

Renesans zastosowań klinicznych progesteronu

Renaissance of the clinical applications of a progesterone

© GinPolMedProject 1 (19) 2011

Artykuł poglądowy/Review article

TOMASZ PASZKOWSKI

III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Tomasz Paszkowski

III Katedra I Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

tel. +48 817244848, fax +48 817244847, e-mail: tompasz@tlen.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	1585/1986
Tabele/Tables	0
Ryciny/Figures	0
Piśmiennictwo/References	33

Received: 15.01.2011

Accepted: 03.02.2011

Published: 05.03.2011

Streszczenie

W ostatnich kilkunastu miesiącach opublikowano wiele wyników badań w korzystnym świetle przedstawiających zastosowania kliniczne progesteronu. Większość z nich dotyczy sytuacji położniczych takich jak: poronienie zagrażające i nawykowe, ciąża po zapłodnieniu pozaustrojowym, zagrażający poród przedwczesny. W ostatnim czasie pojawiły się również doniesienia o zastosowaniach progesteronu w ginekologii między innymi w terapii hormonalnej wieku menopauzalnego oraz w leczeniu przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników. Praca ta jest przeglądem wyników tych badań dokonany z punktu widzenia praktyka.

Słowa kluczowe: progesteron, poronienie samoistne, poród przedwczesny, hormonalna terapia menopauzalna, przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajników

Summary

Over the last several months, a large number of papers have been published putting clinical applications of progesterone in a positive light. The majority of those publications consider obstetrical indications such as threatened and habitual abortion or premature birth, however gynecological applications of progesterone such as menopausal hormonal therapy or premature ovarian failure were also subject of recently published analyses. These new data were reviewed from the practical point of view.

Key words: progesterone, spontaneous abortion, premature birth, menopausal hormonal therapy, premature ovarian failure

WSTĘP

Syntezy progesteronu dokonano 1934 roku, po wcześniejszym określeniu budowy chemicznej tego steroidu przez kilka niezależnych grup badawczych. W roku 1935 po raz pierwszy użyto nazwy progesteron, odnoszącej się do roli, jaką odgrywa ten hormon w ciąży (łac. *pro gestationem* – prociążowy). Od tego czasu progesteron na trwałe zajął miejsce w praktyce ginekologiczno-położniczej i do dzisiaj jest jednym z najczęściej ordynowanych leków w tej dziedzinie medycyny [1,2].

Progesteron jest 21-węglowym steroidem, którego miejsca syntezy w organizmie człowieka to syncytiotrofoblast łożyska, złuteinizowane komórki ziarniste pęcherzyka jajnikowego oraz warstwa pasmowata i siatkowata kory nadnerczy.

Związkami prekursorowymi dla syntezy progesteronu są: LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, HDL-cholesterol a także cholesterol syntetyzowany *de novo*. Progesteron obecny we krwi krążącej jest w 95-98% związany z białkami, spośród których najważniejsza ilościowo są albuminy. Istnieje wiele kierunków przemian metabolicznych progesteronu – najważniejsza to redukcja w pozycji 5-beta, w rezultacie której powstaje podstawowy metabolit progesteronu, 5- β -dwuhydroksyprogesteron, przekształcany dalej w glukuronian pregnandiolu [3].

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 [2,3].

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 [2].

Podstawowym kierunkiem działania progesteronu (zgodnym z nazwą tego steroidu) jest jego działanie prociążowe. Składają się na nie takie właściwości progesteronu jak: ułatwianie 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, zmniejszanie syntezy prostaglandyn, poprawa ukrwienia i rozpulchnienia macicy, działanie immunosupresyjne i immunomodulacyjne [4].

INTRODUCTION

Progesterone was synthesized in 1934, following the determination of the chemical makeup of this steroid by several independent research teams. It was not until 1935 that the term «progesterone», indicative of the role the hormone plays in pregnancy (Latin *pro gestationem* – with a view to gestation) was first used. Since then progesterone has permanently entered the repertory of obstetrical-gynecological practice for good and has been one of the most commonly prescribed medicines in the said medical discipline [1,2].

Progesterone is a 21-carbon steroid, in the human body synthesized in placental syncytiotrophoblast, luteinised granulosa cells of the ovarian follicle as well as the cortical fasciculate and reticular zones of the adrenal glands.

