

***Stanowisko Zespołu Ekspertów
Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego
w sprawie miejsca progesteronu we współczesnej ginekologii i
położnictwie.***

Stanowisko zostało przygotowane przez Zespół Ekspertów, który obradował dnia 5.11.2004 w składzie:

Przewodniczący:

Prof. dr hab. Tomasz Paszkowski (Lublin)

Członkowie:

Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski (Warszawa)

Prof. dr hab. Leszek Pawelczyk (Poznań)

Prof. dr hab. Tomasz Pertyński (Łódź)

Prof. dr hab. Marek Spaczyński (Poznań)

Prof. dr hab. Alina Warnik-Szymankiewicz (Poznań)

Progesteron wykazuje wielokierunkowe działania zarówno ogólnoustrojowe jak i lokalne. Na poziomie ogólnoustrojowym hormon ten zwiększa diurezę, wzmacnia katabolizm tkanek, pobudza oddychanie, zmniejsza napięcie mięśni gładkich, zwiększa wydalanie wapnia i fosforu, podwyższa temperaturę ciała, obniża nastrój, działa anestetycznie i analgetycznie, wzmacnia pamięć wzrokową, pobudza proliferację i różnicowanie osteoblastów oraz działa immunosupresyjnie (19,24,32,36,39).

Najważniejsze kierunki działań progesteronu wykorzystywane w medycynie dotyczą jego oddziaływań w obrębie żeńskiego układu rozrodczego, gdzie wywołuje on przemianę wydzielniczą w *endometrium*, wzmacnia przekrwienie *myometrium*, znosi działanie estrogenów na gruczoły szyjki macicy, indukuje przerost warstw pośrednich w nabłonku pochwy, zwiększa czynność wydzielniczą *endosalpinx* i zwalnia perystaltykę jajowodów, powoduje wzrost pęcherzyków gruczołowych i nabłonka przewodów w obrębie sutka (24).

Podstawowym kierunkiem działania progesteronu (zgodnym z nazwą tego steroidu) jest jego działanie prociążowe. Składają się na nie takie właściwości progesteronu jak: ułatwienie zagnieżdżenia, działanie placentotropowe, działanie relaksujące na *myometrium* poprzez zwiększenie liczby receptorów beta-adrenergicznych oraz zmniejszenie wrażliwości *myometrium* na działanie oksytocyny, działanie kurczące na okolicę ujścia wewnętrznego szyjki, zmniejszenie syntezy prostaglandyn, poprawa ukrwienia i rozpułchnienia macicy oraz działanie immunosupresyjne (7).

Szczególnie ten ostatni kierunek działania prociążowego progesteronu jest w ostatnich latach przedmiotem wielu analiz naukowych (7,19,24). Okazuje się, że progesteron ma tu działanie dwukierunkowe. Powoduje on bezpośrednie hamowanie „pro-poronnej” odpowiedzi komórkowej typu Th1 poprzez indukcję syntezy PIBF (*progesterone-induced blocking factor*) we krwi krążącej i na poziomie trofoblastu, supresję cytokin „antyciążowych” a także na drodze blokowania aktywności i proliferacji cytotoksycznych komórek T i komórek naturalnych zabójców. Poza działaniem bezpośrednim, progesteron odpowiedzialny jest również za pośrednie hamowanie odpowiedzi komórkowej typu Th1.

Coraz więcej doniesień z ostatnich lat wskazuje na dobrą tolerancję długoterminowego leczenia mikronizowanym progesteronem w porównaniu z syntetycznymi progestagenami (9,19). Literatura przedmiotu zawiera ponadto coraz więcej dowodów na to, że korzystną drogą podawania progesteronu jest droga przezpochwowa.

Podawany doustnie krystaliczny progesteron charakteryzuje się bardzo niską biodostępnością (<10%) z powodu natychmiastowego jego metabolizowania w jelitach i wątrobie (24,36). Niski poziom progesteronemii po podaniu doustnym progesteronu w formie krystalicznej wiąże się jednocześnie z relatywnie wysokim stężeniem w surowicy produktów redukcji tego steroidu w pozycji 5-alfa, które odpowiedzialne są za neuropsychologiczne działania niepożądane progestagenoterapii (2). Podanie progesteronu domięśniowo wiąże się ze znacznym dyskomfortem tej drogi podania ze względu na bolesność wstrzyknięć olejowej postaci tego leku.

