - miomas mezglu izmēriem un novietojuma,
 - pacientes vecuma,
 - reproduktīvās funkcijas.

MIOMAS ĀRSTĒŠANAI LIETOTIE PROGESTĪNI

Progesterins	Devas	Lietošana
MPA	Tabletes: 10–15–20 mg	1) Ilgstoši: 1. mēn. – 200 mg dienā 2. mēn. – 100 mg dienā 3.–4. mēn. – 50 mg dienā 5.–6. mēn. – 25 mg dienā 2) Kopā ar GnRH analogiem
Megestrola acetāts		Vesturiska nozīme
Gestrinons	Tabletes: 2,5–5 mg 3x nedēļā	4–6 mēnesus līdz 2 gadus; blaknes līdzīgas, kā lietojot androgēnus
Danazols	Tabletes: 800 mg	Ilgstoši, bet blakņu dēļ tiek lietots reti
LNG	IUHS: 52 mg	5 gadi (seviski ieteicams pacientēm ar simptomātisku dzemdes miomu – asiņošanu)

Neskatoties uz to, ka, lietojot progestīnus, noteiktu uzlabošanos var sasniegt 2–3 mēnešu laikā, tālākā to lietošanas efektivitāte nav tik pārliecinoša. Tāpēc progestīni nav uzskatāmi par pirmās izvēles preparātiem miomas ārstēšanā.

PROGESTĪNU LIETOJUMS KONTRACEPCIJĀ

Progesterinu orālā kontracepcija

POK nolūkā tiek lietoti:

- 1) 17- α -hidroksiprogesterona derivāti,
- 2) 19-nortestosterona derivāti.

POK lietošanas indikācijas:

- sievietēm, kam KOK izraisa estrogēnatkarīgus blakusefektus (svara pieaugums, galvassāpes, hloazma u.c.);
- sievietēm, kam anamnēzē ir bijušas trombemboliskas komplikācijas;
- sievietēm, kas baro bērnu ar krūti.

POK lietošanas kontrindikācijas:

- grūtniecība;
- neskaidras diagnozes vagināla asiņošana;
- jaundabīgi veidojumi dzemdes kaklā, dzemdē vai olnīcās;
- jaundabīgi veidojumi krūtis.

POK efektivitāte:

- POK efektivitāte ir nedaudz zemāka nekā KOK – Pearl indekss (PI) ir 0,5–1;
- efektivitāte ir augsta, precizi ievērojot lietošanas instrukcijas;
- neprecizām lietotājām šī metode nav piemērota.

POK blaknes:

- amenoreja, neregulāra menstruāla asiņošana;
- sāpīgas un jutīgas krūtis;
- sliktā dūša, vemšana, meteorisms;
- hloasma, pūtītes, erythema nodosum;
- galvassāpes, migrēna, garastāvokļa izmaiņas;
- ķermeņa masas izmaiņas.

KOK UN POK SALĪDZINĀJUMS

	KOK	POK
Efektivitāte	0,1–8% kļudu skaits pirmo 12 lietošanas mēnešu laikā	0,5–10% kļudu skaits pirmo 12 lietošanas mēnešu laikā
Darbības veids	Pirkārt novērs ovulāciju	Pirmām kārtām sabiezina dzemdes kakla gļotu slāni
Lietošana	3 nedēļas lieto katru dienu, 1 nedēļu pārtraukums	Lieto katru dienu bez pārtraukuma
Piemērotība	Nav piemērotas sievietēm, kurām ir riska faktori, kas atkarīgi no estrogēniem	Ir piemērotas sievietēm, kurām ir riska faktori, kas atkarīgi no estrogēniem
Asiņošana	Parasti laba cikla kontrole	Bieži neregulāra asiņošana
Lietošanas kļumes	Papildu izsargāšanās nepieciešama, ja tabletēs aizmirsts iedzert vairāk nekā 36 stundas	Papildu izsargāšanās nepieciešama, ja tabletēs aizmirsts iedzert vairāk nekā 3 stundas
Krūts barošana	Nav piemērotas sievietēm, kas baro ar krūti	Ir piemērotas sievietēm, kas baro ar krūti

“Avārijas” kontracepcija

1,5 mg levonorgestrela (viena 1,5 mg tablete vai divas 0,75 mg tabletēs) jāiedzer 72 stundu laikā pēc neaizsargāta dzimumakta (jo ātrāk, jo efektīvāk).

Injicējamā kontracepcija (IK)

- **Medroksiprogesterona acetāts (MPA).**
- **Kombinētā IK:**
 - **NET** kombinācijā ar estrogēnu – estradiola cipionātu (Latvijā pašreiz nav pieejams);
 - **MPA** kombinācijā ar estrogēnu – estradiola cipionātu (Latvijā pašreiz nav pieejams).

MPA: 150mg i/m ik pēc 3 mēnešiem:

- pirmā injekcija jāveic pirmajās 5 MC dienās, tad kontraceptīvais efekts iestājas uzreiz;
- pirmā injekcija jāveic 5–6 nedēļas pēc dzemdibām;
- pirmā injekcija jāveic 7 dienu laikā pēc aborta.

IK indikācijas:

- endometrioze un nepieciešama kontracepcija;
- aizmārsīgām sievietēm;
- laktācijas periodā;
- situācijās, kad nepieciešams gestagēnu efekts bez androgēnu vai estrogēnu blakusiedarības.

IK blakns:

- neregulāra asiņošana, amenoreja,
- depresija,
- ķermeņa masas pieaugums,
- libido pavājināšanās,
- galvassāpes,
- hipertermija.

Subdermālā kontracepcija (Latvijā pašreiz nav pieejama)

- Sešu silikona kapsulu ievadīšana zemādā augšdelma iekšējā virsmā uz pieciem gadiem. Viena kapsula satur 36 mg LNG un izdala 80 mcg LNG dienā.
- Divas silikona kapsulas saturošs zemādas implants. Viena kapsula satur 75 mg LNG, izdala sākumā 100 mcg LNG dienā, vēlāk - 30 mcg LNG dienā divus gadus.
- Vienas kapsulas zemādas implants, kas satur 68 mg desogestrela (DSG) un ievietots uz 3 gadiem.
- Nesteronu saturošs vienas kapsulas zemādas implants, kas ir arī pašuzsūcošs un ievietots uz 2 gadiem.

Transdermālā kontracepcija

Uz ādas līmējams plāns matricveida plāksteris, kas sastāv no trim kārtām, kuras satur estrogēnu – 600 mcg etinilestradiolu (24 stundās izdala 20 mcg) – un progesterīnu – 6 mg norelgestromīna (24 stundās izdala 150 mcg) – un darbojas 7 dienas; lietojams 3 nedēļu režīmā ar vienas nedēļas pārtraukumu.

- Efektivitāte var būt zemāka, ja ķermeņa masa pārsniedz 90 kg.
- PI ir 0,9 (99%).

Transvaginālā kontracepcija

Makstī ievadāms etilēnvinilacetāta rinkis, kas satur:

- progesterīnu – LNG vai P (Latvijā pašreiz nav pieejams);
- estrogēnu – 2,7 mg etinilestradiolu (24 stundās izdala 0,015 mg) un progesterīnu – 11,7 mg etanogestrelu (24 stundās izdala 0,12 mg), kas lēni nonāk sievietes asins cirkulācijā un nodrošina kontraceptīvo efektu uz 3 nedēļām.
- Efektivitāte var būt zemāka, ja ķermeņa masa pārsniedz 90 kg.
- PI ir 0,65 (99,3%).

IUHS

Tā ir T veida intrauterīnā kontracepcija, kas satur LNG. Latvijā ir pieejama 52 mg LNG saturoša intrauterīna sistēma. LNG izdale notiek 5 gadus apmēram 20 mcg dienā.

- Efektivitāte – PI ir 0,15.
- Lietošanas ilgums – 5 gadi.

LATVIJĀ PAŠREIZ LIETOTIE ORĀLIE KONTRACEPTĪVIE PREPARĀTI

LR Zāļu reģistrs, 2007. gada oktobris

Preparāta nosaukums	Tablešu skaits	Estrogēnu komponents etinilestradiols (mg)	Gestagēnais komponents (mg)
VIENFĀZU PREPARĀTI			
<i>Mirelle</i>	28	0,015	Gestodens 0,060
<i>Harmonet</i>	21	0,02	Gestodens 0,075
<i>Logest</i>	21	0,02	Gestodens 0,075
<i>Lindynette - 20</i>	21	0,02	Gestodens 0,075
<i>Mercilon</i>	21	0,02	Dezogestrels 0,15
<i>Novynette</i>	21	0,02	Dezogestrels 0,15
<i>Loette</i>	28	0,02	Levonorgestrels 0,1
<i>Yasmineelle</i>	21	0,02	Drospipronis 3,0
<i>Minulet</i>	21	0,03	Gestodens 0,075
<i>Femoden</i>	21	0,03	Gestodens 0,075
<i>Lindynette - 30</i>	21	0,03	Gestodens 0,075
<i>Rigevidon</i>	21	0,03	Levonorgestrels 0,15
<i>Microgynon</i>	21	0,03	Levonorgestrels 0,15
<i>Marvelon</i>	28	0,03	Dezogestrels 0,15
<i>Regulon</i>	21	0,03	Dezogestrels 0,15
<i>Belara</i>	21	0,03	Hlormadinona acetāts 2,0
<i>Jeanine</i>	21	0,03	Dienogests 2,0
<i>Yarina</i>	21	0,03	Drospipronis 3,0
<i>Cilest</i>	21	0,035	Norgestimats 0,25
<i>Diane - 35</i>	21	0,035	Ciproterona acetāts 2,0
<i>Femina - 35</i>	21	0,035	Ciproterona acetāts 2,0
TRĪSFĀZU PREPARĀTI			
<i>Triquilar</i>	6	0,03	Levonorgestrels 0,05
	5	0,04	Levonorgestrels 0,075
	10	0,03	Levonorgestrels 0,125
<i>Tri-Rego</i>	6	0,03	Levonorgestrels 0,05
	5	0,04	Levonorgestrels 0,075
	10	0,03	Levonorgestrels 0,125
POSTKOITĀLIE PREPARĀTI			
<i>Postinor</i>	2		Levonorgestrels 0,75
<i>Escapelle</i>	1		Levonorgestrels 1,5