The precursor compounds in the synthesis of progesterone feature: LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, HDL-cholesterol as well as cholesterol that is synthesized *de novo*. 95-98% of blood-borne progesterone is bound by proteins, of which albumins are prevalent in terms of volume. The metabolism of progesterone may take a number of different courses, with the most prominent consisting in the reduction at 5-beta site, resulting in the formation of the basic progesterone metabolite, 5-b-dihydroxyprogesterone, r transformed into pregnanediol glucuronide [3].

Progesterone manifests a multidirectional effect, both systemic and local. At the systemic level the said hormone augments diuresis, enhances tissue catabolism, stimulates respiration, eases the tension of smooth muscles, increases the elimination of calcium and phosphorus, heightens body temperature, aggravates the mood, has an anaesthetic and analgetic impact, reinforces visual memory, induces proliferation and differentiation of osteoblasts as well as it shows immunosuppressive activity [2,3].

The main effects of progesterone exploited for medical purposes concern the female reproductive system wherein it yields secretory modifications in the *endometrium*, and incremented hyperemia of the *myometrium*, counteracts the impact of estrogens on the cervical glands, triggers the hyperplasia of the intermediate layers of the vaginal epithelium, stimulates the secretory activity of the *endosalpinx* and reduces the peristalsis of the fallopian tubes and leads to the growth of glandular follicles and the epithelium of ducts within the mammary papilla area [2].

The main influence progesterone exerts (in accordance with the steroid's name) is its progestational effect, to which the following properties contribute: facilitation of egg-embedding, placentotropic activity, relaxation of *myometrium* mediated by increased numbers of beta-adrenergic receptors as well as a reduced sensitivity to oxytocin, contraction of the internal cervical ostium, decreased synthesis of prostaglandins, improved blood perfusion and uterine fragility, immunosuppressive and immunomodulative effect [4].

Szczególnie ten ostatni kierunek działania prociążowego progesteronu jest w ostatnich latach przedmiotem wielu analiz naukowych [1-2,4]. 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 „anty-ciążowych” 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. Działanie to wywiera poprzez indukcję syntezy białka PP14, które hamuje aktywność komórek T i NK, a także na drodze obniżania reaktywności mitogennej limfocytów.

ZASTOSOWANIE PROGESTERONU

Zastosowanie progesteronu we współczesnej ginekologii i położnictwie obejmuje długą listę potencjalnych wskazań [5,6]. Należą do nich między innymi:

- pierwotny i wtórny brak miesiączki
- niepłodność w następstwie niedomogi lutealnej
- farmakoterapia endometriozy
- torbielowato-włókniste zwyrodnienie gruczołu piersiowego
- zespół napięcia przedmiesiączkowego
- patologiczne rozrosty błony śluzowej macicy
- ciąża zagrożona poronieniem
- wspomaganie hormonalne ciąży po zapłodnieniu pozaustrojowym
- zapobieganie i leczenie porodu przedwczesnego
- protekcja endometrium podczas estrogenowej terapii zastępczej

Coraz więcej doniesień z ostatnich lat wskazuje na dobrą tolerancję długoterminowego leczenia mikronizowanym progesteronem w porównaniu z syntetycznymi progestagenami [1,7]. Literatura przedmiotu zawiera ponadto coraz więcej dowodów na to, że optymalną 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 [2,5]. 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 progestagenerapii [8]. Podanie progesteronu domięśniowo wiąże się ze znacznym dyskomfortem tej drogi podania ze względu na bolesność wstrzyknięć olejowej postaci tego leku.

Droga dopochwowa podawania mikronizowanego progesteronu ma przewagę nad drogą doustną czy domięśniową ze względu na korzystniejszy profil bez-

Particularly, the latter antigestational progesterone-induced activity has become a subject to a number of scientific analyses over recent years [1-2,4]. Progesterone proves to evince a twofold effect. Firstly, it directly inhibits the «pro-abortive» cellular response of the Th1 type through the induction of the synthesis of the PIBF (*progesterone-induced blocking factor*) in circulating blood and in the trophoblast, the suppression of «antigestational» cytokines and by way of inhibition of the activity and proliferation of cytotoxic T cells and natural killer cells.

