

Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej

Progestins in hormonal replacement therapy

Jacek Tomaszewski¹, Włodzimierz Baranowski²

Wiedza dotycząca unikalnych cech farmakologicznych progestagenów, zarówno tych klasycznych, jak i najnowocześniejszych, umożliwia praktykującemu lekarzowi indywidualizację hormonalnej terapii zastępczej. Ustąpienie dolegliwości związanych z menopauzą, poprawa jakości życia, akceptacja zastosowanej terapii oraz wysoki odsetek pacjentek kontynuujących leczenie zastępcze świadczą o wyborze najlepszego schematu leczniczego.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, progestageny

(Przegląd Menopauzalny 2003, 1:6–13)

Strukturę chemiczną i metodę syntezy progesteronu (luteosteronu) opisano po raz pierwszy w 1934 roku. Zastosowana przez Butenandta technologia syntezy progesteronu z cholesterolu była bardzo kosztowna, a jednocześnie mało wydajna. Dziewięć lat później Russell E. Marker opracował metodę umożliwiającą produkcję tego hormonu na skalę półprzemysłową, z diosgeniny zawartej w bulwach ignamu (*Dioscorea mexicana*) – rośliny z rodzaju *Trillium* (nazwa zwyczajowa *Beth's roots*) występującej w Meksyku i południowych Stanach USA [12, 21]. Od czasu pionierskich badań Butenanda i Markera opracowano i opatentowano syntezę wielu substancji wykazujących aktywność progestagenową. Różnorodność dostępnych na rynku preparatów gestagenowych oraz wiedza na temat dyskretnych różnic w ich aktywności farmakologicznej daje praktykującemu lekarzowi możliwość szerokiego zastosowania tych związków w terapii schorzeń ginekologicznych u dziewcząt i kobiet.

Zasadniczym elementem hormonalnej terapii zastępczej są estrogeny. Jednak wieloletnie stosowanie

preparatów estrogenowych u kobiet z zachowaną macicą może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia u nich rozrostu lub gruczolakoraka endometrium. W związku z powyższym dodatek progestagenu jest czynnikiem ochronnym, równoważącym efekt proliferacyjny wywierany przez estrogeny na błonę śluzową macicy [17, 26, 27, 28]. Tylko w nielicznych przypadkach istnieją wskazania do złożonej hormonalnej

Tab. I. Historia klinicznych zastosowań progestagenów

1934 r. – uzyskanie czystego progesteronu (Butenandt)
1934 r. – leczenie kobiet po kastracji (Kaufman)
1937 r. – leczenie zaburzeń miesiączkowania (van Kehler)
1938 r. – leczenie braku owulacji (Glauberger)
1953 r. – leczenie obfitych miesiączek (Kaufmann)
1956 r. – antykoncepcja doustna (Pincus)
1960 r. – leczenie endometriozy (Kistner)
1970 r. – hormonalna terapia zastępcza

¹ II Katedra i Klinika Ginekologii, Akademia Medyczna w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Jakowicki

² Klinika Ginekologiczno-Położnicza, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski



terapii zastępczej u kobiet po wycięciu macicy [30]. Tak więc, w odróżnieniu od złożonej tabletki antykoncepcyjnej, w której progestagen stanowi zasadniczy element terapii, w hormonalnej terapii zastępczej stanowi on w pewnym sensie *złoto konieczne* [2].

Potencjalny, niekorzystny wpływ progestagenów na organizm kobiety może dotyczyć ich wpływu na:

- ▀ układ sercowo-naczyniowy (mikrokrążenie, tętnice i żyły),
- ▀ gruczoł piersiowy (wzrost ryzyka zachorowania na raka tego narządu),
- ▀ ośrodkowy układ nerwowy (zaburzenia nastroju).

Korzystnym efektem działania progestagenów jest:

- ▀ antyproliferacyjny wpływ na błonę śluzową macicy,
- ▀ potencjalizacja antyosteoporotycznego działania estrogenów na metabolizm tkanki kostnej,
- ▀ obniżenie stężenia trójglicerydów we krwi [6, 16, 26, 28, 30].