PREMENSTRUĀLAIS SINDROMS UN PROGESTĪNU KLĪNISKAIS LIETOJUMS

Definīcija

Premenstruālais sindroms (PMS) izpaužas kā sievietes sūdzības par regulāriem psiholoģiskiem vai somatiskiem simptomiem (vai arī abiem), kas atkārtojas MC luteālās fāzes laikā un spontāni izzūd līdz ar menstruāciju jeb nākamā MC sākumu. Ir aprakstīti ap 199 dažādu PMS simptomu.

Biežums

Premenstruālie simptomi jeb izjūtas ir 95% visu reproduktīvā vecuma sieviešu. Taču joti smaga šo simptomu izpausme, kad to jau var diagnosticēt kā izteiktu PMS, ir aptuveni 5% sieviešu.

Etioloģija un patofizioloģijas momenti

PMS etioloģija, kā arī preciza patogenēze vēl aizvien **nav zināma**, un eksistē vairākas teorijas, kas skaidro tikai atsevišķus simptomus vai to grupas, taču neviena no tām nespēj pilnībā izskaidrot PMS izcelsmi un izpausmes.

Ir skaidri zināms, ka hormonāliem un citiem neuroendokrīniem faktoriem ir nozīmīga loma PMS attīstībā un tie var izmainīt sievietes orgānu sistēmu audu šūnu receptoru jutīgumu uz endogēnajiem dzimumhormoniem, īpaši – P.

Pamatoties uz pēdējo desmit gadu pētījumiem šajā jomā, noteicošais posms procesa attīstībā varētu būt serotoninā nepietiekamība, kas ierosina tālāko neurohumorālo izmaiņu kaskādi sievietes organismā.

Iespējamās terapijas prognoze

PMS simptomātika (varētu būt arī ievērojami vieglāka) parasti atjaunojas pēc ilgāka vai īsāka laika perioda, ja terapiju pārtrauc, izņemot vienīgi pēc ovarektomijas.

Terapijas izvērtējums

Nav vienota *consensus* pētījumos, kas līdz šim pasaulē veikti šajā jomā, lai izvērtētu konkrēta terapijas veida efektu uz PMS simptomātikas smaguma izpausmi pirms un pēc terapijas.

Terapijas mērķi

- Uzlabot vai novērst fiziskos un psiholoģiskos simptomus.
- Mazināt to ietekmi uz orgānu sistēmu funkcionēšanu.
- Uzlabot pacientes saskarsmi ar citiem cilvēkiem sabiedrībā un ģimenē, dzīves kvalitāti.
- Mazināt terapijas nevēlamos blakusefektus.

PROGESTĪNU LIETOJUMS PMS TERAPIJAI

Progesterons

Pētījumos PMS terapijā P *versus* placebo tika lietots orāli, rektālo svecīšu, vaginālā riņķa formā. Lielākajā daļā pētījumu P tika ordinēts MC luteālajā fāzē. Tika konstatēts, ka ir vērojama neliela, statistiski ticama vispārēja PMS simptomātikas mazināšanās un nav vērojams izteikts blakusefekts (dažos pētījumos tiek atzīmētas šādas blaknes: vēdera sāpes, slīkta dūša, galvassāpes, vagināla nieze, galvas reibonis, pastiprināta menstruāla

asiņošana un dismenoreja) pieaugums. Tomēr šis uzlabojums PMS gadījumā, lietojot terapijā P, nav vērtējams kā kliniski nozīmigs. Tāpat paliek neskaidrs, vai P ievades veidam un laikam MC ir kāda nozīme.

Progesterīni

Pētījumos, lietojot progesterīnus (**MPA** un **NET**) versus placebo, tika konstatēts, ka ir neliela, statistiski ticama PMS simptomātikas samazināšanās. Taču pierādījumi par progesterīnu efektu PMS gadījumā tomēr ir kontraversāli, jo divos no trim pētījumiem rezultāti bija pozitīvi progesterīnam, bet vienā – pozitīvi placebo. Biežāk pieminētās blaknes ir sliktā dūša, mastodonija, galvassāpes un MC regularitātes traucējumi.

Danazols

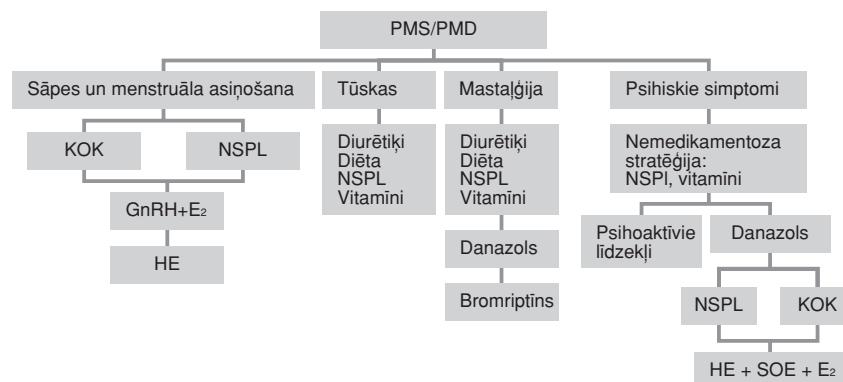
Literatūrā nav sistemātiska pārskata par šo terapijas iespēju, bet ir publikācijas par sešiem pētījumiem par danazola versus placebo lietojumu PMS gadījumā. Gan lietojot nepātrauktā, gan luteālā fāzes režimā, ir pierādīta danazola efektivitāte PMS gadījumā. Taču būtiskākās blaknes, kas nepielauj danazola lietošanu ilgtermiņā, ir maskulinizācijas pazīmes, piemēram, hirsutisms, balss tembra pazemināšanās, arī ievērojams svara pieaugums un iespējams plazmas lipīdu līmeņa pieaugums.

KOK

Ir divi pētījumi, kuros KOK lietoti PMS terapijai versus placebo. Konstatēta statistiski ticama premenstruālo piena dziedzeru sāpu un sabrieduma simptomu samazināšanās, lietojot trīs ciklus trīsfāzu KOK. Attiecībā uz sievietes garastāvokļa izmaiņām uzlabošanās netika konstatēta. Lietojot trīs ciklus KOK (etinilestradiols 30 mg + drospirenonis 3 mg), statistiski ticami samazinājās PMS ar acne, izteikta apetītes pieauguma simptomātiku, bet citu simptomu mazināšanās nebija statistiski ticama. Biežāk minētās blaknes bija spotingi, sliktā dūša, sāpes kuņģi, krūšu sāpes un libido samazināšanās.

Literatūrā ir atrodamas publikācijas par pētījumiem, kas veikti pirms aptuveni 30 gadiem, kurās izteiktie secinājumi par KOK terapijas efektivitāti PMS gadījumā nav uz zinātniskiem pamatiem balstīti un ir apšaubāmi.

PMS TERAPIJAS ALGORITMS, PAMATOJOTIES UZ PREVALĒJOŠO SIMPTOMU



Saisinājumi: PMS – premenstruālais sindroms; PMD – premenstruālā disforija; KOK – kombinētā orālā kontracepcija; NSPL – nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi; GnRH – gonadotropīnreleząngormona analogi; E₂ – estradioli; HE – histerekтомija; SOE – salpingovarektomija.

MENOPAUZE UN PROGESTĪNU KLINISKAIS LIETOJUMS

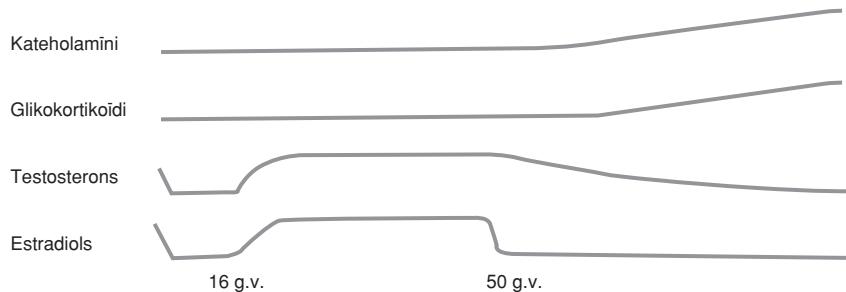
Pasaulē katru dienu pieaug to sieviešu skaits, kurām tuvojas vai jau ir iestājusies menopauze. Patlaban sievietes dzīves vidējais ilgums ir 78 gadi. Tas nozīmē, ka 1/3 no savas dzīves sieviete pavada menopauzes periodā. Ņemot vērā sievietes lomu sabiedrībā, ir ļoti svarīgi nodrošināt pacienti ar drošu un efektīvu klimaktērisku simptomu kontroli.