Secondly, apart from having direct impact, progesterone is also to be held accountable for indirect inhibition of type Th1 cellular response. This effect involves both the induction of the synthesis of PP14 protein that in turn inhibits the activity of T and NK cells and the reduction of lymphocyte mitogenic reactivity.

APPLICATION OF PROGESTERONE

By contemporary obstetrical and gynecological standards, there are a number of indications for progesterone use [5,6]. The list of indications features but is not limited to:

- primary and secondary amenorrhoea
- infertility due to luteum failure
- endometriosis pharmacotherapy
- cystic/fibrotic degeneration of the mammary gland
- premenstrual tension syndrome
- pathological hyperplasia of uterine mucosa
- pregnancy with threatened abortion
- hormonal of pregnancy following *in vitro* fertilization
- preterm delivery prevention and treatment
- protection of endometrium during estrogen replacement therapy

There have been growing numbers of publications over recent years to the effect that the tolerance towards long-term therapy with micronized progesterone is better as opposed to synthetic progestagens [1,7]. The subject literature presents increasing evidence that intravaginal application is the optimal administration route of progesterone.

Orally administered crystalline progesterone is characterized by considerably low bioavailability (<10%) due to its immediate metabolic breakdown in the intestines and liver [2,5]. The low level of progesteronemia following the oral administration of crystalline progesterone is at the same time coupled with a relatively high serum concentration of the products of the reduction of this steroid at 5-alpha site, which are responsible for the neural and psychological adverse effects of progestagen therapy [8]. Intramuscular application of progesterone entails considerable discomfort in view of the painfulness of injections of the oil form of the medicine.

Intravaginal route of micronized progesterone application outweighs oral or intramuscular routes in term of more favourable safety and tolerance profile. By

pieczeństwa i tolerancji. Dzięki unikalnej charakterystyce farmakodynamicznej terapia progesteronem w tabletkach dopochwowych możliwa jest w oparciu o dwie dawki na dobę [9-16].

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 [17]. Jest to możliwe dzięki mechanizmowi opisywanemu w literaturze, jako „pochwowo-maciczy układ wrotny” [10-12]. W rezultacie tego unikalnego profilu farmakodynamicznego progesteronoterapia dopochwowa wiąże się z minimalnym, w porównaniu z innymi drogami podawania, obciążeniem ogólnoustrojowym tym hormonem i jego metabolitami [18]. Pozwala to w wielu sytuacjach klinicznych na korzystanie z pozytywów zastosowania naturalnego progesteronu bez istotnego ryzyka wystąpienia skutków ubocznych progestagenoterapii, szczególnie prowadzonej długotrwale.

W ostatnich kilkunastu miesiącach opublikowano wiele wyników badań w bardzo korzystnym świetle przedstawiających zastosowania kliniczne progesteronu. Większość z nich dotyczy sytuacji położniczych takich jak: poronienie zagrażające i nawykowe, ciąża po zapłodnieniu pozaustrojowym, zagrażający poród przedwczesny, jakkolwiek pojawiły się również doniesienia o zastosowaniach progesteronu w ginekologii.

Russu i wsp. przedstawili na XIV Światowym Kongresie Endokrynologii Ginekologicznej we Florencji wyniki swoich badań dotyczących zastosowania mikronizowanego progesteronu drogą dopochwową przed zajęciem w ciążę oraz do 16. tygodnia jej trwania u pacjentek z powtarzającymi się poronieniami. Terapia taka skutkowała skróceniem czasu oczekiwania na ciążę, zmniejszeniem odsetka poronień oraz porodów przedwczesnych, a także większą masą urodzeniową noworodków i spadkiem ich zachorowalności [19].

Bardzo ciekawe badania opublikowali niedawno autorzy chińscy dowodząc na dużej grupie zbadanych kobiet, iż zastosowanie progesteronu domięśniowego u pacjentek z poronieniem zagrażającym powoduje, że wskaźniki takie jak: odsetek poronień i porodów przedwczesnych, masa urodzeniowa noworodka, ryzyko IUGR oraz innych powikłań ciąży osiąga poziom populacyjny charakterystyczny dla pacjentek z ciążą niepowiklaną zagrażającym poronieniem [20].