Dopochwowe podawanie mikronizowanego progesteronu ma przewagę nad drogą doustną czy domięśniową ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa i tolerancji. Dzięki unikalnej charakterystyce farmakodynamicznej terapia progesteronem w tabletkach dopochwowych możliwa jest w oparciu o dwie dawki na dobę (3,4,5,6,8,15,20,33).

Podanie dopochwowe progesteronu w tabletkach skutkuje ponad 10-krotnie wyższym stężeniem P w endometrium przy 7-krotnie niższym stężeniu w surowicy w porównaniu z podaniem domięśniowym (21). Jest to możliwe dzięki mechanizmowi opisywanemu w literaturze jako „pochwowo-maciczny układ wrotny” (4,5,6). W rezultacie tego mechanizmu progesteronoterapia dopochwowa wiąże się z minimalnym, w porównaniu z innymi drogami podawania, obciążeniem ogólnoustrojowym tym hormonem i jego metabolitami (30).

Długotrwałe stosowanie progesteronu w tabletkach dopochwowych nie wpływa na parametry funkcji wątroby i profil lipidowy surowicy krwi ani też na poziomy FSH, LH, kortyzolu i aldosteronu (15,16).

Uzyskanie zadowalającego klinicznie efektu przy relatywnie niskiej ekspozycji tkanek poza narządami płciowymi na działanie progestagenu jest korzyścią bardzo istotną klinicznie,

szczególnie w świetle doniesień z ostatnich miesięcy dotyczących ogólnoustrojowych konsekwencji przewlekłej progestagenoterapii (13,36).

Literatura przedmiotu zawiera szereg doniesień wykazujących skuteczność progesteronu w takich sytuacjach klinicznych jak:

Niedomoga lutealna po zapłodnieniu pozaustrojowym.

Skuteczne stosowanie progesteronu jako wsparcia lutealnego ciąży powstałej w wyniku technik wspomaganego rozrodu posiada bardzo bogatą bibliografię (7,11,12,14,16, 18,26,29,31,35,37). W opublikowanej w roku 2002 pracy na temat wsparcia fazy lutealnej cyklu i wczesnej ciąży po IVF-ET, Penzias (26) podsumował dostępną literaturę przedmiotu konkludując, że droga dopochwowa podawania progesteronu jest skuteczniejsza aniżeli doustna i równie skuteczna jak domięśniowa, przy czym terapia dopochwowa jest preferowana przez pacjentki.

W niedawno opracowanych rekomendacjach Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w *zakresie* wybranych patologii wczesnej ciąży oraz postępowania w ciąży po zapłodnieniu in vitro (28) zaleca się by opieka położnicza nad ciężarnymi po programach zapłodnienia pozaustrojowego obejmowała suplementację do 11-12 tygodnia ciąży w postaci dobowej dawki 200 mg mikronizowanego progesteronu dopochwowo lub 30 mg dydrogesteronu doustnie.

Poronienie nawracające/nawykowe

Niewydolność ciała żółtego i defekt fazy lutealnej dotyczy od 23 do 50% kobiet z poronieniami nawracającymi. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne rekomenduje by w kolejnej ciąży u pacjentek z niedomogą lutealną jako prawdopodobną przyczyną straty poprzedniej ciąży zastosować zapobiegawczo substytucję progesteronem lub jego pochodnymi natychmiast po zajściu w następną ciążę (28).

Poronienie zagrażające.

Nie ma wątpliwości, że niewydolność ciała żółtego i mała produkcja progesteronu może uniemożliwić implantację lub zaburzyć wczesny rozwój ciąży.

W myśl zaleceń PTG, w przypadkach ciąży zagrożonej poronieniem, gdzie podejrzewa się niedomogę lutealną, można rozważyć zastosowanie naturalnego progesteronu lub jego pochodnych przynajmniej do 12 tygodnia ciąży (28). Nie ma dowodów na szkodliwość stosowanych w dawkach terapeutycznych progestagenów a szczególnie naturalnego progesteronu, dla zarodka/płodu (7).

Zapobieganie i leczenie porodu przedwczesnego.

Zastosowanie progesteronu w profilaktyce i wspomaganiu leczenia przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy jest szczególnie powszechne w Stanach Zjednoczonych. W niedawno opublikowanych wynikach randomizowanych badań z użyciem placebo i podwójnie ślepią próbą wykazano, że zastosowanie między 24 a 34 tygodniem ciąży progesteronu drogą dopochwową w dawce 100 mg prowadzi do obniżenia ryzyka porodu przedwczesnego (10). Wydaje się jednak, iż za wcześnie na rozstrzygające konkluzje kliniczne w tym zakresie.