Perimenopauze parasti sakas ar neregulāru menstruālo ciklu sakarā ar hormonālā fona izmaiņām, anovulatoriem cikliem. Sievietēm ar regulāru MC perimenopauzē novēro svārstības hormonu līmeņos:

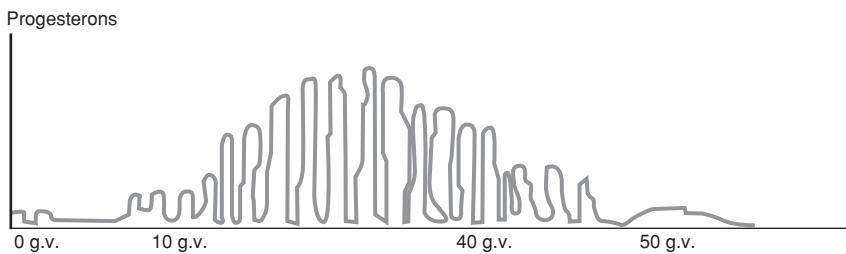
- P līmenis samazinās, jo līdz ar vecumu pieaug anovulatoru ciklu daudzums un pavājinās luteālā funkcija;
- EE līmenis svārstās agrīnā menopauzē (var būt paaugstināts), un kā atbildi novēro folikulostimulējosa hororna (FSH) koncentrācijas pieaugumu;
- testosterona līmenis mazinās līdz ar vecumu, bet krasī nemainās;
- virsnieru androstendions ir primārais EE avots menopauzē;
- dzimumhormonus saistošā globulīna (SHBP) līmenis krīt;
- FSH asins plazmā saglabājas augsts pēc menopauzes iestāšanās un pēc tam ievērojami samazinās.

Hormonālās izmaiņas veicina fizisku, mentālu un emocionālu nestabilitāti, kas raksturo sievietes stāvokli menopauzē.

HORMONU LĪMENA IZMAIŅAS LĪDZ AR VECUMU



PROGESTERONA LĪMENA IZMAIŅAS LĪDZ AR VECUMU



Hormonāla aizvietojoša terapija (HAT)

HAT ir svarīga menopauzes simptomu kontroles sastāvdaļa. Terapijas mērķis ir aizvietot EE deficitu un mazināt šā deficīta negatīvo ietekmi uz sievietes organizmu.

Progesterinus lieto kopā ar EE HAT sastāvā vai atsevišķi sievietes dzīves kvalitātes uzlabošanai.

Progesterīnu sastāvdaļa nepieciešama endometrija aizsardzībai HAT lietotājām ar saglabātu dzemdi, jo EE ekspozīcija ir endometrija hiperplāzijas cēlonis. Minimālā progesterīnu deva, kas aizsargā endometriju, ir atkarīga no EE devas, progesterīnu veida, ievades biežuma un veida.

Pētījumi, kas analizē hormonu preparātu lietošanu menopauzes simptomu mazināšanai, ir stridīgi. Pēc *Women's Health Initiative Trial (WHI)* datiem, sirds išēmiskās slimības, insulta, trombembolijs un krūts vēža risks palielinājās sievietēm, kas lietoja eksogēnu EE, bet EE + progesterīnu grupā bija vēl lielāks.

Agrīnajā menopauzē, kad EE līmenis svārstās, bet P koncentrācija stabili samazinās sakarā ar anovulatoriem cikliem, sievietēm paraksta tikai progesterīnus:

- 20 mg MPA dienā vai 20 mg megestrola 2x dienā par 48% uzlabo menopauzes simptomus salīdzinājuma ar placebo;
- sievietēm ar palielinātu kermenī masas indeksu turpinās EE produkcija uz virsnieru androstendiona aromatizācijas rēķina taukaudos; 10–15% sieviešu producējas EE pietiekamā daudzumā, lai nodrošinātu endometrija proliferāciju, tādējādi progesterīnu terapija novērš endometrija hiperplāzijas risku;
- sievietes, kas uzsāk HAT agrīnā menopauzē, iegūst vairāk no potenciālajiem HAT labvēlīgajiem efektiem.

DAŽĀDU PROGESTĪNU IETEKME UZ SIRDS UN ASINSVADU UN ENDOKRĪNO SISTĒMU

Svarīgi ir izprast dažādu progesterīnu ietekmi uz sievietes organismu menopauzē!

Arteriālais spiediens

P ir mineralkortikoidu antagonists, līdz ar to palielina nātrija jonu ekskrēciju ar urīnu. Šis efekts izpaužas kā asinsspiediena un ūdens retences samazināšanās pacientēm ar hipertenziju. Vienīgais sintētiskais progesterīns ar darbību, kas līdzīga dabiskajam P, ir drospirenonis. Drospirenonis kombinācijā ar etinilestradiolu mazina gan sistolisko, gan diastolisko spiedienu pacientēm ar arteriālu hipertenziju un 2. tipa cukura diabētu.

Trombu veidošanās

EE aizvietojoša terapija stimulē koagulācijas faktoru produkciju aknās, līdz ar to pastāv lielāka trombozes iespēja. Pēc *WHI* pētījuma datiem, MPA ievērojami potencē šo nevēlamo EE blakni. Dabīgajam P nav raksturīga hiperkoagulatīva darbība.

Seruma lipīdi

P darbojas antiaterosklerotiski, jo blokē holesterola ēteru formēšanos. Sintētisko progesterīnu ietekme uz holesterīna metabolismu ir atšķirīga un nav pietiekami izpētīta. Kā pieradīja *Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention (PEPI)* pētījums, MPA un NET ievērojami mazina EE izraisītu augsta blīvuma lipoproteīnu līmena pieaugumu asins serumā. Norgestimāts un DSG neietekmē, bet drospirenonis kopā ar EE uzlabo lipīdu profilu.

Glikozes tolerance

MPA un 19-nortestosterona derivāti mazina glikozes toleranci, bet dabiskais P neietekmē glikozes metabolismu.

Kaulu mineralizācija

P stimulē osteoblastu diferenciāciju un proliferāciju un inhibē kaulu resorbīciju. Progesterīnu kombinācijā ar EE un vieni paši ievērojami palielina kaulu minerālu blīvumu.

Nervu sistēma

Neirocīti un glīgas šūnas sintezē P, un tām ir neiroprotektīva darbība. P ir svarīga loma mielinizācijas procesos, GABA-receptoru aktivācijā un išēmijas sekū mazināšanā. P ir svarīgs kognitīvās funkcijas saglabāšanā vecumā. MPA kopā ar konjugētiem EE divkārt samazina demences attīstības risku sievietēm vecumā pēc 65 gadiem. Citu sintētisku progesterīnu ietekme uz nervu sistēmu nav izpētīta.

LATVIJĀ PAŠREIZ LIETOTIE PROGESTĪNUS SATUROŠIE KOMBINĒTIE HAT PREPARĀTI (MINIMĀLĀ ENDOMETRIJU AIZSARGĀJOŠĀ DEVA)

LR Zāļu reģistrs, 2007. gada oktobris

Ievades veids	Estrogēns, deva	Progesterīns, deva
Angeliq Tabletes: 1–28	Estradiols, 1 mg	Drospirenonis, 2 mg
Activelle Tabletes: 1–28	Estradiols, 1 mg	NET, 0,5 mg
Novofem Tabletes: 1–28	Estradiols, 1 mg	NET, 1 mg
Kliogest Tabletes: 1–28	Estradiols, 2 mg	NET, 1 mg
Pausogest Tabletes: 1–28	Estradiols, 2 mg	NET, 1 mg
Kiane Tabletes: 1–28	Estradiola hemihidrāts, 2 mg	NET, 1 mg
Indivina Tabletes: 1–28	Estradiols, 1 mg	MPA, 2,5 mg
Indivina Tabletes: 1–28	Estradiols, 1 mg	MPA, 5 mg
Indivina Tabletes: 1–28	Estradiols, 2 mg	MPA, 5 mg
Femoston conti Tabletes: 1–28	Estradiols 1 mg	Didrogesteronis, 5 mg
Femoston Tabletes: 1–28	Estradiols, 1 mg	Didrogesteronis, 10 mg
	Tabletes: 1–28	Tabletes: 15–28
Divina Tabletes: 1–21	Estradiola valerāts, 2 mg	MPA, 10 mg
	Tabletes: 1–21	Tabletes: 12–21
Klimonorm Perorāli: 1–21	Estradiola valerāts, 2 mg	LNG, 0,15 mg
	Tabletes: 1–21	Tabletes: 12–21
Climen Tabletes: 1–21	Estradiola valerāts, 2 mg	Ciproterona acetāts, 1 mg
	Tabletes: 1–21	Tabletes: 12–21
Trisequens Tabletes: 1–28	Estradiols, 2 mg Tabletes: 1–10 Estradiola valerāts, 2 mg Tabletes: 11–22 Estradiols, 1 mg Tabletes: 23–28	NET, 1 mg Tabletes: 11–22

LATVIJĀ PAŠREIZ LIETOTIE PROGESTĪNU PREPARĀTI
LR Zāļu reģistrs, 2007. gada oktobris

Ievades veids	Progesterīns, deva
Provera	
Tabletes	MPA, 5 mg un 10 mg
Lutetyl	
Tabletes	Nomegestrols, 5 mg
Duphas-ton	
Tabletes	Didrogesterons, 50 mg
Androcur-50	
Tabletes	Ciproterona acetāts, 10 mg
Cyproplex	
Tabletes	Ciproterona acetāts, 50 mg
Depo provera	
I/m injekcija ik pēc 3 mēnešiem	MPA, 150 mg

NEAUGLĪBA UN PROGESTĪNU KLĪNISKAIS LIETOJUMS

Aptuveni 85–90% gadījumu pārim grūtniecība iestājas jau pirmajā gadā.