Autorzy ze Szwecji opublikowali przed kilkoma miesiącami pracę dotyczącą rezultatów leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego z embriotransferem zamrożonego zarodka w naturalnych cyklach. Spośród 435 kobiet objętych badaniem część pacjentek otrzymywała 2x400mg progesteronu mikronizowanego drogą dopochwową, a pozostałe nie otrzymywały żadnego wsparcia progestagennego. Znamienne wyższy wskaźnik żywych urodzeń stwierdzono w grupie pacjentek, które otrzymywały dopochwowy progestagen [21].

virtue of unique pharmacodynamic characteristics progesterone therapy via intravaginal pills is feasible at two doses daily [9-16].

Intravaginal administration of progesterone in the pharmacological form of pill causes a 10-fold increased level of progesterone in endometrium and 7 times lower serum concentration as compared with intramuscular administration [17]. This is possible thanks to a mechanism described in literature as “vagina-to-uterus portal system” [10-12]. As a result of this unique pharmacodynamic profile, intravaginal progesterone therapy burdens the organism with the hormone and its metabolites the least as opposed to other routes of administration [18], which allows for the use of natural progesterone under various clinical circumstances without the risk of the usual adverse effects associated with progestagen therapy, especially if long-term.

Within the past several months, a number of studies have been published that favorably evaluate the clinical applications of progesterone. The majority pertains to such obstetrical scenarios as threatened and habitual abortion, pregnancy following artificial insemination, threatened preterm labour, although there have also been findings concerning the gynecological applications of progesterone.

At the XIV International Endocrinology Congress in Florence Russu et al. Presented their results concerning the intravaginal application of micronized progesterone prior to conception as well as up to the 16. week of its duration in patients with recurrent abortions. The therapy applied led to earlier conception, lower abortion and premature deliveries level as well as higher neonatal birth weight and a drop in their morbidity [19].

Chinese authors have published most interesting studies of late performed on a large number of women to the effect that in case of intramuscular administration of progesterone in patients with threatened miscarriage such indicators as preterm abortion and delivery rate, neonatal birth weight, IUGR risk as well as other gestational complications reach a population level typical of patients with normal pregnancy threatened with abortion [20].

Several months ago Swedish authors published another study dealing with the results of infertility treatment by means of artificial insemination with the use of frozen fetus embryo transfer in natural cycle intervals. Among the 435 women enrolled in the study, some revived 2x400mg of micronized progesterone by intravaginal route, while the remainder acquired no progestagenic support. A significantly higher live birth rate was found in the group of patients who were subject to the intravaginal progestagen regime [21].

Problem profilaktyki porodu przedwczesnego przy użyciu progesteronu jest przedmiotem wielu spośród opublikowanych ostatnio doniesień. Guoyang i wsp. wykazali, iż jednym z mechanizmów skuteczności progesteronu w prewencji porodu przedwczesnego może być blokowanie indukowanej cytokinami prozapalnymi apoptozy w obrębie błon płodowych. Okazało się, że progesteron hamuje programowaną śmierć komórek w obrębie błon płodowych, zarówno po indukcji za pomocą TNF-alfa, jak również na poziomie bazalnym [22]. Zważywszy na fakt, iż co trzeci przypadek porodu przedwczesnego poprzedzony jest pęknięciem pęcherza płodowego (PROM), wyniki tego badania rzucają nowe światło na mechanizmy prewencyjnego działania progesteronu w odniesieniu do przedwczesnego zakończenia ciąży. Jednocześnie kwestią kontrowersyjną pozostaje kliniczna przydatność podawania progesteronu pacjentkom z PROM. Briery i wsp. nie potwierdzili skuteczności podawania pacjentkom po przedwczesnym pęknięciu pęcherza płodowego 17 alfa-OH progesteronu w iniekcjach domięśniowych wykonywanych 1 × tygodniowo [23]. Metaanaliza wszystkich opublikowanych dotychczas wyników badań obejmujących 2714 pacjentek zagrożonych porodem przedwczesnym wykazała, iż dopochwowe lub domięśniowe podawanie im progesteronu powoduje znaczącą redukcję ryzyka zakończenia ciąży pojedynczej przed 34. tygodniem szczególnie w grupach ze skróconą szyjką macicy i/lub wywiadem obciążonym porodami przedwczesnymi [24]. Niedawno opublikowane badania wykazały brak skuteczności prewencji porodu przedwczesnego za pomocą progestagenoterapii w odniesieniu do ciąż mnogich [25, 26].

