

Progesteron mikronizowany. Jego właściwości oraz zastosowanie w ginekologii i położnictwie

Micronized progesterone. Its features and application in gynecology and obstetrics

Alina Warenik-Szymankiewicz, Błażej Męczekalski

Progesteron obok estradiolu jest najważniejszym hormonem steroidowym w aspekcie funkcji rozrodczych kobiety. Synteza tego hormonu ma miejsce w jajniku, jądrze, nadnerczach, łożysku oraz komórkach glejowych centralnego układu nerwowego. Zastosowanie naturalnego progesteronu w terapii hormonalnej długo napotykało na zasadnicze trudności. Wynikały one przede wszystkim z szybkiego metabolizmu tego związku przy przejściu przez wątrobę oraz ze słabej biodostępności leku. Zastosowanie progestagenów stwarzało nadzieję na bezpieczną i skuteczną terapię hormonalną. Okazało się jednak, że stosowanie progestagenów wiąże się z występowaniem istotnych metabolicznych działań ubocznych. Należy zaliczyć do nich przede wszystkim wzrost retencji sodu i wody w organizmie, upośledzoną tolerancję glukozy, jak również krwawienia, wtórny brak miesiączki oraz senność. Dlatego też bardzo obiecujące wydaje się wprowadzenie i zastosowanie w terapii hormonalnej progesteronu mikronizowanego. Struktura chemiczna progesteronu mikronizowanego jest identyczna z progesteronem syntetyzowanym przez jajnik. Mikronizacja progesteronu poprawiła cechy związane z biodostępnością i skutecznością działania tego leku, co w znacznym stopniu ulepszyło jego zastosowanie farmakologiczne. Preparaty progesteronu mikronizowanego znalazły zastosowanie do leczenia zaburzeń cyklu miesiączkowego, w hormonalnej terapii zastępczej, w leczeniu osteoporozy, napięcia przedmiesiączkowego, terapii poronienia zagrażającego oraz w podtrzymaniu fazy lutealnej w programie zapłodnienia pozaustrojowego. W artykule tym przedstawione zostały podstawowe informacje na temat progesteronu mikronizowanego, jego farmakokinetyki oraz możliwości zastosowania w endokrynologii ginekologicznej i położnictwie.

Słowa kluczowe: progesteron, menopauza, brak miesiączki, endometrium, hormonalna terapia zastępcza

(Przegląd Menopauzalny 2005; 1: 15–19)

Progesteron

Odkrycie aktywności biologicznej progesteronu miało miejsce w 1928 r. [1]. 6 lat później po raz pierwszy opisano strukturę chemiczną tego hormonu. Począ-

tek lat 50. przyniósł z kolei pierwsze opracowanie pochodnych 19-nortestosteronu [1]. W 1980 r. po raz pierwszy na świecie we Francji wprowadzono progesteron mikronizowany [2]. Obecnie progesteron mikronizowany jest dostępny w 35 krajach.

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Alina Warenik-Szymankiewicz



Progesteron jest naturalnie występującym hormonem steroidowym zbudowanym z 21 atomów węgla. Jest głównym hormonem w regulacji prawidłowych funkcji rozrodczych u kobiety. Jego synteza ma miejsce w jajniku, jądrze, nadnerczach, łożysku oraz komórkach glejowych centralnego układu nerwowego [3]. Najwyższe stężenie progesteronu występuje w ciałku żółtym jajnika.

Efekt działania progesteronu odbywa się poprzez receptor progesteronu, zlokalizowany w jądrze komórkowym komórek docelowych. U człowieka zostały opisane do tej pory 2 typy receptora dla progesteronu: PR-A i PR-B [4]. Progesteron w przeciwieństwie do większości progestagenów nie wiąże się z receptorem androgenowym i dlatego nie wywiera efektu androgenowego. Receptory dla progesteronu stwierdzono w obrębie macicy, gruczołu sutkowego, przysadki oraz centralnego układu nerwowego [5].

Działania metaboliczne progesteronu sprowadzają się przede wszystkim do procesu utrzymania ciąży [6]. Progesteron wpływa także na wzrost gruczołowy w obrębie gruczołu sutkowego [7]. Pod wpływem progesteronu dochodzi do działania termogennego poprzez wpływ na podwzgórze w środku cyklu miesięczkowego [8]. Progesteron powoduje również wzrost odpowiedzi wentylacyjnej na stymulację ze strony CO₂. Na szczególną uwagę zasługuje rola progesteronu jako neurosteroidu. Wykazano, że progesteron, jak i jego pochodne (pregnenolon, dehydroepiandrosteron) mogą być syntetyzowane w obrębie centralnego i obwodowego układu krążenia, komórek glejowych i neuronów. Substancje te mogą działać jako modulatory receptorów dla neurotransmiterów, takich jak GABA, NMDA [9].

