

A fenyegető vetélés kezelésének lehetőségei progeszteron és progeszteron-szerű készítményekkel

VINCZE EMŐKE DR., MOLNÁR-G. BÉLA DR., FÖLDESI IMRE DR.,
PÁL ATTILA DR.,

*Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi
Centrum Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája (igazgató: Pál Attila dr. egyetemi tanár)
közleménye*

Összefoglalás: Az infertilitás és fenyegető vetélés egyik lehetséges oka lehet a corpus luteum elégtelensége. Klinikánkon két, a fenyegető vetélés kezelésére alkalmazható készítményt hasonlítottunk össze (vaginalisan adott mikrokristályos progeszteron és orálisan adott dydrogeszteron) hatékonyság, mellékhatások és a compliance szempontjából. A klinikánkra 2003. 06. 01–2004. 08. 30. között fenyegető vetélés diagnózisával felvett, illetve ambulanciánkon kezelt betegek közül 156 esetet kezeltünk a kétféle gyógyszerrel random táblázat szerint. Feljegyeztük a fenyegető vetélés tüneteinek és a human chorialis gonadotropin (hCG) szérumszintjének változását, illetve a mellékhatások megjelenését az alkalmazott kezelések mellett. 149 beteget követünk a betöltött 24. terhességi hétig, ekkor intact terhesség esetén a kezelést sikeresnek tartottuk. Megállapítottuk, hogy mindkét szer hatékonyan csökkentette a fenyegető vetélés tüneteit.

Kulcsszavak: fenyegető vetélés, dydrogeszteron, mikrokristályos progeszteron

A fertilitást akkor tekintjük normálisnak, ha védekezés nélkül, rendszeres együttlétek mellett két éven belül terhesség következik be. A fiziológiásnak tekintett kumulatív terhességi ráta az első évben 80%, a második évben 50% körüli értéket mutat, ezt követően évi 10–20%-ra csökken [1]. A sterilitás gyakorisága az életkor előrehaladtával nő. A női meddőség okai lehetnek funkcionális és/vagy organikus eredetűek. A funkcionális meddőség miatt kezelt asszonyok között – amennyiben a kezelés eredményeként terhesség jön létre – gyakrabban fordul elő fenyegető vagy kezdődő vetélés.

E problémák hátterében az irodalmi adatok szerint luteális elégtelenség állhat. A luteális elégtelenség előfordulási gyakoriságában az irodalmi adatok szerint az eltérés igen nagy. Vannak szerzők, akik mindössze 8%-ra, mások pedig 65%-ra becsülik a luteális elégtelenség kóroki szerepét, s ennek a jelentős különbségnek a hátterében a pontos diagnosztika hiánya áll [1].

Az irodalomban olvasottak alapján a kora terhességi vetélések nagy százaléka genetikai okok miatt következik be, ennek gyakoriságának meghatározására azonban nem mindig van mó-

dunk. A genetikai eltérések a terhesség 11. hete előtt elvégzett hüvelyi ultrahang során nem, a terhesség 11–14. hete között elvégzett ultrahang során pedig csak nagyon kis százalékban ismerhetők fel. Az abortumok szövettani feldolgozása a genetikai állomány szempontjából nem nyújt információt [2]. Irodalmi adatok alapján a progeszteron-supplementáció alkalmas a luteális fázis insufficienciájának korrekciójára, s így a fenyegető vetélés kezelésére.