Definicija

Neauglība ir grūtniecības neiestāšanās pārim fertīlā vecumā viena gada laikā, regulāri dzivojot dzimumdzīvi bez izsargāšanās.

Jēdziens

- Primāra neauglība – sievetei nekad nav bijusi grūtniecība.
- Sekundāra neauglība – sievetei ir bijusi grūtniecība.
- Relatīva neauglība – neauglības iemeslu var izārstēt vai likvidēt.
- Absolūta neauglība – sievetei nav dzemdes, jo pēdējos gados sakarā ar tehnoloģiju attīstību grūtniecība var iestāties ne tikai bez olvadiem, bet arī bez olnīcām, izmantojot donora olšunu.

Sievetes neauglības cēloni

- Anatomiskie: izmaiņas olvados, dzemdē – dobumā, miometrijā.
- Dažādas ginekoloģiskas saslimšanas.
- Endokrīnā neauglība: ovulācijas traucējumi dažādu endokrīnu saslimšanu gadījumos.
- Imunoloģiski iemesli.
- Somatiskas saslimšanas.
- Nenoskaidrotu iemeslu neauglība.

Endokrīnā neauglība

Tās pamatā ir ovulācijas traucējumi vai pat anovulācija, kā rezultātā sievetes organismā nepietiekami sintezejas vai vispār nesintezejas P.

Fizioloģiski MC folikulārā fāzē P sintezejas niecīgā daudzumā, bet jau 2–3 dienas pirms ovulācijas tā sinteze sāk palielināties, sasniedzot maksimumu 7–8 dienas pēc ovulācijas.

Anovulācija ne tikai izraisa neauglību, jo nav olšunas un nevar notikt apauglošanās, bet notiek arī patoloģiskas izmaiņas endometrijā – tās hiperplāzēšanās, kas savukārt var būt par iemeslu menometrorāģijai vai acikliskai asiņosanai.

Visbiežākais endokrīnās neauglības cēlonis (līdz 20%) ir nepietiekama P sekrēcija jeb **hipoluteinisms**. Nepietiekamā P sekrēcija rada virkni izmaiņu endometrijā:

- nepilnvērtīga endometrijā transformācija sekretorā endometrijā;
- apauglotās olšunas nidācijas traucējumi.

Samazinātā P daudzuma dēļ reciproki paaugstinās LH produkcija hipofizē. Paaugstinātais LH stimulē olnīcas *teca* šūnās pastiprinātu androgēnu sintēzi, kas bieži izjauc pilnvērtīgas ovulācijas notikuma histobioķīmisko kēdi, kā arī var būt par iemeslu spontānam abortam (tai agrīni, ja būs notikusi apauglošanās, un tas var sakrist ar gaidāmo menstruāciju laiku, ko pat sieviete var neapzināt un uzskatīt par menstruāciju).

Endokrīnās neauglības iemesli

- PCOS, kas raksturojas ar izmaiņām FSH un LH attiecībās, kā arī paaugstinātu androgēnu sintēzi olnīcās.
- Adrenoģenītālais sindroms ar virsnieru ģenēzes hiperandrogēniju.
- Hiperprolaktinēmija, kas bloķē ovulāciju.
- Hipotalamo-hipofīzāras neiroendokrīnas izmaiņas.
- Smagi (septiski) iekaisumi dzemdes piedēklos.
- Hipotireoze, tireotoksikoze.
- Dažādas somatiskās saslimšanas.
- Multifaktoriāli faktori.

Endokrīnās neauglības terapija

Vispirms jānoskaidro varbūtējais neauglības **cēlonis**. Ja iespējama adekvāta terapija un cēloņa novēršana, **ovulācijas indukciju** var veikt ar *Clomiphenum citricum* un sekojošu aizvietojošu terapiju ar progesterīnu preparātiem. Šajā kliniskajā situācijā jāizvēlas tikai dabīgā P atvasinājumi vai retroprogesterons. Latvijā ir pieejams didrogesterons 10mg tabletēs. Didrogesteronu pēc ovulācijas indukcijas lieto no 12., 14. vai 16.–25. MC dienai 10–20 mg dienā.

Ja ir spontāna ovulācija, bet izteikts **hipoluteinisms**, lieto 10–20 mg didrogesterona no 12. vai 16.–25. MC dienai 3–4 ciklus. Šajos ciklos var iestāties grūtniecība, jo didrogesterons ovulāciju nemāc.

Iestājoties grūtniecībai, turpina lietot didrogesteronu, individuāli izvēloties devu un ilgumu atkarībā no klinikas.

ASISTĒJOŠĀS REPRODUKTĪVĀS METODES UN PROGESTĪNU KLĪNISKAIS LIETOJUMS

Asistējošās reproduktīvās metodes (ARM) iedala:

- 1. Intrauterīna inseminācija (IUI)** ar vīra/donora spermu: spermas ievadīšana dzemdes dobumā.
- 2. Ārpusķermenē apaugļošanas metodes:**
 - a.) **IVF (in vitro fertilization):** tehnika, kad iegūtas olšūnas apauglojas ar spermatozoīdiem ārpus cilvēka organismā un no iegūtajiem 1–3 embriji tiek pārstādīti sievietes dzemdes dobumā pēc dažām (2–5) kultivācijas dienām;
 - b.) **ICSI (intracytoplasmic sperm injection):** viena no IVF variācijām, kad spermatozoīds tiek injicēts olšūnas citoplazmā;
 - c.) **olšūnu donēšana:** process, kad fertilas sievietes olšūnas tiek izmantotas IVF vai ICSI procedūrai, bet iegūtie embriji tiek pārstādīti citas sievietes dzemdes dobumā;
 - d.) **atsaldēto embriju transfers (AET):** embriju pārstādīšana dzemdes dobumā pēc to kriokonservācijas, uzglabāšanas, atsaldēšanas.

ARM var tikt lietotas, balstoties uz:

- 1. Dabisko sievietes MC:** parasti lietojot IUI, nereti AET, retos gadījumos IVF, ICSI tehniku.
- 2. Stimulētu MC:**
 - a.) IUI – konvenciāla ovulācijas stimulācija ar klomifena citrātu vai FSH;
 - b.) IVF, ICSI – superovulācijas stimulācija ar FSH vai FSH/LH ciklos ar GnRH agonistiem vai antagonistiem.
- 3. Programētu MC:** endometrija sagatavošanai tiek lietota estrogēnu/progesterīnu kombinācija:
 - a.) izmanto olšūnu donēšanas programmā – recipientēm, īpaši postmenopauzes un perimenopauzes periodā;
 - b.) izmanto AET programmā – pacientēm ar hormonāliem traucējumiem un anovulāciju;
 - c.) lieto IUI gadījumā, ja spontāna ovulācija nav traucēta un luteīnā fāze ir pilnvērtīga un otrs fāzes atbalsts ar progesterīniem nav nepieciešams.

Stimulēta MC luteīnā fāze atšķiras no dabiskā MC ar:

1. Veidojas vairāki *corpus luteum*, un tādējādi EE un P līmenis agrīnā luteīnā fāzē ir virs fizioloģiskā rezultāta:
 - a.) samazinās endometrija receptoru jutība un veidojas relatīva steroīdu nepieliekamība;
 - b.) paaugstinās miometrija kontraktilitāte un dzemdes tonizēšanās;
 - c.) sekojoši paaugstinās implantācijas vājuma un spontānas grūtniecības pārtraukšanās risks.
2. Steroīdu produkcija luteīnā fāzē ir īsāku periodu (par 1–3 dienām) nekā dabiskajā MC.
3. EE un P līmenis otrajā fāzē samazinās strauji (krit!) atšķirībā no dabiskā MC.
4. Stimulētā MC ar GnRH agonistu lietošanu pastiprinās luteīnā fāzes īpathnības, tāpēc minētais MC jāatbalsta ar progesterīniem un EE.

Programmēta MC lietojuma īpatnības:

1. Dabiskā MC novēro nelielu preovulatoru P produkciju, kas jāņem vērā, sinhronizējot ciklus ar donora olšūnām.
2. Postmenopauzālām sievietēm nereti novēro stromāli – glandulāro histoloģisko nepilnvērtību un disbalansu endometrijā.