Klasyfikacja progestagenów

W złożonej HTZ, wśród licznych substancji wykazujących aktywność progestagenną, zastosowanie znalazły pochodne:

- ▀ 19-nortestosteronu (13-etylo oraz 13-metylogonany),
- ▀ progesteron i pochodne progesteronu (retroprogesterony),
- ▀ pochodne hydroksyprogesteronu (pochodne 17 α -hydroksyprogesteronu i pochodne 17 α -hydroksy-19-norprogesteronu).

Progestageny wywodzące się z innych grup, ze względu na swoją specyfikę działania (działanie androgenizujące, silny efekt glikokortykoidowy), nie znalazły tak szerokiego zastosowania w HTZ [1, 3, 4, 14, 15].

W Ameryce Północnej najczęściej używanym progestagenem jest octan medroksyprogesteronu (MPA) będący pochodną 17 α -hydroksyprogesteronu; w Europie natomiast, obok MPA, szerokie zastosowanie znalazły związki z innych grup, głównie pochodne 19-nortestosteronu (octan noretisteronu, norgestrel, levonorgestrel) oraz retroprogestageny (dydrogesteron) [17]. Unikalnym związkiem o działaniu progestagennym (1/8 aktywności norethisteronu) jest tibolon – pochodna norethynodrelu – progestagenu tzw. I generacji. Aktywność progestagenną (a jednocześnie androgenną) posiadają Δ^4 – metabolity tibolonu, natomiast pochodne 3 α -OH i 3 β -OH działają jak estrogeny, wykazując 1/30 aktywności etynyloestradiolu [11].

Oprócz klasycznego podziału opartego na budowie strukturalnej pierścienia cyklopentanoperhydrofenantrenowego – steranu oraz liczby atomów węgla w czą-

Tab. II. Najczęstsze wskazania do użycia progestagenów w okresie przed- i menopauzy

▀ zaburzenia miesiączkowania
▀ PMS
▀ dysmenorrhea
▀ łagodne zmiany sutka
▀ rozrosty endometrium
▀ endometrioza
▀ zaburzenia naczynioruchowe
▀ antykoncepcja
▀ osteoporoza
▀ androgenizacja
▀ HTZ
▀ nowotwory:
▀ endometrium
▀ jajnika
▀ sutka

Tab. III. Wskazania do zastosowania złożonej hormonalnej terapii zastępczej u pacjentek po wycięciu macicy

amputacja nadszyjkowa trzonu macicy
stan po TAH/BSO z powodu:
▀ raka trzonu macicy I i II stopień
▀ guzów endometrioidalnych jajnika
stan po operacyjnym leczeniu endometriozy
hipertrójglicydemia (19-nortestosterony)
czynniki ryzyka osteoporozy

steczce, w odniesieniu do progestagenów pochodnych 19-nortestosteronu, używa się klasyfikacji na podstawie chronologii wprowadzenia danego progestagenu do praktyki klinicznej:

- ▀ noretynodrel określany jest mianem progestagenu I generacji,
- ▀ norethisteron (noretindron w USA i Kanadzie), norgestrel i levonorgestrel zaliczane są do progestagenów II generacji,
- ▀ norgestim, dezogestrel, gestoden należą do progestagenów III generacji [5, 13, 14, 17, 18, 22].

Prezentowany powyżej system klasyfikacji narzuca podobieństwo wszystkim preparatom z danej generacji, nie uwzględniając w pełni indywidualnych cech strukturalnych i tym samym zróżnicowanej aktywności biologicznej poszczególnych substancji. Nieistniejąca dotychczas klasyfikacja kliniczna powinna opisywać zarówno właściwości biochemiczne progestagenu, jak



Tab. IV. Klasyfikacja progestagenów w zależności od budowy chemicznej pierścienia steranowego

▶ naturalny progesteron	progesteron
▶ pochodne progesteronu	medrogeston
▶ pochodne retroprogesteronu	dydrogesteron
▶ pochodne 17 α -hydroksyprogesteronu	octan medroksyprogesteronu octan cyproteronu, octan chlormadinonu octan megestrolun
▶ pochodne 19-norprogesteronu	promegeston
▶ pochodne 17 α -hydroksy-19-norprogesteronu	octan nomegestrolu nestoron trimegeston
▶ pochodne 19-nortestosteronu	A: ESTRANY noretisteron (noretindron) octan noretisteronu (octan noretindronu) dwuocan etynodiolu lynestrenol noretynodrel B: GONANY norgestrel levonorgestrel desogestrel dienogest norgestimat (norelgestromin) gestoden
▶ pochodne testosteronu	ethisteron
▶ pochodne spironolaktonu	drospirenon

też efekty jego działania, co znacznie ułatwiłoby jego praktyczne zastosowanie [17].