Niezłośliwe rozrosty endometrium.

U ponad 90% pacjentek otrzymujących progesteron dopochwowo obserwuje się regresję zmian hiperplastycznych endometrium. Nawrót przerostu śluzówki macicy obserwowano jedynie u 1,7% pacjentek po upływie 3 miesięcy od zaprzestania takiej kuracji (1,17) co było wynikiem lepszym aniżeli uzyskany przy użyciu innych progestagenów.

Hormonalna terapia zastępcza.

Doniesienia z ostatnich lat wskazują na zalety przezpochwowego podawania progesteronu w ramach hormonalnej terapii zastępczej (22,23,25,34,40). Dotyczy to zarówno skuteczności protekcji endometrium jak i dobrej tolerancji takiego typu hormonosubstytucji. Dane autorów zagranicznych potwierdzają wyniki badań wykonanych w naszym kraju (22,23,25,34) co do wysokiej skuteczności złożonej ciągłej HTZ opartej o estradiol przezskórny i progesteron w tabletkach dopochwowych a także bardzo korzystnego profilu krwawień u tych pacjentek. Okazuje się, że progesteron mikronizowany podawany drogą dopochwową skutecznie zabezpiecza błonę śluzową macicy przed przerostami. Długotrwałe stosowanie progesteronu dopochwowego u kobiet pomenopauzalnych nie wykazuje ujemnego wpływu na gospodarkę węglowodanową, metabolizm lipidów i parametry układu krzepnięcia (22,34). Wyniki badań eksperymentalnych sugerują brak proliferacyjnego potencjału progesteronu w odniesieniu do estrogenozależnych linii komórkowych raka sutka (27).

Podsumowując przegląd dostępnego piśmiennictwa na temat miejsca progesteronu we współczesnym *armamentarium* położniczo-ginekologicznym wydaje się, iż po 60 latach historii stosowania tego hormonu ma on przed sobą dzięki nowej drodze podawania, jaką jest droga przezpochwowa przyszłość kliniczną. Lek ten znajduje zastosowanie w wielu sytuacjach klinicznych, w których cechuje się wysoką skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji.

Bibliografia

1. *Affinito P, Di Carlo C, Di Mauro P, et al. Endometrial hyperplasia: efficacy of a new treatment with a vaginal cream containing natural micronized progesterone. Maturitas 1995; 20: 191-8.*
2. *Arafat ES, Hargrove JT, Maxon WS, et al. Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized progesterone may be mediated through its metabolites. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 1203-9.*
3. *Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. Hum Reprod 1997; 12: 1073-9.*
4. *Cicinelli E, de Ziegler D. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional 'portal system' flowing from the vagina to the uterus. Hum Reprod Update 1999; 5: 365-72.*
5. *Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, et al. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. Obstet Gynecol 2000; 95:403-6.*
6. *Cicinelli E, Schonauer LM, Galantino P, et al. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone. Human Reprod 2000; 15(suppl 1): 159-65.*
7. *Czajkowski K. Progesteron i progestageny w ciąży. W: Patologia Wczesnej Ciąży (p.red. T.Paszowskiego). Wydawnictwo IZT, Lublin 2004: 193-212.*
8. *Fanchin R, de Ziegler D, Bergeron C, et al. Transvaginal administration of progesterone. Obstet Gynecol 1997; 90: 396-401.*
9. *Fitzpatrick LA, Pace C, Wiita B. Comparison of regimens containing oral micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on quality of life in postmenopausal women: a cross-sectional study. J Women's Health Gender-based Med 2000; 9: 381-7.*
10. *Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. 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.*
11. *Friedler S, Raziel A, Schachter M, et al. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotropin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. Human Reprod 1999; 14: 1944-8.*
12. *Gibson WE, Toner JP, Hamacher P, Kolm P. Experience with a novel vaginal preparation in a donor oocyte program. Fertil Steril 1998; 69: 96-101.*
13. *Herkert O, Kuhl H, Sandow J et al. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. Circulation 2001; 104: 2826-2831.*
14. *Jobanputra K, Toner JP, Denoncourt R, Gibson WE. Crinone 8% (90 mg) given once daily for progesterone replacement therapy in donor egg cycles. Fertil Steril 1999; 72: 980-4.*
15. *Levy T, Gurevitch S, Bar-Hava I, et al. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet. Hum Reprod 1999; 14: 606-10.*
16. *Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I, et al. Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. Steroids 2000; 65: 645-9.*