A progeszteron olyan szteroid hormon, melyet kezdetben a corpus luteum termel. Hatására az endometrium mirigyesen átalakul, secretiós fázisba kerül, és alkalmassá válik az embrió befogadására, a beágyazódásra. Simaizom-relaxációs hatásával csökkenti az uterus kontrakciós képességét, és ezzel segíti a beágyazódott embrió további fejlődését, a terhesség megmaradását, melyet feltételezett immunosuppresszív hatása is támogathat. A progeszteronnal történő luteális fázis támogatás évek óta standard eljárássá vált az asszisztált reprodukciós kezelések kapcsán, s még ennél is régebben rutinszerűen alkalmazott a korai fenyegető vetélések kezelésében. Ismert ugyanis, hogy a terhesség kialakulásához nem csak jó minőségű, életképes embrióra, hanem jó befogadó képességű endometriumra is szükség van. A korábban alkalmazott hCG progeszteron termelésre kifejtett hatása azonban minimális, különösen akkor, ha a sárgatest működése nem kielégítő. Az injekciós gyógyszer-kiszerezési forma fenyegető vetélésben szenvedők esetében egyébként sem ajánlható az alkalmazás kellemetlensége miatt, ugyanis lokális fájdalom, gyulladás és abscessus kialakulásának veszélyével járhat [3]. A szintetikus progeszteronok, mint amilyen a medroxy-progeszteron-acetat alkalmazása, terhességben nem ajánlott luteolyticus hatásuk miatt. A mikrokristályos progeszteron mind hüvelybe, mind orálsan alkalmazva gyorsan megfelelő plazmaszintet ér el, kiemelkedő biológiai hozzáférhetőséggel. Napi dózisa 300–1200 mg között változhat. Hüvelyi alkalmazásakor azonban előfordulhat, hogy gyakran steril fluort, viszketést ill. nedvességérzést, esetlegesen irritációt okoz [5]. A dydrogeszteron olyan retroprogeszteron, mely nagyon hasonló a szervezetben termelt természetes progeszteronhoz, biológiai hatásosíthatósága kiemelkedő orális adagolás mellett is. Napi dózisa 20–30 mg, 12 óránként 10 mg.

Tanulmányunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk, két progeszteron készítmény (mikrokristályos progeszteron, ill. dydrogeszteron) alkalmazásával hogyan kontrollálhatók a fenyegető, ill. kezdődő vetélés tünetei, milyen eredményességgel használhatók, s melyik a leginkább tolerálható gyógyszer a betegek számára.