Wśród niedawno opublikowanych prac dotyczących zastosowania progesteronu dopochwowego w prewencji porodu przedwczesnego znajduje się również doniesienie Cahilla i wsp., które dotyczy efektywności ekonomicznej tego postępowania. Analiza ta dowiodła, że spośród różnych strategii prewencyjnych w odniesieniu do porodu przedwczesnego najskuteczniejszą, a jednocześnie najbardziej efektywną kosztowo jest powszechne zastosowanie skryningu sonograficznego długości szyjki macicy i podawanie dopochwowego progesteronu pacjentkom z podejrzeniem niekompetencji aparatu zamykającego macicę [27].

Aspektem bezpieczeństwa stosowania mikronizowanego progesteronu u kobiet w I trymestrze ciąży zajął się zespół Panfilovej. Analizując poziom D-dimerów oraz nasilenie agregacji trombocytów, autorzy ci stwierdzili, że u pacjentek otrzymujących mikronizowany progesteron, w przeciwieństwie do kobiet leczonych dydrogesteronem nie obserwuje się zmian analizowanych parametrów w kierunku hiperkoagulacji. Autorzy ci uważają, że progesteron działa synergistycznie z heparyną drobnocząsteczkową oraz antyoksydantami w leczeniu zagrażającego poronienia szczególnie w przypadkach nawracających strat wczesnej ciąży [28].

The problem of preterm labour prophylaxis by means of progesterone has been the subject of numerous recent publications. Guoyang et al. have demonstrated that one of the mechanisms behind the efficacy of progesterone in preterm labour prevention may be the blockade of apoptosis induced by proinflammatory cytokines within fetal membranes. Progesterone has been found to inhibit the programmed death of cells within the fetal membranes, both following the induction by TNF-alpha as well as in the basal layer [22]. Considering that every third case of preterm labour is preceded by premature rupture of membranes (PROM), the results of this study cast new light on the preventive mechanisms of progesterone with regard to preterm pregnancy termination. However, the clinical usefulness of progesterone administration to patients with PROM remains controversial. Briery et al. have failed to confirm the effectiveness of the administration of 17 alpha-OH progesterone by route of intramuscular injections performed once weekly to patients with premature rupture of membranes [23]. The meta-analysis of all heretofore published findings encompassing 2714 patients threatened with preterm delivery has indicated that intravaginal or intramuscular progesterone administration results in a considerable risk reduction of singleton pregnancy termination prior to the 34. week of gestation, especially in the groups suffering from cervical effacement or/and a history of premature deliveries [24]. Recently published studies demonstrate the ineffectiveness of preterm delivery prevention by means of progestagen therapy with respect to multiple pregnancies [25, 26].

Among the recently published studies concerning the intravaginal application of progesterone in preterm delivery prevention Cahilla et al.'s findings on its economical effectiveness may also be found. The analysis has proved that of all preventive strategies available as far as premature delivery is concerned the most effective in terms of both the results and costs is a comprehensive sonographic screening of the cervical length and as well as intravaginal progesterone administration in patients under the suspicion of uterine closing apparatus incompetence [27].

The safety of the administration of micronized progesterone in women in the I trimester of gestation has been the subject of the work of the team of Panfilova. Upon the analysis of D-dimers as well as the intensity of thrombocyte aggregation, the authors observed that in patients receiving micronized progesterone, as opposed to women under dydrogesterone regime, no changes of the parameters analyzed towards hypercoagulation are observed. The said authors claim progesterone to act in synergy with low molecular weight heparin as well as antioxidants in the therapy of threatened miscarriage, especially in cases of recurrent early pregnancy losses [28].