Decyzja o wyborze progestagenu jest o tyle ważna, że poszczególne związki progestagenne wykazują istotne różnice w działaniu metabolicznym, a także we wpływie na funkcje psychiczne (nastrój) u potencjalnych pacjentek [8, 29].

Mechanizm działania progestagenów

Mechanizm oddziaływania progestagenów na tkanki docelowe jest złożony. Aktywność gestagenna progestagenów wynika głównie z ich zdolności do wiązania się z receptorem progesteronowym (PR) na drodze bezpośredniej aktywacji izoformy A (PR-A) i/lub B (PR-B) receptora progesteronowego. Jedynie izoforma PR-B ma unikalną domenę AF-3 na końcu aminowym, która zapewnia działanie komórkowo i promotorowo specyficzne. Biologiczne implikacje aktywacji poszczególnych domen PR są obecnie przedmiotem intensywnych badań, które w przyszłości pozwolą na stworzenie nowocześniejszych, wysoce selektywnych modulatorów receptora progesteronowego – mezoprogestagenów (ang.

specific progesterone receptor modulators – SPRMs), jednak zagadnienie to wydaje się być o wiele bardziej skomplikowane niż w przypadku SERM-ów [4].

Gęstość receptorów progesteronowych w komórce docelowej wzrasta pod wpływem działania estrogenów, natomiast mechanizmy związane z zanikaniem PR są złożone i nie do końca wyjaśnione [26, 27, 28].

Możliwe są także działania pozareceptorowe progestagenów poprzez mechanizmy pozagenomowe. W przypadku działania w OUN progestageny pełnią funkcję neurotransmiterów lub wpływają na oddziaływanie tych substancji ze swoistymi neuroreceptorami [7, 8, 29].

Aktywność biologiczna progestagenów

Idealny progestagen powinien wykazywać profil działania biologicznego jak najbardziej zbliżony do naturalnego progesteronu. Charakterystyka farmakodynamiczna progesteronu, zwłaszcza po podaniu doustnym, czyni go stosunkowo mało przydatnym w zastosowaniach klinicznych. Krótki okres półtrwania (ok. 5 min), konieczność stosowania wysokich dawek i związane z tym ogólnoustrojowe działania niepożąda-



ne determinują podawanie progesteronu w postaci form parenteralnych. Mikronizacja progesteronu przyniosła w tym względzie niewielką poprawę, nadal bowiem obserwuje się osobniczo zmienne różnice we wchłanianiu steroidu przez poszczególne pacjentki. Alternatywne drogi podawania progesteronu, jak systemy transdermalne (kompleksy wodnoalkoholowe) czy droga pochwowa, ze względu na aktywność zlokalizowanego w skórze systemu enzymatycznego 5 α -reduktazy i konieczność częstej aplikacji na słuźówkę pochwy – wykazują istotne ograniczenia [23].

Stosunkowo proste zmiany struktury chemicznej rdzenia steranowego polegające na usuwaniu, przegrupowaniu lub dodawaniu atomów węgla i wodoru, pozwalają na syntezę znacznej liczby substancji progestagenowych o zróżnicowanej aktywności biologicznej [5, 6, 17, 21].

Selektywność i swoistość odpowiedzi biologicznej ustroju kobiety na poszczególne progestageny zależy od:

- struktury chemicznej związku,
- powinowactwa do białek transportowych,
- zdolności do aktywacji receptorów dla:
 - progesteronu,
 - estrogenów,
 - androgenów,

- mineralo- i glikokortykosteroidów,
- przemian chemicznych i enzymatycznych w tkankach narządów docelowych,

■ wpływu na gospodarkę wodno-elektrolitową, węglowodanową i metabolizm lipidów [2, 9, 27].