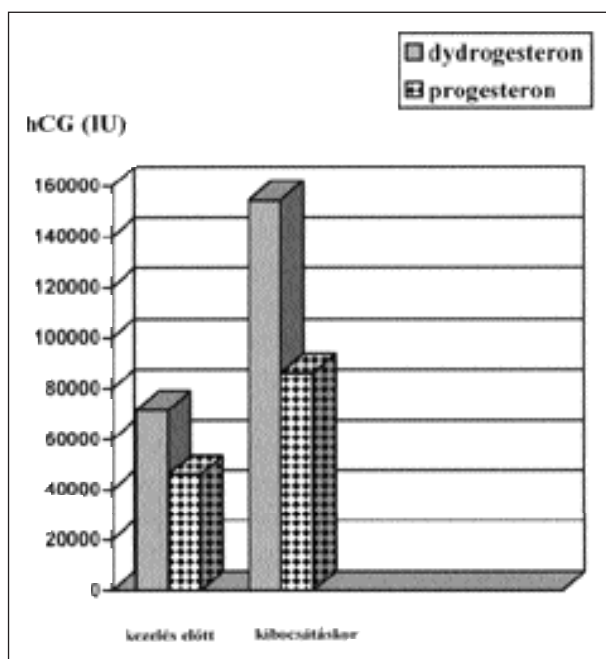
Beteganyag és módszer

Vizsgálatainkat az SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán végeztük, 2003. 06. 01–2004. 08. 30. között. A vizsgálatba válogatás nélkül minden fenyegető, ill. kezdődő vetéléssel felvett vagy ambulanciánkon kezelt 5–13. hetes terhes bekerült, aki a beleegyező nyilatkozatot tájékoztatást követően aláírta és terhességét korábban terhességi teszt és ultrahangvizsgálat diagnosztizálta. Összesen 156 beteget vizsgáltunk, melyből a nem követhető esetek száma 7-nek bizonyult (4,48%). A gyógyszereket random táblázat szerint meghatározott módon a szokásos mennyiségben (mikrokristályos progeszteron 3x100 mg hüvelyen át; dydrogeszteron 40 mg kezdő dózis, majd 3x10 mg szájon át) adtuk a fenyegető vagy kezdődő vetélés miatt felvételre került betegeknek a terhesség 13. hetéig. A fentiek alapján a dydrogeszteronnal kezelt csoportban a betegek száma 86 (55,14%), a mikrokristályos progeszteronnal kezelt csoportban 63 (40,38%) volt. Csak annak a 149 (95,52%) betegnek a hormonszintjeit vettük figyelembe, akiknek követése lehetséges volt a terhesség 24. hetéig. A következő paramétereket vizsgáltuk: a terhesség kimenetele, a kezelés mellékhatásai, a fenyegető, ill. kezdődő vetélés tüneteinek változása, szérum hCG szint változása. A fenyegető vetéléssel kezelt betegeinknél rutinszerűen veszünk le hüvelyváladékot és végzünk hüvelyi ultrahangot a terhesség életképességének meghatározására, az embrió méretének megállapítására (CRL) és a retrochialis haematoma esetleges jelenlétének megítélésére. E vizsgálatok eredményeinek megoszlását jelen tanulmányunkban nem elemeztük.

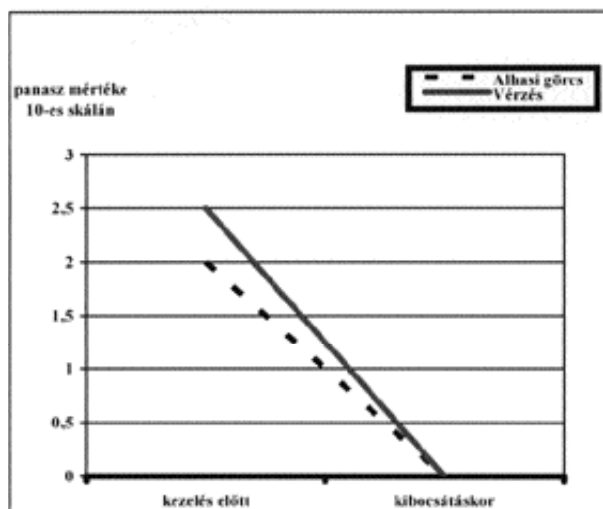
A terhességeket a terhesség 24. hetéig követtük nyomon, a betöltött 24. terhességi hét elérésekor a kezelést sikeresnek minősítettük. A kezelés során észlelt esetleges mellékhatások (étvágytalanság, hányinger, hányás, pruritus, exanthema, oedema, fejfájás, szédülés, álmoság, feszültség, idegesség) feljegyzésre kerültek. A gyógyszeres kezelés folyamán a vetélés tüneteinek változását (alhasi görcs, vérzés) nyomon követtük. A betegek 3 naponta 1–10-ig terjedő skálán jelezték a tünetek erősségének mértékét. A progeszteronkezelést megelőzően, ill. alatta a szérum hCG szint változását nyomon követtük. Vérvételek felvételkor, majd 3 naponta történtek, ezeken a napokon a betegek 1–10 terjedő skálán értékelték az alhasi görcsöket, ill. a vérzés mennyiségét. Eredményeinket a C-Stat program segítségével dolgoztuk fel. A vizsgálatot előzőleg a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásaitikai Bizottsága engedélyezte.