W ostatnim czasie opublikowano wiele prac zachęcających do stosowania progesteronu mikronizowanego w ramach menopauzalnej terapii hormonalnej (MTH). Szczególnie zainteresowanie budzą doniesienia dotyczące bezpieczeństwa onkologicznego tej terapii. Fournier i wsp. przeanalizowali przebieg terapii hormonalnej u 8391 kobiet pomenopauzalnych o średnim czasie obserwacji wynoszącym 8,1 roku. W tej grupie stwierdzono 2265 raków gruczołu piersiowego posiadających pełną dokumentację histopatologiczną. Oszacowano ryzyko względne rozwoju raka piersi w trzech grupach kobiet w zależności od rodzaju terapii hormonalnej (estrogen + progesteron, estrogen + dydrogesteron, estrogen + inny progestagen). Okazało się, że jedynie HTZ oparty o podawanie estrogenu i mikronizowanego progesteronu nie powoduje znamienego wzrostu ryzyka raka piersi w żadnym z jego typów histopatologicznych [29].

Europejskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy w swoim najnowszym stanowisku podkreśla iż zastosowanie w ramach MTH mikronizowanego progesteronu lub bliskiego progesteronowi syntetycznego progestagenu – dydrogesteronu wiąże się z relatywnie niskim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych tej terapii [30]. Na znaczenie wyboru progestagenu do MTH dla profilu bezpieczeństwa tej terapii zwraca uwagę również opublikowane niedawno Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy [31]. Wydaje się, iż ze względu na jego profil oddziaływań metabolicznych w obrębie układu sercowo-naczyniowego progesteron mikronizowany obok drospirenonu, dydrogesteronu, octanu nomegestrolu czy octanu noretisteronu to progestageny o relatywnie najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego dla kobiet około- i pomenopauzalnych.

Istnieją również publikacje wskazujące na skuteczną ochronę endometrium podczas estrogenowo-progestagenowej terapii menopauzalnej przy użyciu dopochwowego progesteronu i estradiolu podawanego przezskórnie [32].

Coraz więcej badań wskazuje na przydatność mikronizowanego progesteronu w leczeniu przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników. Fatemi i wsp. wykazali, że progesteron podawany tym pacjentkom po przygotowaniu estrogenowym endometrium jest skuteczniejszy w przywracaniu normalnego przebiegu cyklu miesięczkowego niż dydrogesteron. Wniosek ten oparto na ocenie histopatologicznej endometrium oraz poziomie LH i FSH w 21 dniu cyklu [33].

PODSUMOWANIE

Podsumowując, ostatnie miesiące przyniosły wiele doniesień rzucających korzystne światło na progesteron - hormon tak stary jak historia człowieka. Wydaje się, że jesteśmy świadkami renesansu zastosowań klinicznych tego leku nie tylko w położnictwie, ale również w ginekologii.

There have been many publications lately recommending the administration of micronized progesterone for the purpose of menopausal hormone therapy (MHT). Of particular interest are the findings on the oncological safety of the said therapy. Fournier et al. have analyzed the course of hormone therapy in 8391 postmenopausal women with a mean observation time of 8,1 years. 2265 cases of mammary gland cancer with complete histopathological documentation have been found in this group. The relative risk of developing breast cancer has been estimated for three groups of women with respect to the type of hormone therapy applied (estrogen + progesterone, estrogen + dydrogesterone, estrogen + other progestagen). It has emerged that only the hormone replacement therapy basing on estrogen and micronized progesterone causes no rise in the risk of developing breast cancer in any of its histological types [29].

In their recent position The European Menopause and Andropause Society state that MHT regime by means of micronized progesterone or the synthetic progestagen that is close to it– dydrogesterone entails a relatively low risk of embolic-thrombotic complications of this treatment [30]. The significance of the choice of progestagen for MHT regime with regard to the safety profile of the treatment is also raised in the lately published Position of the Polish Menopause and Andropause Society [31]. It seems that micronized progesterone, by virtue of its metabolic interaction profile within the cardiovascular system, set against drospirenone, dydrogesterone, nomegestrol acetate or noretisterone acetate is the progestagen with a relatively most favourable cardiovascular safety profile for peri- and postmenopausal women.

There are also publications indicative of the effective endometrial protection during menopausal estrogen-progestagen treatment mediated by the intravaginal administration of progesterone and transcutaneous application of estradiol [32].