W związku z powyższym metaboliczne efekty ogólnoustrojowe progestagenów mogą być dosyć rozległe i zróżnicowane. Niezwykle istotna jest więc indywidualizacja doboru progestagenu dla konkretnej pacjentki stosującej HTZ. Pozwoli to na uniknięcie lub zminimalizowanie związanych z terapią działań niepożądanych i zwiększenie odsetka pacjentek kontynuujących terapię.

Biologiczną siłę działania progestagenów ocenia się dwoma parametrami:

- zdolnością do sekrecyjnego przekształcenia endometrium,
- zdolnością do hamowania owulacji.

W hormonalnej terapii zastępczej najważniejsze jest ochronne działanie progestagenów na błonę słuźową macicy (krótkoterminowa regulacja aktywności mitotycznej: ≤ 2 mitozy/1 000 komórek guczolowych/cykl stosowania) i zapobieganie niekontrolowanej proliferacji oraz patologicznym rozrostom endometrium (długo-

Tab. V. Równoważne dawki progestagenów odpowiedzialne za hamowanie owulacji raz przekształcenie doczesnowe błony słuźowej macicy

PROGESTAGEN	Hamowanie owulacji (mg/dobę <i>p.o.</i>)	Transformacja endometrium (mg/cykl <i>p.o.</i>)
progesteron	>10	200 (<i>i.m.</i>)
medrogeston	10	60
dydrogesteron	>30	140
norethisteron	0,5	100–150
octan noretisteronu	0,5	30–60
lynestrenol	2	70
norgestimat	0,2	7
levonorgestrel	0,05	6
desogestrel	0,06	2
gestoden	0,03	3
dienogest	1	6
octan chlormadinonu	1,5–2	20–30
octan cyproteronu	1	20
octan medroksyprogesteronu	10	80
drospirenon	2	40–80



terminowa regulacja aktywności mitotycznej: ≤ 2 epizody hiperplazji/1 200 cykli [3, 4, 16, 17]. Progestageny modulują zależny od estrogenów efekt mitotyczny w tkance błony śluzowej macicy poprzez:

- ▀ zmniejszenie zawartości receptora estrogenowego,
- ▀ spadek aktywności mitotycznej i hamowanie syntezy DNA,
- ▀ wzrost aktywności enzymów szlaku unieczynniania estrogenów w kierunku form o niskiej aktywności proliferacyjnej (np. siarczanu estronu):
 - 17-beta dehydrogenazy hydroksysteroidowej,
 - sulfotransferazy,
- ▀ blokowanie aktywności sulfatazy,
- ▀ zwiększenie biosyntezy białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu I (IGF BP-1),
- ▀ spadek biodostępności insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF) dla endometrium [3, 20].

Im większe jest powinowactwo progestagenu do receptora progesteronowego, tym mniejsza dawka leku potrzebna jest do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Powszechnie używane w antykoncepcji hormonalnej progestageny gonanowe mają wyższe lub podobne powinowactwo względne do receptora progesteronowego niż estrany czy naturalny progesteron [5, 14, 15, 32].

Działania niepożądane progestagenów

Aktywność androgenowa

Aktywność androgenowa progestagenów wynika z ich zdolności wiązania z receptorem androgenowym. Progestageny o wysokim powinowactwie do receptora androgenowego (AR) wykazują więcej działań niepożądanych związanych z aktywacją AR (trądzik, łojotok, nadmierne owłosienie, łysienie androgenetyczne, wzrost masy ciała) [5, 17, 32].

W obrębie poszczególnych klas progestagenów występują znaczące różnice dotyczące zdolności wiązania substancji gestagenowych z receptorem androgenowym [1]. W obecnie stosowanych preparatach i jednocześnie przy zastosowaniu niskich dawek, aktywność androgenowa progestagenów została zminimalizowana lub nawet całkowicie wyeliminowana [4, 5, 17].

Rezultatem androgenowego działania progestagenów są niepożądane dla pacjentki oddziaływania metaboliczne o charakterze ogólnoustrojowym (działanie proatrogenne, anaboliczne, itd.) i/lub specyficznie związane z aktywacją receptora androgenowego [24, 26, 27, 28].