Eredmények

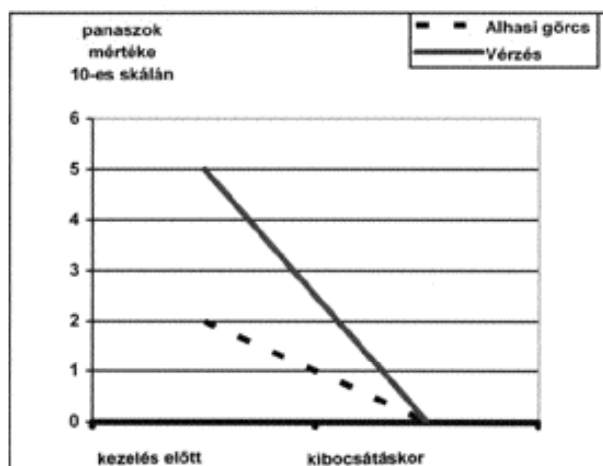
Összesen 149 beteg adatait vizsgáltuk (95,52%), ebből 63 (40,38%) a mikrokristályos progeszteronnal, 86 (55,14%) a dydrogeszteronnal kezelt csoportba tartozott. Dydrogeszteron alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt átlagosan 71 500 IU-nak mért hCG szint 154 400 IU-ra változott, míg ugyanez az adat a progeszteron csoportban 46 126 IU, ill. 86 050 IU-nak bizonyult (1. ábra). A tízes analóg skálán mérve a dydrogeszteron csoportban a szubjektív panaszok (vérzés, alhasi görcs) 2,5 pont, ill. 2,0 pontról 0 pontra csökkentek (2. ábra), a progeszteron csoportban pedig 5,0, ill. 2,0 pontról 0 pontra (3. ábra). A két csoport között a vetélések gyakoriságában nem volt különbség, összesen 12 (7,7%) beteg vetélt el, ebből 7 (4,5%) a dydrogeszteronnal, 5 (3,2%) a mikrokristályos progeszteronnal kezelt csoportba tartozott. A vetélések 10 (6,4%) esetben kifejezett vérzéssel és erős alhasi görcsökkel zajlottak, 2 (1,3%) esetben missed abortion következett be. A szubjektív panaszok megszűnésének időtartamában (mindkét csoportban 3–4 nap alatt mérséklődtek, egy hét alatt biztosan megszűntek) és a mellékhatások előfordulásának gyakoriságában (nem észleltünk mellékhatást) a két csoport betegek között nem volt különbség. A kezelés alatti szérumban hCG szint emelkedésének mértékében nem volt szignifikáns eltérés ($p < 0,05$). Fontos azt megjegyezni, hogy az adott terhességi héten mért szérumban hCG érté-



1. ábra A hCG szint változása progeszteron $n=63$, ill. dydrogeszteron $n=85$ kezelés után



2. ábra A szubjektív panaszok változása dydrogeszteron kezelés mellett



3. ábra A szubjektív panaszok változása progeszteronkezelés mellett

kek nagyon nagy szórást mutathatnak. Az intakt, fejlődő terhességek nyomon követésében a szérumban hCG növekedési tendenciájának van szerepe és nem a konkrét szérumban értékeknek. A vizsgált betegcsoportban magzati fejlődési rendellenesség nem fordult elő.

Megbeszélés

A progeszteron a már létrejött terhességet védő hatása közismert. Soliman és munkatársai 1994-ben végzett meta-analízise bizonyítja, hogy a progeszteron és progeszteron-szerű készítmények adása növeli a terhesezési gyakoriságot az IVF ciklusokat követően [6]. Eredményeink azt mutatják, hogy mind a mikrokristályos progeszteron, mind a dydrogeszteron alkalmas a luteális fázis elégtelenségének, ill. az esetlegesen létrejött terhességben a fenyegető vetélés kezelésére,

azonban a betegek számára az orálisan adható, költség-hatékonyabb készítmény összességében szimpatikusabb volt [7].

Ludwig és munkatársai a hüvelyi úton alkalmazható különböző kiserelésű és adagolású mikrokristályos progeszteronkészítményeket összehasonlítva, lényeges különbségeket találtak a betegek compliance-ában [7]. A betegek egy részét visszariasztja a hüvelyi alkalmazás, mert félnek attól, hogy a hüvelyi manipuláció a méhszájra kedvezőtlen hatást gyakorol.