Stężenia progesteronu we krwi zmieniają się wraz z fazą cyklu miesięczkowego. W fazie folikularnej wynoszą poniżej 2 ng/ml. Natomiast w fazie lutealnej mieszczą się w zakresie 2–20 ng/ml. Wartości typowe dla ciąży to w I trymestrze 10–40 ng/ml, a w II trymestrze 100–200 ng/ml [10].

Progesteron jest kluczowym prekursorem biosyntezy kortyzolu oraz steroidów C-18 i C-19, takich jak androstendion, estron i estradiol [10]. Progesteron w ok. 90% występuje w postaci związanej z frakcją albumin. Około 3% progesteronu występuje w postaci wolnej [11]. Metabolizm progesteronu ma miejsce w wątrobie. Zachodzi tam hydroksylacja oraz tworzenie pochodnych glukuronowych. Głównym metabolitem w moczu jest pregnane 3 alfa, 20 alfa – diol [12].

W związku z opisywanymi właściwościami preparaty progesteronu znalazły zastosowanie w ginekologii i położnictwie w takich sytuacjach klinicznych, jak antykoncepcja, wtórny brak miesiączki, zaburzenia cyklu miesięczkowego w okresie premenopauzy, hormonalna terapia zastępcza, endometrioza, zespół napięcia przedmiesiączkowego oraz podtrzymanie ciąży [13]. Powstała jednak zasadnicza trudność w stosowaniu naturalnego progesteronu w leczeniu. Wynikała ona zarówno

z szybkiego metabolizmu tego związku przy przejściu przez wątrobę oraz ze słabej biodostępności leku [14]. Dlatego też próbowano stosować progesteron w postaci doustnej, transdermalnej, iniekcji domięśniowych, czopków dopochwowych oraz lingwetek podjęzykowych [14]. Przez długi czas często wykorzystywaną drogą podania progesteronu była droga domięśniowa. Pomimo dobrych parametrów farmakokinetycznych nie była ona jednak zbyt praktyczna, szczególnie przy częstym użyciu.

Progesteron mikronizowany

Zasadnicza różnica pomiędzy progesteronem mikronizowanym a syntetycznymi progestagenami nie zawsze jest prawidłowo rozumiana. Struktura chemiczna progesteronu mikronizowanego jest identyczna z progesteronem syntetyzowanym przez jajnik [15]. Progesteron mikronizowany jest syntetyzowany z naturalnie występujących prekursorów ekstrahowanych z manioku lub soi. Jego przygotowanie opiera się na mikronizacji. Ogólnie rzecz opisując, mikronizacja progesteronu polega na formowaniu jego cząsteczek poniżej 10 mikrometrów. Proces ten poprawia cechy związane z biodostępnością i skutecznością działania tego leku, co w znacznym stopniu ulepszyło jego zastosowanie farmakologiczne [16]. Mikronizacja wpłynęła przede wszystkim na wzrost dostępnej powierzchni leku, to jest powierzchni kontaktu pomiędzy cząsteczką steroidu a błoną śluzową [17]. Uczyniła również bardziej efektywnym stopień rozpuszczenia leku, jego jelitową absorpcję. Mikronizacja przyczyniła się także do poprawy tolerancji leku. Dotychczas ograniczenia w doustnym stosowaniu progesteronu polegały przede wszystkim na jego szybkim metabolizmie w wątrobie oraz słabej biodostępności leku.

Wykazano, że doustnie podawany progesteron mikronizowany jest równie skuteczny, jak progestageny w kontrolowaniu wzrostu endometrium, a przy tym wywiera dużo mniejsze efekty metaboliczne niż progestageny [18].

Ze względu na korzystne lub korzystniejsze niż progestageny działanie w aspekcie wpływu na metabolizm glukozy, ciśnienie tętnicze krwi, układ krzepnięcia progesteron mikronizowany wydaje się być bardzo wartościowym składnikiem hormonalnej terapii zastępczej [14]. Ciągłe kontrowersyjnym tematem pozostaje stosowanie, a przede wszystkim skuteczność progesteronu mikronizowanego w leczeniu zespołu napięcia przedmiesiączkowego. Podobnie nie jest dobrze poznana rola progesteronu mikronizowanego w odniesieniu do wpływu na metabolizm tkanki kostnej.