Opinie dotyczące wpływu progestagenów na wazomotorykę naczyń krwionośnych oraz profil lipidowy surowicy krwi są niejednoznaczne i niekiedy kontrowersyjne. Klasycznie opisywano efekt niekorzystnych zmian na funkcję naczyń krwionośnych oraz dotyczących profilu lipidowego surowicy krwi z przesunięciem w kierunku frakcji cholesterolu o działaniu aterogennym (wzrost frak-

cji LDL-cholesterolu oraz VLDL-cholesterolu). Okazało się jednak, że wpływ progestagenów na skład frakcji lipidowej krwi wydaje się być bardziej zależny od dawki, a znacznie mniej od rodzaju stosowanego progestagenu. Uważa się, że pochodne 19-nortestosteronu w dawkach stosowanych aktualnie w HTZ nie znoszą korzystnego wpływu estrogenów na zmiany we frakcjach lipidowych surowicy krwi. U kobiet stosujących progestageny tej klasy zaobserwowano obniżenie całkowitego cholesterolu, trójglicerydów oraz frakcji LDL z korzystną dla pacjentki proporcją HDL/LDL [2, 9, 24, 25, 27, 28, 31].

Wpływ komponenty estrogenowej hormonalnej terapii zastępczej na poziom białek nośnikowych dla steroidów płciowych (SHBG i CBG) ma znaczenie dla aktywności klinicznej i metabolicznej progestagenów – zwłaszcza pochodnych 19-nortestosteronu. Wysokie stężenie SHBG w surowicy krwi w połączeniu z niską aktywnością androgenową progestagenu tłumaczy korzystny wpływ tak dobranej terapii estrogenowo-progestagenowej u pacjentek z objawami androgenizacji [5, 17, 19].

Aktywność glikokortykosteroidowa

Pobudzenie przez progesteron receptora glikokortykoidowego doprowadza do zaburzeń mechanizmów regulujących gospodarkę węglowodanową, a w konsekwencji powoduje zmniejszenie tolerancji glukozy, hiperinsulinemię i wzrost insulinooporności tkanek. W stosowanych obecnie dawkach poszczególnych progestagenów efekt ten jest jednak minimalny i u większości pacjentek przyjmujących HTZ pozbawiony znaczenia klinicznego [2, 9, 27, 28].

Ostatnio stwierdzono, że obok zaburzeń gospodarki węglowodanowej, efektem działania niektórych progestagenów może być, poprzez aktywację receptora glikokortykoidowego, indukcja ekspresji receptora dla trombin (PAR-1) w ścianie naczyń krwionośnych. W istotny sposób podwyższa to ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu terapii. Niekorzystny wpływ progestagenów na procesy zakrzepowe powiązany jest ponadto z relaksacją ściany naczyń żylnych i spowolnieniem przepływu krwi w jego obrębie. Uważa się, że ryzyko wzrasta zależnie od wysokości dawki stosowanego progestagenu [2, 10].

Wywiad i specjalistyczne badania koagulologiczne pozwalają wyselekcjonować grupę pacjentek z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami układu krzepnięcia, u których zastosowanie HTZ jest szczególnym zagrożeniem. Obejmuje ona kobiety z opornością na aktywowanie białko C (mutacja typu Leiden czynnika V), z niedoborami antytrombiny III, niedoborem białka S i białka C, z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, niedoborem plazminogenu, zaburzeniami fibrynolizy, niedoborem kofaktora II heparyny, z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi (hiperhomocysteinemia) i genetycznymi (warianty genu dla protrombiny). Na szczęście, większość tych zaburzeń występuje stosunkowo rzadko, za



wyjątkiem heterozygotyczności dla genu czynnika V Leiden, która występuje w populacji z częstością 3-5% ale powodującą aż 5–10-krotny wzrost zagrożenia chorobą zakrzepowo-zatorową [2, 3, 26, 27, 28, 30].

Dlatego z klinicznego punktu widzenia istotny jest dobór progestagenu niewykazującego aktywności glikokortykosteroidowej, ustalenie możliwie najniższej, skutecznej dawki leku oraz dokładna ocena korzyści/ryzyka u pacjentek obciążonych wywiadem w kierunku zakrzepicy. Celowym wydaje się być rozważenie równoczesnego zastosowania niskich dawek antykoagulantów lub pochodnych kwasu acetylosalicylowego, zwłaszcza przez pierwszy rok terapii [2].