Az orálisan adott magas dózisú mikrokristályos progeszteronkészítményekről korábban *Freeman és munkatársai* közölték, hogy rossz hangulatot, akár depressziót is kiválthatnak, a központi idegrendszer asszociációs képességét lassítják [8]. A mikrokristályos progeszteron vaginális alkalmazása kétségtelenül magában hordozza azt az előnyt, hogy a gyógyszernek nem kell passzálnia a májat, így kisebb gyógyszer-mennyiség is elegendő lehet ugyanazon hatás kifejtéséhez, ugyanakkor a felszívódás nem olyan egyenletes, mint orális adagoláskor. *Myers és munkatársai* korábban megállapították, hogy negatív korreláció észlelhető a vaginálisan alkalmazott mikrokristályos progeszteron adagolási ideje és a szérum progeszteron szint emelkedése között [8]. A fenyegető vetélésben való alkalmazásának hátránya, hogy az ilyenkor meglévő vérzés miatt a hüvelyi alkalmazási mód nem választható. A terhesek egy része idegenkedik a hüvelyi alkalmazású gyógyszerformától, és néhányuknál hüvelyszárazságot és steril fluort is okoz. A dydrogeszteronról ismert, hogy felszívódása jó, nincs álmosító hatása, nem fokozza a máj megterhelését, alkalmazása kényelmesebb, mint a hüvelybe alkalmazható gyógyszerforma. Nem okoz virilizációt a nőnemű magzaton, és nincs anti-androgen hatása a hímnemű foetusokra. A dydrogeszteron klinikai alkalmazásának további előnye lehetne felhasználása az amniocentesisek előtt preventív célzattal, ill. asszisztált reprodukciós kezelések után a luteális fázis támogatására [8].

Irodalom

- [1] *Siklósi Gy.* A női meddőség hormonális okai, különös tekintettel a luteális elégtelenségre. *Magyar Andrológia* 1999, 1: 9–15.
- [2] *Dugoff L.* Ultrasound diagnosis of structural abnormalities in the first trimester. *Prenat Diagn* 2002, 22: 316–320.
- [3] *Smits J, Devroey P, Faguer B, Bourgain C, Camus M, Van Steirteghem AC.* A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Human Reprod* 1992, 2: 168–175.

- [4] *Elsayed SA, Hargrove JT, Maxson WS, Desidero DM, Wentz AC, Andersen RN.* Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized progesterone may be mediated through its metabolites. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 11: 1203–1208.
- [5] *Daya S, Ward S, Burrows E.* Transactions of the forty-third annual meeting of the society of obstetricians and gynecologists of Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 2: 225–232.
- [6] *Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG.* The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994, 6: 1068–1075.
- [7] *Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, Katalinic A, Weiss JM, Felberbaum R, Al-Hasani S, Dietrich K.* Luteal phase support using either Crinone 8% or Utrogest results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol* 2002, 103: 48–52.
- [8] *Freeman EW, Weinstock L, Rickles K, Sondheimer SJ, Coutifaris C.* A placebo-controlled study of effects of oral progesterone on performance and mood. *Br J Clin Pharmacol* 1992, 33: 293–298.
- [9] *Myers ER, Sondheimer SJ, Freeman EW, Strauss JF, Rickles K.* Serum Progesterone levels following vaginal administration of progesterone during the luteal phase. *Fertil Steril* 1987, 1: 71–75.

Vincze E., Molnár GB., Földesi I., Pál A. *Treatment possibilities using progestagens and progesteron-like preparations in threatened abortion*

One of the possible reasons of infertility and threatened abortion could be the corpus luteum insufficiency. Two drugs, developed for the treatment of threatened abortion have been compared (microcrystallized progesterone administered vaginally and dydrogeszteron administered orally) regarding the efficacy, side effects and compliance. One hundred and fifty-six patients admitted for threatened abortion to our department or seen at our outpatient department between 01.06.2003. and 30.08.2004. were treated randomly with the two drugs. As a result of treatment, changes in the symptoms of threatened abortion and in the level of serum human chorionic gonadotropin and presence of side effects were noted. One hundred and forty-nine patients were followed up to the 24th gestational week accepting the treatment to be successful in case of intact pregnancy. It was found that both medications were capable of decreasing the symptoms of threatened abortion successfully.

Keywords: threatened abortion, dydrogeszteron, microcrystallized progesteron

Levelezési cím:

DR. VINCZE EMŐKE

SZTE szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
6725 Szeged, Semmelweis u.1.

Telefon: 62-545493

Fax: 62-545711