Dzeltenā kermenja fāzes koriģēšana ir katras olnīcu stimulēšanas programmas neatņemama sastāvdaļa. Pēdējo gadu pieredze pierāda, ka P grupas atvasinājumu progestīni ir visefektīgākie, lai sasniegtu vēlamo rezultātu, lietojot ARM.

Luteīnās fāzes atbalstam izmanto:

- progestīnus (pamatpreparāti);
- EE;
- cilvēka horionisko gonadotropīnu (hCG)
 - jāizmanto ar piesardzību IVF, ICSI programmās ar ovulācijas, superovulācijas stimulāciju, īpaši vienlaikus lietojot GnRH agonistus, jo ir augsts olnīcu hiperstimulācijas sindroma attīstības risks

PROGESTĪNU LIETOŠANA ARM-DĒM

Lietošanas veids	Nosaukums Deva	Pozitīvie ieguvumi	Negatīvie ieguvumi
Orāls (mikronizēta forma)	<i>Utrogest</i> 200 mg <i>Utrogestan</i> 3–4x dienā <i>Prometrium</i>	Ērti lietojams	<ul style="list-style-type: none"> – Tikai 30% no ienemtās devas ir aktīvs seruma progesterons – Augsts spontāno abortu procents – Slikta dūša – Svara pieaugums – Galvas reiboņi
Intramuskulārs	Progesteron 25 mg – 100 mg Geston 1–2x dienā; Prontogest depo formā 250 mg 1x īk pēc 3 dienām	<ul style="list-style-type: none"> – Augsts grūtniecības iestāšanās rādītājs – Zems spontānu abortu procents – Augsts progesterona līmenis asins serumā 	<ul style="list-style-type: none"> – Sterīla abscesa veidošanās risks – Injekcijas vietā – Alerģiskās reakcijas
Transvagīnāls	<i>Utrogest</i> 200 mg 3x dienā; <i>Utrogestan</i> <i>Crinone</i> gels (90 mg) <i>Pometrium</i> 1–2x dienā <i>Crinone</i> (8% gel)	<ul style="list-style-type: none"> – Ērti lietojams, – Reti novēro alerģiskas reakcijas 	<ul style="list-style-type: none"> – Traucē dzivot dzimumdzīvi – Nevar kontrolēt devu pēc P limeņa – Medikamenta nokļūšana no maksts dzemdē – Absorbcija var būt traucēta makssts infekcijas un iekaisuma dēļ

Progesterīnu lietošanas shēmas

1. Stimulētais MC:

superovulācijas stimulācijas programmā progestīnus ieteicams sākt lietot ar olšunu aspirācijas dienu.

2. Programmētais MC:

a.) sinhronizējot ciklus olšunu donēšanas programmā no hCG injekcijas dienas

donorei vai ar jebkuru dienu līdz olšunu aspirācijas dienai;

b.) AET programmā progestīna lietošanas sākums ir atkarīgs no embrija kriokonservācijas dienas:

i. ja embrījs tika konservēts prezigotas stadijā (1. diena pēc olšunu aspirācijas), progestīnu jāsāk lietot atsaldēšanas dienā;

ii. ja embriotransfērs paredzēts 3. atsaldēšanas dienā, progestīnus jāsāk lietot 3–5 dienas līdz AET;

iii. ja embrījs tika konservēts blastocistas stadijā, progestīnu jāsāk lietot 5–7 dienas līdz AET.

N.B.! Progesterīnu lietošanas ilgums var būt individuāls, bet absolūti nepieciešams ir progesterīnu atbalsts līdz 8. gestācijas nedēļai.

Līdz 8. grūtniecības nedēļai steroīdu produkcija ir atkarīga no olnīcu steroidgenēzes aktivitātes, tāpēc progesterīnu lietošana nodrošina grūtniecības progresēšanu. Sākat ar 8. grūtniecības nedēļu, horions sāk producēt pietiekami daudz steroīdu neatkarīgi no lietotās terapijas. Taču kliniskā pieredze pasaulē iesaka turpināt progesterīnu lietošanu līdz 8.–14. grūtniecības nedēļai.

GRŪTNIECĪBAS AGRĪNAS PĀRTRAUKŠANĀS DRAUDI UN PROGESTĪNU KLĪNISKAIS LIETOJUMS

Spontāns aborts ir grūtniecības bojāja un augļa olas spontāna izdalīšanās bez ārējas iejaukšanās līdz 22. grūtniecības nedēļai.

Spontāna aborta situācijas kliniskais izvērtējums balstāms uz spontāna aborta norises stadiju. Spontāna aborta procesā izskir šādas stadijas:

- *abortus imminentis* – draudošs aborts: dzemdes kakls slēgts, augļa ola ir dzemdē, ir miometrija kontrahēšanās;
- *abortus incipiens* – sācies aborts: dzemdes kakls slēgts, augļa ola ir dzemdē, ir miometrija kontrahēšanās un trofoblasta vai placenta atslānošanās (marginālā vai centrālā, dažāda lieluma laukumā);
- *abortus progredivs/protrachens* – nenovēršams aborts: dzemdes kakls jau ir atvēries, ir miometrija kontrahēšanās, augļa ola vēl ir dzemdes dobumā un/vai dzemdes kaklā;
- *abortus incompletus* – nepilns aborts: dzemdes kakls ir atvēries, ir miometrija kontrahēšanās, nepilna augļa olas izdalīšanās no dzemdes;
- *abortus completus* – pilns aborts: dzemdes kakls faktiski ir slēdzies, augļa ola ir pilnīgi izdalījusies no dzemdes.

Vēl ir atsevišķi izdalāmas grūtniecības pārtraukšanās formas:

- *missed abortion* – nenoticis aborts: pilnīgi bojā gājusi grūtniecība, kas vēl atrodas dzemdē, un nav klasiska spontāna aborta stadiju simptomātikas;
- *septisks aborts* – jebkurā spontāna aborta stadijā attīstās septiskas komplikācijas sievietei;
- *abortus habitualis* – habituāls aborts: ieraduma aborts, ja sievetei pēc kārtas ir notikuši trīs spontāni aborti bez redzamas sievietes vai augļa patoloģijas.

Abortus iedala:

- preembriонаlais: līdz 5. grūtniecības nedēļai;
- embrionałais: 5.–10. grūtniecības nedēļa;
- fetālais: pēc 10. grūtniecības nedēļas.

DRAUDOŠA ABORTA DIAGNOSTISKIE PAPILDU KRITĒRIJI

Ultrasonogrāfiski (US):

- augļa bradikardija;
- augļa izmēru un augļa olas neatbilstība grūtniecības laikam;
- US grūtniecības laiks nesakrīt ar pēdējo menstruāciju laiku;
- subhoriāla hematoma.

Laboratoriski:

- β -horioniskais gonadotropīns (β -hCG) pieaug lēni (nav dubultošanās 48 stundu laikā);
- progesterona inducētais bloķejošais faktors (PIBF) samazinās vai nepieaug*;
- Pappa A koncentrācija zemāka par normu.

* Latvijā pašreiz nevar noteikt

Grūtniecības pārtraukšanās iemesli

Izskaidrojamie (50–60%):

- endokrina patoloģija;
- dzimumorgānu anatomiskas izmaiņas;
- ģenētiskie faktori;
- infekcijas;
- humorālās antivielas (antifosfolipidi, kardiolipini).

Neizskaidrojami (40–50%):

- mātes imūnsupresijas nepietiekamība;
- mātes imūnreaktīvitatē;
- palielināta mātes Th I citokina produkcija;
- samazināta mātes Th II citokina blokāde.

Obligāti jāizslēdz ģenētiskas izmaiņas vecākiem!

Progesterons un grūtniecība

- P veidojas olnīcās. Ovulējoša folikula vietā izveidojas *corpus haemorrhagicum*, kas 24–36 stundu laikā luteinizējas par *corpus luteum* – dziedzeri, kas producē P.
- P kīmiski veidojas no olnīcu un virsnieru produktu kombinācijas un izdalās no organismā ar urīnu pregnandiola veidā.

Progesterons pirms grūtniecības

- Endometriju no proliferatīva pārvērš sekretorā un gatavo augļa olas implantācijai.
- Veicina miometrija augšanu un vaskularizāciju, notur miometriju atslābinātā stāvoklī, inhibejojot oksitocīna receptoru sintēzi miometrijā.
- P samazina miometrija aktivitāti un ir sinergists relaksīnam, kā arī samazina prostaglandīnu sintēzi tajā.

Grūtniecības pārtraukšanās imunoloģiskais aspekts

Iestājoties grūtniecībai, P no grūtnieces limfocītiem atbrivo olbaltumu – **PIBF**, kam ir imunomodulators un antiabortīvs efekts.

Normāli noritošas grūtniecības laikā dominē imunās atbildes reakcija Th II. Tātad normāli noritošas grūtniecības laikā P atbrivo olbaltumu PIBF, kas kontrolē un nodrošina grūtniecību saglabājošo imunās atbildes reakciju Th II.

Spontānu abortu bieži izsauc nepietiekams P daudzums jeb **hipoluteinisms**. **Augla neiznēšanas gadījumā dominē imunās atbildes reakcija Th I**, kam ir abortīvs efekts un kas arī izraisa iekaisuma citokinu sintēzi ar embriotsisks efektu. Bez tam iekaisuma citokinī norobežo trofoblasta attīstību, aktivē protrombināzi, kas savukārt izraisa trofoblasta trombozi, infarktus un novēd pie trofoblasta atslāpošanās un spontāna aborta pirmajā trimestrī.