A growing number of studies point to the utility of micronized progesterone in premature ovarian failure therapy. Fatemi et al. have demonstrated progesterone administered to patients after estrogen treatment of endometrium to be more effective in the restoration of normal course of the catamenial cycle than dydrogesterone. This conclusion has been drawn on the strength of the histopathological evaluation of endometrium as well as the levels of LH i FSH on the 21. day of the cycle [33].

SUMMARY

To summarize, recent months have been rife with findings to the effect that progesterone, a hormone as old as human history, shows novel beneficial properties. It appears that we are bearing witness to the renaissance of the clinical applications of this medicine both in Obstetrics and in Gynecology.

Piśmiennictwo / References:

1. **Milart P, Paszkowski T.** Progestageny w praktyce ginekologicznej. *Ginekol Prakt* 2002;67:16-21.
2. **Paszkowski T, Kozłowska J.** Progesteron – druga młodość starego leku. *Ginekol Prakt* 2003;1(70):52-7.
3. **Speroff L, Glass RH, Kase NL** (eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, 1999.
4. **Czajkowski K.** Progesteron i progestageny w ciąży. W: *Patologia Wczesnej Ciąży* (red. Paszkowski T.). Wydawnictwo IZT, Lublin 2004:193-212.
5. **Warren MP, Shanta S.** Uses of progesterone in clinical practice. *Int J Fertil* 1999;44:96-103.
6. **de Ziegler D, Fanchin R.** Progesterone and progestins: applications in gynecology. *Steroids* 2000;65:671-9.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C et al.** Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol* 2000;95:403-6.
12. **Cicinelli E, Schonauer LM, Galantino P et al.** Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone. *Human Reprod* 2000;15(suppl 1):159-65.
13. **Fanchin R, de Ziegler D, Bergeron C et al.** Transvaginal administration of progesterone. *Obstet Gynecol* 1997;90:396-401.
14. **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.
15. **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.
16. **Villanueva B, Casper R, Yen SS.** Intravaginal administration of progesterone: enhanced absorption after estrogen treatment. *Fertil Steril* 1981;35:433-7.
17. **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.
18. **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.
19. **Russu M, Stanculescu R, Paun M et al.** Pregnancy outcome after preconceptional and during window of implantation vaginal micronized progesterone administration in recurrent pregnancy loss. 14th World Congress of Gynecological Endocrinology. II Congresso ISGE Italia, Firenze March 4-7 2010. Abstract book.
20. **Lijun D, Denglu Y, Weiyue Z et al.** Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes. *Early Hum Develop* 2010;6:41-43.
21. **Bjuresten K, Landgren BM, Hovatta O et al.** Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. *Fertil Steril* 2011;95(2):534-7.
22. **Guoyang L, Abrahams VM, Tadesse S et al.** Progesterone inhibits basal and TNF-alpha-induced apoptosis in fetal membranes: a novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. *Reprod Sci* 2010;17:532-9.
23. **Briery CM, Veillon EW, Klausner CK et al.** Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:1-5.
24. **Dodd JM, Crowther CA.** The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int J Womens Health* 2010;1:73-84.
25. **Norman JE, Mackenzir F, Owen P et al.** Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034-40.
26. **Combs CA, Garite T, Maurel K et al.** Failure of 17-hydroxyprogesterone to reduce neonatal morbidity or prolong triplet pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:1-9.
27. **Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB et al.** Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:54.
28. **Panfilova O, Shakhovskaya E, Bitsadze V et al.** Effects of Utrogestan on hemostasis in pregnant women with threatened miscarriage. *International J Gynecol Obstet* 2009;107:449-450.
29. **Fournier A, Fabre A, Messine S et al.** Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology – and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1260-1268.
30. **Schenck-Gestefsson K, Brincaat M, Erel CT, et al.** EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas* 2011; 68: 94-7.
31. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy. *Terapia hormonalna okresu menopauzy – stan wiedzy w 2010r. Przegląd Menopauzalny* 2010;3:121-27.
32. **Paszkowski T.** Hormonalna terapia zastępcza oparta na podawaniu 17β-estradolu przezskórnie i mikronizowanego progesteronu dopochwowo – ocena skuteczności i tolerancji. *Przegląd Menopauzalny* 2003;3:61-6.
33. **Fatemi HM, Bourgain C, Blockeel C et al.** Effect of oral administration of dydrogesterone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept. *Human Reproduction* 2007;22:1260-1263.