

Zastosowanie mikronizowanego progesteronu w terapii hormonalnej okresu menopauzy w świetle najnowszych wyników badań

The use of micronized progesterone in menopausal hormonal therapy in the light of the most recent study results

Tomasz Paszkowski, Ewa Woźniakowska, Wojciech Wrona, Piotr Szkodziak, Tomasz Radomański

III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Przeгляд Menopausalny 2011; 4: 267–270

Streszczenie

Mikronizowany progesteron (MP), podobnie jak syntetyczne progestageny, może być stosowany w terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormonal therapy* – MHT). Progesteron mikronizowany skutecznie zabezpiecza błonę śluzową macicy przed przerostami. Progesteron w kombinacji z estrogenem jest skuteczny w zwalczaniu objawów menopauzalnych, korzystnie wpływa na jakość życia oraz profil lipidowy. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu progesteronu na metabolizm glukozy oraz ciśnienie tętnicze. Progesteron, szczególnie podany dopochwowo, nie działa proliferacyjnie na tkanki gruczołu piersiowego w porównaniu z syntetycznymi gestagenami. W świetle najnowszych doniesień MHT oparta na podawaniu estradiolu drogą transdermalną oraz progesteronu drogą dopochwową charakteryzuje się wyjątkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Słowa kluczowe: mikronizowany progesteron, menopauzalna terapia hormonalna.

Summary

Micronized progesterone (MP) can be used in the menopausal hormonal therapy (MHT). Micronized progesterone provides an effective endometrial protection during MHT. Hormonal therapy based on estrogen and vaginal progesterone results in the significant improvement of quality of life, elimination of menopausal symptoms and favorable changes of the blood lipids profile. Micronized progesterone does not adversely affect glucose metabolism and blood pressure. Progesterone seems to be safer for the breast as compared with other progestagens. The most recently published results indicate that MHT based on vaginal MP and transdermal estradiol constitutes the safest option of such therapy.

Key words: micronized progesterone, menopausal hormonal therapy.

Doniesienia z ostatnich lat wskazują na zalety przezpochwowego podawania progesteronu w ramach menopauzalnej terapii hormonalnej (*menopausal hormonal therapy* – MHT) [1–7]. W piśmiennictwie dostępne są badania wskazujące na skuteczną protekcję endometrium oraz dobrą tolerancję takiego typu hormonosubstytucji. Mikronizowany progesteron (MP) podawany drogą dopochwową skutecznie zabezpiecza błonę śluzową macicy przed przerostami [3, 5, 7, 9, 10]. Wyniki szeregu badań potwierdzają wysoką skuteczność terapii hormonalnej zawierającej estradiol przezskórny i MP podawaną dopochwowo w zwalczaniu objawów menopauzal-

nych, a także korzystny profil krwawień podczas takiej terapii [3, 5, 11]. Długotrwałe stosowanie progesteronu dopochwowego u kobiet pomenopauzalnych nie wykazuje ujemnego wpływu na gospodarkę węglowodanową, metabolizm lipidów i parametry układu krzepnięcia [5, 9, 11, 12]. Wyniki badań eksperymentalnych sugerujące brak proliferacyjnego potencjału MP w odniesieniu do estrogenozależnych linii komórkowych raka sutka [13] zostały potwierdzone badaniami epidemiologicznymi wskazującymi, że progesteron ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa dla gruczołu piersiowego w porównaniu z syntetycznymi gestagenami [14, 15].

Adres do korespondencji:

Tomasz Paszkowski, III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Wpływ progesteronu na endometrium

W badaniu z 2003 r. wykazano, że dawka MP podawanego dopochwowo w wysokości 100 mg/dobę pozwala na dobrą kontrolę nad endometrium podczas podawania przezskórnego estradiolu w dawce 40 µg/dobę. Nie stwierdzono nieprawidłowych krwawień z macicy u pacjentek otrzymujących tego typu MHT sposobem sekwencyjnym. Odsetek pacjentek otrzymujących złożoną ciągłą MHT, które plamiły w pierwszych 3 miesiącach terapii, wynosił 29,4%, czyli był zbliżony do analogicznych wskaźników obserwowanych przy innych kompozycjach estrogenowo-gestagenowych w MHT. W przypadku MHT z przezskórnym 17β-estradiolem i progesteronem dopochwowym ustąpienie nieprawidłowych krwawień z macicy po 3-miesięcznej obserwacji stwierdzono u prawie 94% pacjentek. U pacjentek otrzymujących terapię sekwencyjną, jak i ciągłą nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w zakresie grubości endometrium, jak również u żadnej z analizowanych pacjentek nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie echostruktury endometrium [5].