Progesterona nepietiekamības cēloņi

- **Endokrīnie:**
 - PCOS;
 - infantilisms ar hipoestrogēniju, kas izraisa nepilnvērtīgu dominantā folikula selekciju un pazeminātu LH ovulācijas pīki; zemais estradiola līmenis izsauc palēlinātu preovulatorā folikula augšanu, priekšlaikus nobriešanu, pat degenerāciju, kas novēd pie nepilnvērtīgas P produkcijas un endometrija sekretorās transformācijas;
 - patoloģiskas izmaiņas hipotalamo-hipofizārā sistēmā (prolaktinoma, iekaisīga rakstura u.c.).
- **Receptori** (dzemdes): ir bojāts receptorais aparāts endometrijā (trauma abrāzijas laikā, iekaisuma process, adenomioze u.c.).
- **Imunoloģiskais:** mātes imūnreaktīvitatēs izmaiņas grūtniecības laikā – aktivējas imunās atbildes reakcija Th I (sk. iepriekš).

TERAPIJA

Pirms grūtniecības

Konstatēt spontāna aborta cēloni, ja iespējams, likvidēt to un ārstēt!

- EE un progesterīnu terapija, ja ir infantilisms, **hipoestrogenēmija**, hipoplastisks endometrijs:
 - EE (dabiskie) no 5.–25. MC dienai ar P atvasinājumu grupas progesterīniem no 12. vai 16.–25. MC dienai.
- **PCOS** terapijā lieto KOK, pievienojot 0,5 mg *dexamethasonum*, ja ir kombinētā virsnieru forma, ar sekojošu ovulācijas indukciju parasti ar *Clomiphenum citricum* 50 mg no 5.–9. cikla dienai un progesterīniem – didrogesteronu 10–20 mg vai mikronizētu progesteronu 200 mg.
 - Latvijā pieejamais didrogesterons ar tādu pašu P-RR afinitāti kā endogēnam P, līdzīgu molekulāro struktūru un farmakoloģisko efektu; Didrogesteronam nav anabola un androgēna iedarbība, neiedarbojas uz hemostāzi, lipīdu profilu asinīs, bet, tāpat kā dabiskais P, grūtniecības laikā izraisa pastiprinātu PIBF veidošanos.
- **Hiperprolaktinēmijas gadījumā** ar vai bez mikroadenomas pirmsgrūtniecības terapija ar *Bromcriptinum* 2,5 mg 2–3 reizes dienā līdz prolaktīna līmena normalizācijai; ja nepieciešams, ovulācijas indukcija ar klorofēna preparātiem un didrogesteronu cikla otrajā fāzē.

Grūtniecības laikā

- Ja **anamnēzē ir spontāni aborti** un pat ieraduma abortu diagnostika, iestājoties grūtniecībai, progesterīnu terapija jāsāk jau no pašām pirmajām grūtniecības dienām.
- Ja **grūtniecība inducēta**, jāturpina progesterīna lietosāna no cikla otrās fāzes, tikai palielinot devu; ieteicamā didrogesterona deva ir 10 mg 2 reizes dienā.
- Parādoties **draudoša aborta simptomātikai**, didrogesterona dienas devu palielina līdz 30–40 mg dienā; grūtniecībai progresējot un aborta draudiem izzūdot, devu pakāpeniski samazina.
- Parasti progesterīnu preparātus lieto līdz grūtniecības 16. nedēļai.

Pēdējos gados sāk lietot progesterīnu preparātus **grūtniecības vēlinā laikā** un pat grūtniecības prolongēšanai priekšlaicīgu dzemību gadījumā. Terapijai tad izraksta didrogesteronu 10–20 mg 2–4 reizes dienā vai mikronizētu progesteronu vagināli 200 mg 10–20 dienas.

KRŪTS SLIMĪBAS UN PROGESTĪNI

Krūts labdabīgās slimības

Krūts labdabīgās slimības ir heterogēnu procesu grupa, ko inducē proliferatīvas un neproliferatīvas pārmaiņas krūts dziedzeru un stomas audos. Nosacīti pēc šo izpausmju rakstura un smaguma visas krūts labdabīgās veselības problēmas dalāmas trīs arbitrārās kategorijās:

- 1.) norma,
- 2.) normas aberācija,
- 3.) patoloģija.

Turklāt vairākums tādu bieži sastopamu izpausmju kā ciklisks sāpīgs krūšu piebriedums, cistas, fibroadenomas, krūšu mezglainība, adenoze, fibroze, inducējami izdalījumi no krūtsgaliem un virkne citu ieskaitāmas normas aberāciju kategorijā un līdz ar to, ja vien pacientei tās nav mokošas, īpaša ārstēšana var arī nebūt nepieciešama.

Vienīgais progestinu preparāts, ko mastalģijas ārstēšanai iesaka Amerikas Pārtikas un zāļu komisija (FDA), ir testosterona atvasinājums danazols. Citu progestinu vai progestinu saturošu medikamentu lietošana krūts labdabīgo slimību ārstēšanā ir samērā plaši izplatīta, kaut arī nav oficiāli reģistrēta, līdz ar to patlaban trūkst pamatotu pierādījumu to ordinācijai.

Danazols

Danazolu parasti ordinē mazās devās (50–200 mg divas reizes dienā). Pirmo kontroli ieteicams veikt mēnesi pēc terapijas sākšanas, lai pārliecīnatos par preparāta panesamību (*sic!* – asinsspiediens). Nākamo kontroli veic pēc trīs ārstēšanas mēnešiem, lai lemtu par efektivitāti un turpmāko taktiku – pārtraukt vai turpināt. Vairākumam sieviešu pēc terapijas pārtraukšanas simptomi atjaunojas. Danazolam ir daudz blakņu, tāpēc terapiju bieži nākas pārtraukt priekšlaikus. Nozīmīgākās danazola blaknes:

- CNS izpausmes: reiboņi, nervozitāte, garastāvokļa svārstības, galvassāpes;
- gremošanas traucējumi: šķeabināšana, vemšana, svara pieaugums, hepatīts, holestātiska dzelte;
- metaboliski traucējumi: insulīna rezistences palielināšanās, lipoproteīnu vielmaiņas traucējumi;
- ginekoloģiskas problēmas: menstruālā cikla traucējumi, maksts sausums un kairinātība;
- locitavu sāpes un pietūkums, ādas pārmaiņas: pastiprināta ādas taukošanās, aknes, hirsutisms;
- balss tembra pazemināšanās.

Turklāt daļa blakņu (hirsutisms, balss tembra pazemināšanās), ja ir attīstījušās, var saglabāties arī pēc terapijas pārtraukšanas.

Danazols ir kontrindicēts pacientēm ar porfiriju, smagiem nieru un aknu darbības traucējumiem, neprecīzētu ginekoloģisku asiņošanu un grūtniecības laikā.

Nemot vērā danazola kopumā slikto panesamību, mastalģijas ārstēšanā to ordinē vai nu ļoti smagos gadījumos, vai tad, ja citi līdzekļi izrādījušies neefektīvi.

Daļa autoru danazolu ieteic lietot pa 200 mg dienā tikai luteālās fāzes laikā (14.–28. dienā) trīs ciklus pēc kārtas. Sādā režīmā ievērojamīgi mazinājās mastalģija (bet ne PMS simptomi) un arī panesamība bija labāka.

Kopumā danazola efektivitāte novērota 70% cikliskās un 30% necikliskās mastalģijas gadījumos, taču pēc terapijas pārtraukšanas sūdzības atjaunojās 50% pacienšu.

KOK

Vairākumam sieviešu KOK lietošana, līdzsvarojot EE un P cikliskās svārstības, samazina fibrocistisko pārmaiņu iespējamo risku un sūdzību intensitāti.

Taču daļai sieviešu krūsu cikliskais piebriedums un sāpīgums terapijas sākumā var pat pastiprināties, ko izraisa vai nu preparātā ietilpstoto EE vai progesterini, vai mērķorgānu (krūts audu) pastiprināta jutība un lokālā metabolisma īpatnības. Ja trīs ciklu laikā sūdzības nemazinās, ieteicams vai nu mainīt preparātu vai zāļu formu (plāksteris, riņķis), vai pāriet uz citām kontracepcijas metodēm.

Daži ārsti iesaka pirmos pāris mēnešus vienlaikus ar orālo kontracepciju ordinēt vai nu E vitaminu (400–600 IU dienā), vai divgadīgās naktssveces eļļas preparātus (1500 mg dienā).

Pirma kontroli vēlams noteikt pēc trīs mēnešiem, lai pārliecinātos par efektivitāti un preparāta panesamību (*sic!* – galvassāpes, krampji kājās, fokālas migrēnas lēkmes).