Niewątpliwie bardzo korzystną rolę odgrywa progesteron mikronizowany w podtrzymaniu fazy lutealnej w programie zapłodnienia *in vitro* [19].



Farmakokinetyka

50–60% dawki progesteronu mikronizowanego ulega absorpcji [11]. Maksymalne stężenie jest osiągnięte w ciągu 2–3 godz., a znacząco podwyższone wartości obserwuje się do 12 godz. od przyjęcia leku. Powrót do wartości podstawowych następuje w ciągu 24 godz. [11]. Warty podkreślenia jest fakt, że maksymalne stężenie we krwi zwiększa się przy podawaniu leku z jedzeniem [2].

Progesteron mikronizowany w zaburzeniach cyklu miesięczkowego

Progesteron jest stosowany w przypadku wtórnego braku miesiączki, głównie jako próba progesteronowa. Jest też stosowany jako wstawka progesteronowa w terapii hormonalnej, regulującej cykl miesięczkowy. W badaniu Shangolda i wsp. oceniano wpływ dawki 200 i 300 mg oraz *placebo* podawanych przez 10 dni na wystąpienie krwawień u pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki. Krwawienia wystąpiły u 90% pacjentek stosujących dawkę 300 mg dziennie, u 58% w przypadku dawki 200 mg dziennie, a przy stosowaniu *placebo* u 29% [20].

Progesteron mikronizowany w hormonalnej terapii zastępczej (HRT)

Istotne znaczenie dla oceny możliwości zastosowania progesteronu mikronizowanego miało badanie PEPI [21]. Głównym jego celem była ocena wpływu różnych składników HRT (skoniugowane estrogeny, skoniugowane estrogeny + MPA), skoniugowane estrogeny + progesteron mikronizowany) na czynniki ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego, ciśnienia tętniczego krwi, metabolizm węglowodanów oraz procesy związane z krzepnięciem. Grupa pacjentek stosujących progesteron mikronizowany charakteryzowała się znacząco wyższymi stężeniami HDL-cholesterolu w porównaniu do pacjentek stosujących MPA (21PEPI). To działanie progesteronu mikronizowanego w dużym stopniu powiązane jest z brakiem wywoływania efektów androgennych. Według zaleceń *Postmenopausal Estrogen-Progestin Intervention trial* (PEPI) doustny progesteron mikronizowany jest lekiem z wyboru przy stosowaniu estrogenno-progestagennej terapii u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą [21].

Należy dostrzec korzystne działania progesteronu mikronizowanego w zakresie bezpieczeństwa terapii hormonalnej. Przy stosowaniu progesteronu mikronizowanego nie stwierdza się niekorzystnego wpływu na metabolizm glukozy u kobiet po menopauzie. Podobnie nie obserwuje się podwyższonego ciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie z prawidłowym ciśnie-

niem, stosujących progesteron mikronizowany [22]. Badania krótko- i długoterminowe z progesteronem mikronizowanym nie wykazały jego niekorzystnego wpływu na parametry hemostazy [22].

Progesteron mikronizowany – wpływ na endometrium

Działanie naturalnego progesteronu ma wyjątkowo istotne znaczenie dla regulacji cyklu komórek endometrium. Progesteron wpływa na obniżenie syntezy jądrowego receptora dla estradiolu i w ten sposób hamuje estrogeną stymulację komórek nabłonkowych endometrium [23]. Jak wcześniej już zaznaczono, skuteczność progesteronu mikronizowanego w kontroli endometrium jest porównywalna do progestagenów [23]. Efektywne dawki w prewencji rozrostu endometrium przedstawiają się następująco. Progesteron mikronizowany może indukować zmiany antyproliferacyjne w ludzkim endometrium w dawkach niższych niż te wymagane do transformacji endometrium w fazę sekrecyjną. Progesteron mikronizowany w kontrolowaniu dysfunkcyjnych krwawień stosowany długoterminowo może być alternatywą dla syntetycznych progestagenów.