Lewin i wsp. [9] zastosowali MP w tabletkach dopochwowych (2 × 100 mg/dobę) jako gestagen podczas wysokodawkowej, złożonej sekwencyjnej MHT przy użyciu estradiolu doustnego (4 mg/dobę). Biopsja endometrialna wykonywana w 21. dniu cyklu wykazała adekwatną późnowydzielniczą przemianę śluzówki jamy macicy u ponad 93% pacjentek.

De Ziegler i wsp. [7] zastosowali u kobiet około- i pomenopauzalnych drogą dopochwową 4-procentowy żel progesteronowy jako gestagen w schemacie złożonym sekwencyjnym oraz złożonym ciągłym MHT. W obserwacji 6-miesięcznej regularne krwawienia z odstawienia występowały u 91,9% pacjentek otrzymujących estrogen i progesteron sekwencyjnie. Z kolei ponad 80% kobiet przyjmujących hormony przy użyciu schematu ciągłego nie krwawiło z macicy w ciągu 6 miesięcy terapii.

W badaniu z 2010 r. oceniono profil krwawień z macicy u 100 pacjentek podzielonych na grupy w zależności od stosowanej dawki (100 mg i 200 mg/dobę) i drogi podania (doustna, dopochwowa) MP w połączeniu z 17β-estradiolem aplikowanym przezskórnym (50 µg/dobę). W ciągu 12 cykli leczenia nie stwierdzono istotnych różnic w średniej grubości endometrium pomiędzy grupami. W grupie stosującej progesteron w dawce 100 mg/dobę drogą dopochwową obserwowano częściej regularne krwawienia (77,9%), mniejszą częstość plamień (9,2%) oraz niższy odsetek pacjentek z nieregularnymi krwawieniami (8,0%) w porównaniu z pozostałymi grupami. Zdaniem cytowanych wyżej autorów, MP w dawce 100 mg/dobę aplikowany dopochwowo pozwala na prawidłową kontrolę krwawień, nie wywierając działań ubocznych i zapewniając wysoki stopień zadowolenia pacjentki ze stosowanej terapii [3].

Szymańska i wsp. wykazali, że leczenie nienowotworowych rozrostów endometrium mikronizowanym

progesteronem podawanym w formie tabletek dopochwowych (2 × 100 mg/dobę) jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną. Po 3 miesiącach takiego leczenia w 94% przypadków uzyskano prawidłowy wynik histopatologiczny biopsji endometrium [10].

Dopochwowe podawanie MP ma przewagę nad drogą doustną i domięśniową ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa i tolerancji. Stosunek stężenia progesteronu endometrium/surowica jest po podaniu dopochwowym prawie czternastokrotnie wyższy niż po podaniu domięśniowym [1, 2]. Jest to rezultatem fenomenu tzw. pierwszego przejścia macicznego, którego ważnym klinicznym skutkiem jest relatywnie małe obciążenie systemowe hormonem podawanym do pochwy.

Wpływ menopauzalnej terapii hormonalnej z użyciem progesteronu na objawy menopauzalne i jakość życia

W badaniu oceniającym skuteczność i tolerancję MHT opartej na przezskórnym podawaniu 17β-estradiolu oraz dopochwowym podawaniu MP stwierdzono, że taki model spełnia kryteria skuteczności i tolerancji stawiane przed nowoczesną MHT. Potwierdzono znamieną redukcję nasilenia i częstości uderzeń gorąca, nocnych potów oraz znaczną poprawę ogólnej jakości życia w trakcie MHT w schemacie 17β-estradiol + MP [4, 5].

Fitzpatrick i wsp. [8] porównali dwa schematy MHT zawierające obok estrogenu octan medroksyprogesteronu i MP. U kobiet otrzymujących MP następowała bardziej nasiloną poprawą jakości życia, szczególnie w zakresie objawów wazomotorycznych oraz zaburzeń nastroju.