HAT

Atkarībā no lietošanas režīma (ciklisks vai pastāvigs) HAT var inducēt vai nu ciklisku, vai ne ciklisku krūsu sāpīgumu un piebriedumu, inducējamus izdalījumus no krūtsgaliem, kā arī *de novo* cistu un fibradenomu veidošanos. Tas jāņem vērā, dinamiski sekojot pārmaiņam krūts US vai MG izmeklējumos. Ja simptomi ir traucējoši un dažu mēnešu laikā nemazinās, ieteicams mainīt HAT preparātus. Var gadīties, ka no šiem preparātiem jāatsakās pilnībā.

Attiecībā uz HAT sastāvā ietilpstoto progesterinu potenciālo karcinogēno iedarbību ikviens sieviete jāinformē par iespējamo vēža risku un jāmudina regulāri izmeklēt krūtis, taču tam nevajadzētu būt iemeslam, lai atteiktos no terapijas vai atrunātu pacienti, ja vien pastāv medicīniskas indikācijas HAT ordinācijai. HAT lietošanas vadlinijas paredz iespējamu išlaicīgu tās ordināciju, preparāta kombināciju izvēloties pēc medicīniškiem apsvērumiem (pacientei ir vai nav saglabāta dzemde).

Progesterini

Literatūrā rodama samērā plaša atsauce uz dažādu progesterīnu (sistēmisku un topisku) lietojumu krūts labdabīgo slimību ārstēšanā, atsaucoties uz iespējamo luteālās fāzes nepietiekamību, relativo hiperestrogenēmiju un hipoprogesteronēmiju. Parasti sādas terapijas pozitīvo ietekmi uz mastalģiju novēro pacientēm, kas dažādu ginekoloģisku indikāciju dēļ saņem terapiju ar progesterīniem. Īpašu devu un režīma tieši krūts problēmu risināšanai nav.

Krūts īaundabīgās slimības

Krūts vēža terapijā visplašāk lieto divus sintētiskos progesterīnus – MPA un megestrola acetātu (MA). Lielās devās metastāziska audzēja gadījumos to efektivitāte pielīdzināma tamoksifēnam un aromatāzēs inhibitoram aminoglutetimīdam. Lai arī darbības mehānisms joprojām nav pilnībā noskaidrots, tiek domāts, ka tas varētu būt saistīts ar estrona sulfāta līmeņa samazināšanos serumā. Īpasi neizvēlētā pacienti populācijā MPA un MA efektivitāte svārstās no 14% līdz 31%, kamēr ER+/PR+ audzējiem tā novērota 60% gadījumu. Krūts vēža metastāžu hormonālai ārstēšanai progesterīnus izmanto galvenokārt kā trešās līnijas preparātus. MPA standarta deva ir 500 līdz 1000 mg dienā, bet MA – 160mg dienā.

Pacientēm ar krūts vēži anamnēzē progesterīnus mēdz ordinēt arī mokošo klimaktērisko sūdzību mazināšanai. Šim nolūkam parasti izmanto MPA pa 20 mg 2 reizes dienā.

REFERENCES

- A. Ferenczy, M.M. Gelfand, P.H. van de Weijer et al. Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17 β -estradiol combined with sequential 5–20mg dydrogesterone. *Climacteric* 2002; 5: 26–35.
- A. Garcia-Enguidanos, M.E. Calle, S. Luna et al. Risk factors in miscarriage. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 111–9.
- A. Sotiriadis, S. Papatheodorou, G. Makrydimas. Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ* 2004; 239: 152–5.
- ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J. Gynaecol Obstet* 2001; 72: 263–71.
- A.E. Schindler. Differential effects of progestins. European Progestin club. *Maturitas* 2003, 46 (S1): 3–5.
- A.E. Schindler, C. Campagnoli, R. Druckman et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46 (S1): 7–16.
- A.J. Rapkin, M. Morgan, L. Goldman et al. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 709–14.
- A.J.R. Hull. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Phys* 2004; 69: 1915–26.
- A.M. Sharkey, S.K. Smith. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 289–307.
- A.P.J. Samo, E.J.J. Miller, E.G. Lundblad. Premenstrual syndrome: beneficial effects of periodic, low-dose danazol. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 33–6.
- A.R. Genazzani, P. Mannella, T. Simoncini. Drosiprenenone and its antialdosterone properties. *Climacteric* 2007; 10 (S1): 11–8.
- B. Xiao, S. Wu, J. Chong et al. Therapeutic effect of the levonorgestrel – releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003; 79: 963–9.
- B.R. Carr. Uniqueness of oral contraceptive progestins. *Contraception* 1998; 58: S23–8.
- C.P. Griebel, J. Halvorsen, T.B. Golemon et al. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Phys* 2005; 72: 1243–9.
- D. Grady. Clinical practice. Management of menopause symptoms. *N. Engl J. Med* 2006; 335: 338–47.
- D. Hellberg, B. Claesson, S. Nilsson. Premenstrual tension: a placebo-controlled efficacy study with spironolactone and medroxyprogesterone acetate. *Int J. Gynaecol Obstet* 1991; 34: 243–48.
- D.K. Gardner, A. Weissman, C.M. Howles et al. Textbook of assisted reproductive techniques. London& New York: Taylor & Francis, 2004.
- D.B. Redwine. Surgical management of endometriosis. London: Taylor&Francis Group, 2004.
- D.F. Archer. New contraceptive options. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 122–6.
- D.H. Gilmore, R.J. Hawthorn, D.M. Hart. Danol for premenstrual syndrome: a preliminary report of a placebo-controlled double-blind study. *J. Int Med Res* 1985; 13: 129–30.
- D.J. Budeiri, W.P. Li, J.C. Dornan. Clinical trials of treatments of premenstrual syndrome: entry criteria and scales for measuring treatment outcomes. *Br. J. Obstet Gynaecol* 1994; 101: 689–95.
- D.L. Dell. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and premenstrual exacerbation of another disorder. *Clin Obstet and Gynecol* 2004; 47: 568–75.
- E.J. Frackiewicz, T.M. Shiovitz. Evaluation and management of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *J. AM Pharm Assoc* 2001; 41: 437–47.
- E.W. Freeman, K. Rickels, S.J. Sondheimer et al. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995; 274: 51–7.
- E.W. Freeman, R. Kroll, A. Rapkin et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 561–9.
- F. Legare, G. Godin, E. Guilbert et al. Determinants of the intention to adopt hormone replacement therapy among premenopausal women. *Maturitas* 2000; 35: 507–12.
- F.Z. Stanczyk, M.H. Henzl. Use of the name 'Progestin'. *Contraception* 2001; 64: 1–2.
- G. Kaur, L. Gonsalves, H.L. Thacker. Premenstrual dysphoric disorder: a review for treating practitioner. *Cleveland Clin J. Med* 2004; 71: 303–21.
- G.N. Frishman, S.C. Klock, A.A. Luciano et al. Efficacy of oral micronized progesterone in the treatment of luteal phase defects. *J. Reprod Med* 1995; 40: 521–4.
- G.R. Blumschein. The role of progestins in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 1983; 10 (S4): 7–10.
- Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. *J. Obstet Gynaecol Can* 2001; 23: 704–9.
- H. Burger. Hormone replacement therapy in the post – Women's Health Initiative era. Report a meeting held in Funchal, Madeira, 2003, February, 24–25. *Climacteric* 2003; 6 (S1): 11–36.

- H. Kuhl, J. Stevenson. The effects of medroxyprogesterone acetate on estrogen-dependent risks and benefits – an attempt to interpret the Women's Health Initiative results. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 303–17.
- I. Brosens. Uterine leiomyomata, pathogenesis and management. London: Taylor&Francis Group, 2006.
- I. Viberga. Premenstruālā sindroma terapijas iespējas. *Doctus* 2003; 7: 36–40.
- I. Wiegratz, H. Kuhl. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J. Contracept Reprod Health Care* 2006; 11: 153–61.
- I. Wiegratz, H. Kuhl. Progestogen therapies: differences in clinical effects? *Trends Endocrinol Metabol* 2004, 15: 277–85.
- J. Cullberg. Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen / estrogen combinations: a double blind comparison with a placebo. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1972; 236: 1–86.
- J. Domitrz, S. Wolczynsky, M. Syrewicz et al. Efficacy comparison of second phase support with dydrogesterone and progesterone in an IVF-ET program. *Gin Pol* 1999; 70: 8–11.
- J. Kalinka, J. Szekeres-Bartho. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *AJRI* 2005; 53: 1–6.
- J. Moody. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Clinical Guideline. London: RCOG Press, 2004.
- J.F. Watts, W.R. Butt, E.R. Logan. A clinical trial using danazol for the treatment of premenstrual tension. *Br. J. Obstet Gynaecol* 1987; 94: 30–4.
- J.K. Pye, R.E. Mansel, L.E. Hughes. Clinical experience of drug treatments for mastalgia. *Lancet* 1985; 2: 373–7.
- J.R. Scott. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD000112.
- J.W. Ely, C.M. Kennedy, E.C. Clark et al. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 590 – 602.
- K. Wyatt, P. Dimmock, P. Jones et al. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 2001; 323: 776–82.
- K. Wyatt, P. Dimmock, P. Jones. Efficacy of progesterone and progestagens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 2001; 323: 776–80.
- K. Wyatt. Premenstrual Syndrome. *Clin Evid* 2002; 7: 1739–57.
- K.M.K. Ismail, S. O'Brien. Premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 15: 25–30.
- L. Speroff, M.A. Fritz. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Seventh Edition. Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins, 2005.
- M. Deeny, R. Hawthorn, H.D. McKay. Low dose danazol in the treatment of the premenstrual syndrome. *Postgrad Med J* 1991; 67: 450–4.
- M. Germond, P. Capelli, G. Bruno et al. Comparison of the efficacy and safety of two formulations of micronized progesterone (Ellios™ and Utrogestan™) used as luteal phase support after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 313–7.
- M. Ludwig, C.M. Howles. Optimisation of ovarian stimulation protocols for assisted reproduction. Honkong: Michael Ludwig & Colin M. Howles, 2005.
- M. Schumacher, R. Guennoun, A. Ghoumari et al. Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. *Endocr Rev* 2007; 28: 387–439.
- M. Schumacher, R. Guennoun, A. Ghoumari et al. Novel perspectives for progesterone in HRT, with special reference to the nervous system. *Endocr Rev* 2007; 28: 387–439.
- N. Panay. Treatment of depressive symptoms in women diagnosed as having premenstrual syndrome (PMS) with long cycle hormone replacement therapy (Tridestra R). National Research Register, 1999.
- N. Potdar, J.C. Konje. The endocrinological basis of recurrent miscarriages. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 428–8.
- N.M. Morris, J.R. Udry. Contraceptive pills and day-by-day feelings of well-being. *Am J. Obstet Gynecol* 1972; 113: 763–5.
- N.R. Watson, J.W. Studd, M. Savvas et al. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet* 1989; 2: 730–2.
- O. Ford, A. Lethaby, B. Mol et al. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cohrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003415.
- P. Ylostalo, A. Kaupilla, J. Puolakka et al. Bromocriptine and norethisterone in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 292–8.
- P.C. Arck, M. Rose, K. Hertwig et al. Stress and immune mediators in miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16: 1505–11.
- P.C. Arck. Stress and pregnancy loss: role of immune mediators, hormones and neurotransmitters. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 117–23.