Działanie antymineralokortykoidowe

Antymineralokortykoidowy efekt progesteronu związany jest z działaniem antagonistycznym w stosunku do aldosteronu na poziomie receptora aldosteronowego w nerkach. Naturalny progesteron produkowany przez łożysko w przebiegu ciąży, pomimo znacznego wzrostu aktywności układu RAA, stabilizuje ciśnienie tętnicze krwi w zakresie wartości prawidłowych. Progestageny, pochodne 17α -hydroksyprogesteronu i 19-nortestosteronu, nie będąc antagonistami aldosteronu, nie wykazują efektu antymineralokortykoidowego. Ich niekorzystny wpływ na gospodarkę wodno-mineralną związany jest ze śladową aktywnością mineralokortykoidową, a więc retencją sodu i wody w ustroju, co może powodować wzrost masy ciała, bóle głowy, mastodynję, bolesne kurcze kończyn oraz nadciśnienie tętnicze u osób predysponowanych genetycznie [26, 27, 28]. Paradoksalnie, naturalny progesteron ze względu na właściwości farmakodynamiczne (efekt pierwszego przejścia, krótki okres półtrwania) nie jest powszechnie używany jako komponenta progestagenowa złożonych tabletek hormonalnych. Substancją, która wykazuje zbliżony do naturalnego progesteronu wpływ na gospodarkę mineralokortykoidową, jest drospirenon, będący pochodną spironolaktonu [18]. Niezwykle obiecujące są doniesienia o korzystnym wpływie hormonalnej terapii zastępczej z użyciem drospirenonu i 17β -estradiolu na obniżenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u pacjentek po menopauzie leczonych z powodu nadciśnienia enalapilem [25].

Działanie ośrodkowe progestagenów

Progesteron i jego metabolity działając bezpośrednio na struktury OUN odgrywają rolę w modulowaniu zjawisk odpowiedzialnych za zachowania, nastrój, lęk, odporność na stres, zaburzenia snu i pamięci. Pochodne 5β -progesteronu oraz 3α , 5α -tetrahydroprogesteron wykazują działanie uspokajające i znieczulające, działając jako agoniści receptora $GABA_A$ i częściowo receptora dla benzodwiazepin [7, 8, 27, 28].

Tab. VI. Działanie niepożądane związane ze stosowaniem progestagenów

▮ Niekorzystne ogólnoustrojowe działanie metaboliczne: ▮ niekorzystny profil lipidowy, ▮ hiperglikemia, ▮ aterogeny efekt na śródbłonek naczyń krwionośnych.
▮ Relaksacja mięśniówki gładkiej ściany naczyń i zaburzenia motoryki jelit: ▮ wzdęcia, retencja gazów, dyskomfort w jamie brzusznej, ▮ osłabienie.
▮ Działanie androgenowe: trądzik, łojotok, hirsutyzm, wypadanie włosów.
▮ Działanie mineralokortykoidowe: ▮ retencja sodu i płynów, ▮ wzrost masy ciała, ▮ bolesne skurcze mięśni, ▮ bóle i zawroty głowy, ▮ mastodynia.
▮ Zespół napięcia przedmiesiączkowego.
▮ Łęki, irytacja.
▮ Depresja i niestabilność emocjonalna
▮ Wahania nastroju, agresywność.
▮ Niepokój ruchowy, napady paniki.
▮ Zaburzenia pamięci i uwagi.
▮ Niezborność ruchowa.
▮ Osłabienie <i>libido</i>.

Nie wiadomo, czy wszystkie progestageny, tak jak naturalny progesteron, ulegają konwersji do 3α i 5α pochodnych. Preparaty zawierające w swoim składzie octan noretisteronu i octan medroksyprogesteronu wpływają na poprawę nastroju u kobiet w okresie menopauzy, stymulując w astrocytach i oligodendrocytach OUN biosyntezę pregnanolonu oraz allopregnanolonu, sterydowych neuroprzekazników odpowiedzialnych za samopoczucie [27, 29, 33].