Wyniki powyższej analizy potwierdzili Shantha i wsp. [16], którzy stwierdzili, że zastosowanie dopochwowego progesteronu jako komponenty progestagennej w ramach MHT wiąże się z minimalnie nasilonymi niesomatycznymi objawami niepożądanymi, takimi jak depresja. Autorzy ci upatrują przyczyny tak dobrego profilu tolerancji progesteronoterapii dopochwowej w relatywnie małym stężeniu progesteronu w surowicy podczas tej terapii, a tym samym mniejszym narażeniu na psychoaktywne metabolity progesteronu, takie jak 5α-pregnenolon czy 5β-pregnenolon.

Wpływ mikronizowanego progesteronu na czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

W badaniu PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*) porównano wpływ różnych schematów i składników terapii hormonalnej na wybrane czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego: stężenie cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL), ciśnienie krwi, stęże-

nie insuliny i fibrynogenu. U pacjentek stosujących MP stwierdzono znamienne większe stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z grupą przyjmującą octan medroksyprogesteronu. Nie wykazano niekorzystnego wpływu MP na metabolizm glukozy, parametry hemostazy oraz ciśnienie tętnicze. Wnioski z badania PEPI wskazują, że u pacjentek z zachowaną macicą najkorzystniejszy jest schemat MHT zawierający MP [11].

W badaniach własnych autorzy niniejszej pracy stwierdzili po 3 miesiącach MHT zawierającej 17 β -estradiol i MP podawany dopochwowo korzystne zmiany w zakresie lipidogramu. Stężenie całkowitego cholesterolu zmniejszyło się średnio o 10,8% ($p < 0,0001$). Istotnie statystycznie zmniejszenie (o średnio 5,9%; $p = 0,0249$) zanotowano również w odniesieniu do lipoprotein o niskiej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL). Zmniejszeniu stężenia cholesterolu i stężenia LDL nie towarzyszyła zmiana stężenia HDL, obserwowana w przypadku stosowania doustnego wielu syntetycznych gestagenów [4, 5].

Wpływ progesteronu na ryzyko raka piersi

W badaniu Fournier i wsp. [14] z roku 2008 ryzyko inwazyjnego raka piersi było znamienne mniejsze w grupie pacjentek stosujących MHT zawierającą progesteron [ryzyko względne (*relative risk* – RR) = 1,00] lub dydrogesteron (RR = 1,16) w porównaniu z pacjentkami leczonymi innymi progestagenami (RR = 1,69). Inne badanie tego zespołu badawczego [15] wykazało brak istotnego związku MHT zawierającej MP z ryzykiem określonego podtypu raka piersi, podczas gdy stosowanie w tego typu terapii syntetycznych progestagenów było związane ze zwiększonym ryzykiem raka przewodowego i zrazikowego, zawierającego receptory w kombinacjach ER(+)/PR(+) lub ER(+)/PR(-).

Sobczuk i wsp. stwierdzili, że MP stosowany dopochwowo u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym jako substytucja II fazy cyklu zmniejsza gęstość mammograficzną gruczołu piersiowego. Wydaje się to bardzo istotne z punktu widzenia czułości diagnostyki mammograficznej [17]. U pacjentek w wieku menopauzalnym, u których zwiększenie gęstości mammograficznej piersi w reakcji na wdrożenie MHT stanowi istotny problem kliniczny, kombinacja estradiolu podawanego przezskórnie z MP aplikowanym dopochwowo wydaje się propozycją z wyboru.

Podczas 13. Światowego Kongresu Menopauzy, który odbył się przed trzema miesiącami, pojawiły się doniesienia na temat korzystniejszego wpływu naturalnego progesteronu na gruczoł sutkowy w porównaniu z syntetycznymi progestagenami. Soderqvist i wsp. w badaniu porównującym kilka modeli terapii hormonalnej stosowanej w okresie menopauzy stwierdzili, że przezskórne podawanie estradiolu w połączeniu z MP powoduje najmniej objawów niepożądanych ze strony gruczołu piersiowego (oceniano gęstość mamogra-

ficzną, rozrosty komórek, białko bcl-2) [18]. Xiangyan i wsp. potwierdzili korzystny wpływ MP na proliferację progesteronozależnych linii komórkowych raka sutka pochodzących od kobiet [19]. Cytowane wyżej najnowsze badania potwierdzają publikowane wcześniej wnioski na temat zalet stosowania MP w ramach MHT.