Progesteron mikronizowany a profil lipidowy

Uważa się, że progestageny osłabiają korzystne działanie estradiolu w odniesieniu do profilu lipidowego. W głównej mierze przyczyniają się do obniżenia stężenia HDL-cholesterolu. Wiąże się to prawdopodobnie przede wszystkim ze zmianami w aktywności lipazy wątrobowej. Większość badań wykazała, że progesteron mikronizowany sam lub w połączeniu z estrogenami powoduje znacznie mniej niekorzystne zmiany w HDL, niż te opisywane w odniesieniu do progestagenów [24]. Jak już wcześniej zasygnalizowano badanie PEPI, obejmujące 875 kobiet po menopauzie wykazało, że u kobiet stosujących terapię estrogenno-progestageną z udziałem progesteronu mikronizowanego, stężenia HDL-cholesterolu w surowicy krwi były znacząco wyższe niż u kobiet stosujących terapię estrogenno-progestageną złożoną z octanu medroksyprogesteronu [21].

Progesteron mikronizowany w osteoporozie

Zostało stwierdzone, że osteoblasty ludzkie mają receptory progesteronowe i, że duże dawki progesteronu mogą stymulować proliferację i różnicowanie się tych komórek [25]. Jednak w oparciu o wyniki badań klinicznych kwestia, czy progesteron wpływa na wzrost gęstości tkanki kostnej, wciąż pozostaje kontrowersyjna.



Progesteron mikronizowany w zespole napięcia przedmiesiączkowego

Dotychczasowe badania przedstawiają jednak sprzeczne wyniki odnośnie stosowania progesteronu mikronizowanego w zespole napięcia przedmiesiączkowego. Wiadomo, że pewne metabolity progesteronu (głównie allopregnenolon) są barbituranopodobnymi modulatorami receptorów gabaergicznym w centralnym układzie nerwowym. Mogą tym samym wywoływać działanie sedatywne [26]. Stwierdzono, że w błonie śluzowej macicy brak jest enzymów 5-alfa- i 5-beta-reduktazy metabolizującej progesteron do 5-alfa- i 5-beta-pregnenolonu [27]. Uważa się, że teoretycznie działania lecznicze mogą wykazywać preparaty progesteronu po podaniu doustnym, ale nie po podaniu dopochwowym.

Podtrzymanie fazy lutealnej w programie zapłodnienia *in vitro*

Stosuje się również preparaty dopochwowe progesteronu mikronizowanego. Wskaźnik aborcji w I trymestrze ciąży jest niższy u pacjentek otrzymujących progesteron dopochwowo, w stosunku do tych, które otrzymują progesteron doustnie [28]. Friedler i wsp. su-

gerują, że niska dawka progesteronu mikronizowanego stosowanego dopochwowo 2 razy po 100 mg jest skuteczniejsza niż dawka doustna i może być polecana jako metoda z wyboru dla podtrzymania fazy lutealnej, szczególnie u dobrze odpowiadających pacjentek o wysokim ryzyku hiperstymulacji [29].

Objawy uboczne terapii

Wykonane dotychczas badania kliniczne z użyciem progesteronu mikronizowanego nie wskazują na występowanie znaczących objawów ubocznych. Progesteron mikronizowany wydaje się mieć szeroki margines bezpieczeństwa terapii. Jeśli chodzi o działania uboczne przy stosowaniu progesteronu mikronizowanego, to są one znikome. Dotyczą głównie występowania krwawień, osłabienia, zawrotów i bólów głowy [30].

Progesteron mikronizowany nie wywiera działania androgennego i antyestrogenowego.

Nie ma do tej pory badań wskazujących na teratogenne działanie progesteronu mikronizowanego. Obecnie przeciwwskazania do stosowania progesteronu mikronizowanego obejmują poważną dysfunkcję wątroby, podejrzenie występowania raka i chorobę zakrzepowo-zatorową.

Summary

Progesterone together with estradiol is one of the most important steroid hormone responsible for reproductive functions in women. Progesterone is produced in the ovary, testis, adrenal glands, central nervous system and placenta. The use of the natural progesterone in the hormonal therapy was difficult. It was related to the fast metabolism of natural progesterone and its weak bioavailability. The use of progestins gave the hope for the safe and effective therapy. It was appeared, that the use of progestins is associated with the numerous metabolic side effects such as: sodium retention in the system, disturbances in the glucose tolerance, bleeding, secondary amenorrhea. Therefore the use of micronized progesterone seems to be very promising. The chemical structure of micronized progesterone is identical with natural progesterone. The micronization process improved progesterone bioavailability and effectiveness. Micronized progesterone preparations can be used in the treatment of menstrual disorders, hormonal replacement therapy, osteoporosis, premenstrual syndrome and therapy of pregnancy maintenance.