- P.M. Hahn, D.A. Van Vugt, R.L. Reid. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 193-209.
- P.M.S. O'Brien, I.E.H. Abukhall. Randomised controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase only danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 18-23.
- P.M.S. O'Brien. Helping women with premenstrual syndrome. *BMJ* 1993; 307: 1471-5.
- P.M.S. O'Brien. Pre-menstrual syndrome. London: Blackwell Science, 1987.
- R. Erkkola, B.M. Landgren. Role of progestins in contraception. *Acta Obst Gynecol Scand* 2005, 84: 207-16.
- R. Hammond, J. Johnson. Endometrial hyperplasia. *Curr Obstet Gynecol* 2004; 14: 99-103.
- R. Sitruk-Ware. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 169-78.
- R. Sitruk-Ware. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004; 47: 277-83.
- R.A. Edgren, F.Z. Stanczyk. Nomenclature of the gonane progestins. *Contraception* 1999; 60: 313.
- R.M. Oates-Whitehead, D.M. Haas, J.A.K. Carrier. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003511.
- R.T. Burkman, L.P. Shulman. Oral contraceptive practice guidelines. *Contraception* 1998; 58: S35-43.
- S. Andrejeva, J. Vasiljeva. Endometrija hiperplastiske procesi. *Doktus* 2004; 10: 4-8.
- S. Andrejeva. Endometrija hiperplážia. *Dzemdnieciba un Ginekologija* 2001; 1: 13-26.
- S. Lundgren. Progestins in breast cancer treatment. *Acta Oncol* 1992; 31: 709-22.
- S. Sillbergeld, N. Brast, E.P. Noble. The menstrual cycle: a double blind study of symptoms, mood and behaviour and biochemical variables using Enovid and placebo. *Psychosom Med* 1971; 33: 411-28.
- S. Daya, J. Gunby. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD004830.
- S.A. Shumaker, C. Legault, S.R. Rapp et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-62.
- S.G. Chudnoff. Endometrial hyperplasia. *Ob/Gyn&Women's Health* 2005; 10: Medscape
- S.J. Johnson. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 845- 59.
- T. Fujimaki, T. Kurabayashi, Y. Yamamoto et al. Effects of progesterone on the metabolism of cancellous bone in young oophorectomized rats. *J. Obstet Gynaecol* 1995; 21: 31-6.
- T. Luukkainen, P. Pakarinen, J. Toivonen. Progestin-releasing intrauterine systems. *Sem Reprod Med* 2001; 19: 355-61.
- T. Tulandi, D. Redwine. Endometriosis, advances and controversies. New York: Marcell Dekker, 2004.
- T.B. Pearlstein, G.A. Bachmann, H.A. Zucar et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72: 414-21.
- T.F. Porter, J.R. Scott. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 85-101.
- T.R. Norman, C.A. Morse, L. Dennerstein. Comparative bioavailability of orally and vaginally administered progesterone. *Fertil Steril* 1991; 56: 1034-9.
- U.B. Ottosson. Oral progesterone and estrogen / progestine therapy. Effects of natural and synthetic hormones on subtraction of HDL cholesterol and liver proteins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 127: S1-37.
- В. Сидельникова. ХЛФ-тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности. *Гинекология* 2002; 4: 1-4.
- В.П. Сметник, Л.Г. Тумилиевич. Неоперативная гинекология. Москва: Медицинское информационное агентство, 2003.
- W.K. Oelker. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996; 61: 166-71.
- Y. Tayob, J. Guillebaud, J. Adams et al. Studies on ovarian function in users of progestagen only contraceptive pill. *J. Obstet Gynaecol* 2006; 6: S91-5.

Dažādu progestīnu gestogēnā efektivitāte endometrijā

Visiem progestiniem ir tā dēvētais gestogēnais efekts.

Tas plaši variē un ir izsakāms ar atšķirīgām devām, kas nepieciešamas endometrijai transformācijai.

**Dažādu progestīnu gestogēnā efektivitāte endometrijā un antigenodotropais efekts
(deva ovulācijas inhibīcijai)**

Progesterins	Ovulāciju inhibējošā deva, mg dienā, orāli	Deva endometrija transformācijai, mg 1 ciklā, orāli	Deva endometrija transformācijai, mg dienā, orāli
Progesterons	300	4200	200–300
Didrogesterons	>30	140	10–20
Medroksiprogesterona acetāts	10	80	5–10
Medrogestons	10	60	10
Hlormadinona acetāts	1,5–2,0	20–30	10
Ciproterona acetāts	1	20	1.0
Noretisterons	0,5	100–150	/
Noretisterona acetāts	0,5	30–60	/
Linestrenols	2,0	70	/
Etinodiols	2,0	15	/
Levonorgestrels	0,05	6.0	0.15
Dezogestrels	0,06	2.0	0.15
Gestogens	0,03	3.0	/
Norgestimāts	0,2	7.0	/
Dienogests	1,0	6.0	/
Drospirenonis	2,0	50	/
Promegestons	0,5	10	0.5
Nomegestrola acetāts	5,0	100	5.0
Trimegestone	0,5	/	0.25–0.5

/= nav datu

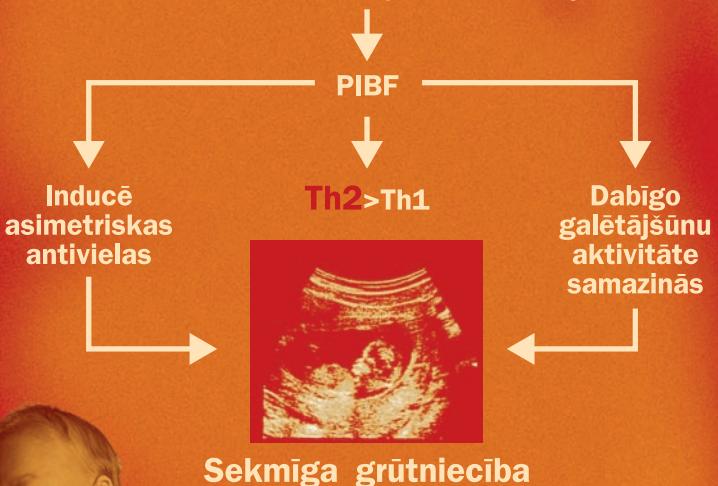
Adolf E. Schindler, Carlo Campagnoli, Rene Druckman, Johannes Huber, Jorge R. Pasqualini, Karl W. Schweppe, Jos H. H. Thijssen. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 46S1 (2003) S7-S16

Duphaston® –

izvēles progestīns progesterona deficitā izraisīta draudoša aborta un ieraduma aborta novēršanai

Duphaston® modulē imunoloģisko atbildes reakciju, veicinot PIBF* veidošanos¹

P-receptoru** nodrošinājums mātes un augļa saskares virsmā
Pietiekama P-receptoru aktivācija



* PIBF – progesterona inducētais bloķojos faktors
** Progesterona receptori

¹ Produktā monografija



Aizrautiba progresam*

Solvay Pharmaceuticals GmbH
Pārstāvniecība Latvijā: Kleistu iela 24, Riga, LV-1067
Tāl. 67067900, faks 67067901, E-pasts: office@solvay-pharma.lv

Jūsu izvēles progestīns
duphaston®
dydrogesterone
Radīts sekmīgai grūtniecības norisei

Recepšu medikaments
Saskaņots ZVA 31.08.2007.