Nadal aktualne jest Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z roku 2004 w sprawie miejsca progesteronu we współczesnej ginekologii i położnictwie. W aspekcie MHT stwierdzono w tym stanowisku, że MP podawany drogą dopochwową skutecznie zabezpiecza błonę śluzową macicy przed przerostami. Długotrwałe stosowanie progesteronu drogą dopochwową u kobiet po menopauzie nie wykazuje ujemnego wpływu na gospodarkę węglowodanową, metabolizm lipidów i parametry układu krzepnięcia. Podkreślono również znaczenie badań eksperymentalnych wskazujących na brak proliferacyjnego działania progesteronu na estrogenozależne linie komórkowe raka sutka [20].

W świetle najnowszego piśmiennictwa przedmiotu, MP aplikowany dopochwowo spełnia kryteria nowoczesnej MHT opartej na zestawieniu niskodawkowej estrogenoterapii z minimalnym obciążeniem ogólnoustrojowym progestagenem charakteryzującym się relatywnie korzystnym profilem metabolicznym i wysokim stopniem bezpieczeństwa onkologicznego.

Piśmiennictwo

1. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, et al. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 403-6.
2. Cicinelli E, Schonauer LM, Galantino P, et al. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone. *Human Reprod* 2000; 15 Suppl 1: 159-65.
3. Di Carlo C, Tommaselli GA, Gargano V, et al. Transdermal estradiol and oral or vaginal natural progesterone: bleeding patterns. *Climacteric* 2010; 13: 442-6.
4. Paszkowski T, Jarząbek A. Effect of postmenopausal hormonal therapy based on transdermal estradiol and vaginal progesterone on blood serum lipid profile. *Pol J Gynecol Invest* 2005; 8: 19-22.
5. Paszkowski T. Hormonalna terapia zastępcza oparta na podawaniu 17 β -estradiolu przezskórnie i mikronizowanego progesteronu dopochwowo – ocena skuteczności i tolerancji. *Przegl Menopauz* 2003; 3: 61-6.
6. Paszkowski T. Krwawienia z macicy podczas złożonej ciągłej hormonalnej terapii zastępczej – próba oceny klinicznej problemu i propozycja algorytmu postępowania. *Przegl Menopauz* 2002; 3: 26-32.
7. de Ziegler D, Ferriani R, Moraes LA, Bulletti C. Vaginal progesterone in menopause: Crinone 4% in cyclical and constant combined regimens. *Hum Reprod* 2000; 15 Suppl 1: 149-58.
8. 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 survey. *J Women's Health Gender-based Med* 2000; 9: 381-7.
9. 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.
10. Szymańska B, Gardyszewska A, Pabich J, Czajkowski K. Rozrosty endometrium: skuteczność leczenia naturalnym mikronizowanym progesteronem podawanym dopochwowo. *Przegl Menopauz* 2006; 2: 75-9.
11. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208. Erratum in *JAMA* 1995; 274: 1676.

12. Paszkowski T, Kozłowska J. Progesteron – druga młodość starego leku. *Ginekologia Praktyczna* 2003; 1: 52-7.
13. Wood CE, Register TC, Lees CJ, et al. Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 125-34.
14. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103-11.
15. Fournier A, Fabre A, Mesrine 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: 1260-8.
16. Shantha S, Brooks-Gunn J, Locke RJ, Warren MP. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 991-7.
17. Sobczuk A, Stefańczyk L, Pertyński T, Stetkiewicz T. Ocena wpływu mikronizowanego progesteronu na gęstość gruczołu sutkowego. *Przeł Menopauz* 2004; 2: 45-50.
18. Soderqvist G, Murkes D, Lundstrom E and Leifland K. Different effects between percutaneous estradiol/oral progesterone and oral conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric* 2011; 14 Suppl 1: 63.
19. Xiangyan R, Mueck A, Neubauer H, et al. The effect of progesterone and synthetic progestins on the proliferation of human breast cancer expressing a membrane-bound progesterone receptor. *Climacteric* 2011; 14 Suppl 1: 65.
20. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie miejsca progesteronu we współczesnej ginekologii i położnictwie. *Przeł Menopauz* 2004; 6: 15-17.