W ostatnich latach uzyskano kilka nowych substancji wykazujących aktywność progestagenową. Niektóre z tych preparatów, zwłaszcza pochodne 19-norprogesteronu, zostały zbadane pod kątem ich wykorzystania w progesteronowej i hormonalnej terapii zastępczej. Wiedza dotycząca unikalnych cech farmakologicznych różnorodnych progestagenów, zarówno tych klasycznych, jak i najnowocześniejszych, daje praktykującemu lekarzowi możliwość wyboru odpowiedniego preparatu progestagenowego (*tailored therapy*) w hormonalnej terapii zastępczej u kobiet.



Tab. VII. Profil farmakologiczny progestagenów

Progestagen	Działanie antygonadotropowe	Działanie progestagenowe	Działanie antyestrogenowe	Działanie glukokortykoidowe	Działanie androgenowe	Działanie antyandrogenowe	Działanie antymineralokortykoidowe	Aktywacja receptora trombinowego	Wiryliczacja	Feminizacja
progesteron	+	+	+	–	–	(+)	+	+	–	–
dydrogesteron	+	+	+	–	–	+/-	+/-	+/-	–	–
drospirenon	+	+	+	–	–	+	+	+	+	–
levonorgestrel	+	+	+	–	(+)	–	–	–	+	–
gestoden	+	+	+	+/-	(+)	–	(+)	+	+	–
norgestimat	+	+	+	–	+/-	+/-	–	–	+/-	–
desogestrel	+	+	+	+/-	(+)	–	–	+	+	–
dienogest	(+)	+	+/-	+/-	–	+	+/-	+	+	+/-
megestrol	+	+	+	+	–	+	–	+	–	+
octan nomegestrolu	+	+	+	(+)	–	+	(+)		–	–
octan noretisteronu	+	+	+	–	+	–	–	-/+	+	–
octan medroksyprogesteronu	+	+	+	+	+/-	–	–	+	+	+/-
octan cyproteronu	+	+	+	(+)	–	+	–	+	–	+/-

+: działanie zaznaczone
 (+): słabe działanie
 +/-: działanie niepewne
 -: brak działania

Summary

Estrogen replacement may reduce the risk of several diseases in postmenopausal women, but progestins may attenuate these benefits. While the benefits of progestins use in hormonal replacement therapy are well recognized as far as endometrial protection is concerned, their risks and drawbacks have generated controversial opinion. Several risk are attributed to progestins as a class-effect; however, the progestogens used in hormonal replacement therapy have varying pharmacological properties and do not induce the same side effects. Newly synthesized progestins (19-nor derivative) do not bind to the androgen receptor and do not exert androgenic side effect. Selection molecules devoiding of estrogenic, androgenic or glucocorticoid effect should allow a larger use of the progestins in HRT without any major drawback.