17. Lewin A, Pisov G, Turgeman R, et al. Simplified artificial endometrial preparation, using oral estradiol and novel vaginal progesterone tablets: a prospective randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 131-6.
18. Marianowski L, Radwańska E. Porównanie skuteczności preparatów progesteronu: zastrzyków domięśniowych i żelu dopochwowego jako suplementacji fazy lutealnej w cyklach IVF. *Ginekol Pol* 2000; 71:1064-70.
19. Milart P, Paszkowski T. Progestageny w praktyce ginekologicznej. *Ginekol Prakt* 2002; 67: 16-21.
20. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994; 62: 485-90.
21. Pasquale SA, Foldes RG, Levine JP, et al. Peripheral progesterone (P) levels and endometrial response to various dosages of vaginally administered P in estrogen-primed women. *Fertil Steril* 1997; 68: 810-15.
22. Paszkowski T. Effect of postmenopausal hormonal therapy based on transdermal estradiol and vaginal progesterone on blood serum lipid profile. *Pol J Gynecol Invest – w druku*.
23. Paszkowski T. Krwawienia z macicy podczas złożonej ciągłej hormonalnej terapii zastępczej – próba oceny klinicznej problemu i propozycja algorytmu postępowania. *Przegląd Menopauzalny* 2002; 3: 26-32.
24. Paszkowski T., Kozłowska J. Progesteron – druga młodość starego leku. *Ginekologia Praktyczna* 2003; 1(70):52-7.
25. Paszkowski T. Hormonalna terapia zastępcza oparta na podawaniu 17-beta estradiolu przezskórnie i mikronizowanego progesteronu – ocena skuteczności i tolerancji. *Przegląd Menopauzalny* 2003; 3(7):61-6.
26. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002; 77: 318-23.
27. Pertyński T. Czy istnieje hormonalna terapia zastępcza bezpieczna dla sutka? W: *Zapobieganie szkodom jatrogennym w położnictwie i ginekologii*. Wydawnictwo IZT, Lublin 2004: 177-183.
28. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie wybranych patologii wczesnej ciąży oraz postępowania w ciąży po zapłodnieniu *in vitro*. *Ginekol Pol – w druku*
29. Schoolcraft WB, Hesla JS, Gee MJ. Experience with progesterone gel for luteal support in a highly successful IVF programme. *Human Reprod* 2000; 15: 1284-8.
30. Shantha S, Brooks-Gunn J, Locke RJ, Warren MP. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study. *J Women's Health Gender-based Med* 2001; 10: 991-7.
31. Smitz J, Devroey P, Faguer B, et al. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Human Reprod* 1992; 7: 168-75.
32. Speroff L, Glass RH, Kase NL (eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, 1999.
33. Villanueva B, Casper R, Yen SS. Intravaginal administration of progesterone: enhanced absorption after estrogen treatment. *Fertil Steril* 1981; 35: 433-7.

34. Warenik – Szymankiewicz A, Hadaś K. *Porównanie skuteczności terapeutycznej progesteronu oraz noretisteronu w hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z zaburzeniami hormonalnymi okresu przekwitania – w druku.*
35. Warren MP, Biller BM, Shangold MM. *A new clinical option for hormone replacement therapy in women with secondary amenorrhea: Effect of cyclic administration of progesterone from the sustained-release vaginal gel Crinone (4% and 8%) on endometrial morphologic features and withdrawal bleeding. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 42-8.*
36. Warren MP, Shanta S. *Uses of progesterone in clinical practice. Int J Fertil 1999; 44: 96-103.*
37. Woytoń J, Zimmer M, Fuchs T, Michniewicz J. *Substytucja progesteronowa w ciążach po zabiegach zapłodnienia pozaustrojowego (IVF) - doświadczenia własne – w druku.*
38. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2002; 288: 321-333.*
39. de Ziegler D, Fanchin R. *Progesterone and progestins: applications in gynecology. Steroids 2000; 65: 671-9.*
40. de Ziegler D, Ferriani R, Moraes LA, Buletti C. *Vaginal progesterone in menopause: Crinone® 4% in cyclical and constant regimens. Human Reprod 2000; 15 (supl 1): 149-58.*