Key words: progesterone, menopause, amenorrhea, endometrium, hormonal replacement therapy

Piśmiennictwo

1. Wetzel W. *Micronized progesterone: a new option for women's health care.* The Nurse Practitioner 1999; 24: 62-76.
2. de Lignieres B. *Oral micronized progesterone.* Clin Ther 1999; 21: 41-60.
3. Mauvais-Jarvis P. *Progesterone and progestins: a general overview.* In: Bardin DW, Milgrom E, Mauvais-Jarvis P eds. *Progesterone and progestins.* New York. Raven Press 1983; 1-16.
4. Guiochon-Mantel A. *Structure of the progesterone receptor and mode of action of progesterone.* In: Si-truk-Ware, Mishell D, eds. *Progestins and antiprogestins in clinical practice.* New York, 2000; 1-13.
5. Conneely OM, Mulac-Jericevic B, DeMayo F, et al. *Reproductive functions of progesterone receptors.* Recent Prog Horm Res 2002; 57: 339-55.



6. Graham JD, Clarke CL. *Physiological action of progesterone in target tissues*. *Endocr Rev* 1997; 18: 502-19.
7. Savouret JF, Misrahi M, Milgrom E. *Molecular action of progesterone*. *Int J Biochem* 1990; 22: 579-94.
8. Thornycroft IH, Boyers SP. *The human menstrual cycle: correlation of hormonal patterns and clinical signs and symptoms*. *Obstet Gynecol Annu* 1983; 12: 199-225.
9. Baulieu EE, Robel P, Schumacher M. *Neurosteroids: beginning of the story*. *Int Rev Neurobiol* 2001; 46: 1-32.
10. Yen SSC. *Endocrine-metabolic alterations in pregnancy*. In: Zen SSC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia PA, WB Saunders Co 1991; 1411-40.
11. Stanczyk FZ. *Pharmacokinetics of progesterone administered by the oral and parenteral routes*. *J Reprod Med* 1999; 44 (2 Suppl): 141-7.
12. Williams CE, Stancel GM. *Estrogens and progestins*. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al. Eds. *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 9th edition. New York McGraw-Hill 1996; 1411-40.
13. Whitehead MI, Hillard TC, Crook D. *The role and use of progestogens*. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (4 Suppl): 59S-76S.
14. Simon JA. *Micronized progesterone: vaginal and oral uses*. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38, 902-14.
15. Maxson WS, Hargrove JT. *Bioavailability of oral micronized progesterone*. *Fertil Steril* 1985; 44: 622-6.
16. Nahoul K, Dehennin L, Scholler R. *Radioimmunoassay of plasma progesterone after oral administration of micronized progesterone*. *J Steroid Biochem* 1987; 26: 241-9.
17. Hargrove JT, Maxson WS, Wentz AC. *Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size*. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 948-51.
18. Grady D, Ernster VL. *Hormone replacement therapy and endometrial cancer. Are current regimens safe?* *J Natl Cancer Inst* 1997; 98: 1088-9.
19. Germond M, Capelli P, Bruno G, et al. *Comparison of the efficacy and safety of two formulations of micronized progesterone (Ellios and Utrogestan) used as luteal phase support after in vitro fertilization*. *Fertil Steril* 2002; 77: 313-7.
20. Shangold MM, Tomai TP, Cook JD, et al. *Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea*. *Fertil Steril* 1991; 56: 1040-7.
21. *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.
22. Dupont A, Dupont P, Cusan L, et al. *Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women*. *Maturitas* 1991; 13: 297-311.
23. Lane G, Siddle NC, Ryder TA, et al. *Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium*. *Br Med J* 1983; 287: 1241-5.
24. Jensen J, Riis BJ, Strom V, et al. *Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women*. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 66-71.
25. Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, et al. *Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells*. *Science* 1988; 241: 81-4.
26. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, et al. *Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor*. *Science* 1986; 232: 1004-7.
27. Freeman EW, Purdy RH, Coutifaris C, et al. *Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers*. *Neuroendocrinology* 1993; 58: 478-84.
28. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, et al. *Luteal support after in-vitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone*. *Hum Reprod* 1996; 11: 2085-9.
29. Friedler S, Raziel A, Schachter M, et al. *Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration*. *Hum Reprod* 1999; 14: 1944-8.
30. Simon JA, Robinson DE, Andrews MC, et al. *The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone*. *Fertil Steril*; 1993; 60, 26-33.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med.
Alina Warenik-Szymankiewicz
 Katedra i Klinika
 Endokrynologii Ginekologicznej
 Akademii Medycznej w Poznaniu
 ul. Polna 33
 60-535 Poznań
 tel. +48 61 841 93 66
 faks +48 61 841 94 54