Key words: menopause, hormonal replacement therapy, progestins



Piśmiennictwo

1. Anderson F. *Selectivity and minimal androgenicity of norgestimate in monophasic and triphasic oral contraceptives*. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71 (suppl. 156): 15-21.
2. Baranowski W. *HTZ – droga doustna czy przezskórna?* Zeszyty Novo-Nordisk. Warszawa 2001: 3-25.
3. Bińkowska M. Progestageny. W: Skalba P. *Hormonalna terapia zastępcza*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002: 77-123.
4. Bursi R, Groen MB. *Application of (quantitative) structure-activity relationships for progestagens: from serendipity to structure based design*. Eur J Med Chem 2000; 35: 787-96.
5. Carr B. *Uniqueness of oral contraceptive progestins*. Contraception 1998; 58: 235-275.
6. Collins J. In: red. Lorrain J. *Comprehensive management of menopause*. Springer Verlag, New York 1994: 286-96.
7. El-Etr M, Schumacher M, Baulieu EE. *Effects of progesterone and related steroids in the brain*. In: Sitruk-Ware R, Mishell D. *Progestins and antiprogestins in clinical practice*. M Dekker, New York 2000: 15-58.
8. Genazzani A, Stomati M, Morittu A, et al. *Progesterone, progestagens and the central nervous system*. Hum Reprod 2000; Suppl. 1: 14-27.
9. Godslands I, Crook D, Simpson R, et al. *The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism*. N Engl J Med 1990; 323: 1375-81.
10. 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: role of the glucocorticoid receptor*. Circulation 2001; 104: 2826-31.
11. Jakowicki J, Baranowski W, Kotarski J i wsp. *Zasady hormonalnej terapii zastępczej (HRT)*. W: red. Jakowicki J. *Klimakterium. Hormonalna terapia zastępcza. Poradnik terapeutyczny*. Bifolium, Lublin 2001: 233-57.
12. Jakowicki J. *Octan medroksyprogesteronu*. Monografia. wyd. I. Wydawnictwo: N. V. Upjohn, Warszawa 1996.
13. Kaplan B. *Desogestrel, norgestimate, and gestodene: the newer progestins*. Ann Pharmacother 1995; 29: 736-42.
14. Kuhl H. *Comparative pharmacology of newer progestogens*. Drugs 1996; 51: 188-215.
15. Kuhl H. *New gestagens advantages and disadvantages*. Ther Umsch 2001; 58: 527-33.
16. Kurman R, Feli J, Archer D, et al. *Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hyperplasia*. Obstet Gynecol 2000; 96: 372-9.
17. Langer R. *Progestins: pharmacologic characteristics and clinically relevant differences*. Int J Fertil 2000; 45: 63-72.
18. Oelkers W. *Drospirenone: a new progestogen with antimineralocorticoid properties in a monophasic oral contraceptive*. Gynecology Forum 2002; 7: 6-12.
19. Palatsi R, Hirvensalo E, Liukko, et al. *Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives*. Acta Derm Venereol 1984; 64: 517-23.
20. Pasqualini J, Ebert C, Chetrite G. *The SEEM: selective estrogen enzyme modulators in breast cancer*. Gynecol Endocrinol 1999; 13: 1-8.
21. Peterson M. *Progestogens, progesterone antagonists, progesterone, and androgens: synthesis, classification, and uses*. Clin Obstet Gynecol 1995; 38: 813-20.
22. Phillips A, Demarest K, Hahn D, et al. *Progestational and androgenic receptor binding affinities and in vivo activities of norgestimate and other progestins*. Contraception 1990; 41: 399-410.
23. Plaino L, Fabiani G, Santuz M, et al. *Octan noretisteronu (NETA): bezpieczeństwo i tolerancja*. W: red. Nappi C. *Noretisteron w HTZ – renesans NETA*. Zeszyty Novo Nordisk, Warszawa. 2000: 8-13.
24. Pornel B, Chevalier O, Natelenbos J. *Oral 17β-estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women*. Menopause 2002; 9: 171-7.
25. Preston R, Alonso A, Panzitta D, et al. *Additive effect of drospirenone/17-beta-estradiol in hypertension in postmenopausal women receiving enalapril*. Am J Hypertens 2002; 15: 816-22.
26. Sitruk-Ware R. *Progestins in the menopause*. J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 69: 185-93.
27. Sitruk-Ware R. *Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits*. Menopause 2002; 9: 6-15.
28. Sitruk-Ware R. *Hormonal Replacement Therapy*. Rev Endo Metab Disor 2002; 3: 243-56.
29. Sherwin B. *The effect of sex steroids on brain mechanisms relating to mood and sexuality*. In: red. Lorrain J. *Comprehensive management of menopause*. Springer Verlag, New York 1994: 327-36.
30. Speroff L, Glass R, Kase N. *Menopause and postmenopausal hormone therapy*. In: red. Mmitchell C. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins. 1994; 583-649.
31. Speroff L, DeCherney A, and the Advisory Board for the New Progestins. *Evaluation of a new generation of oral contraceptives*. Obstet Gynecol 1993; 81: 1034-47.
32. Upmalis D, Philips A. *Receptor binding and in vivo activities of the new progestins*. J Soc Obstet Gynecol Can 1991; 13: 35-9.
33. Wihlback A, Sundstrom-Poromaa I, Nyberg S, et al. *Sensitivity to a neurosteroid is increased during addition of progestagen to postmenopausal hormonal replacement therapy*. Neuroendocrinology 2001; 73: 397-407.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski
Klinika Ginekologiczno-Położnicza
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa

