

Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta i KBC u Zagrebu

## **PRIRODNI MIKRONIZIRANI PROGESTERON U GINEKOLOGIJI I HUMANOJ REPRODUKCIJI**

### **NATURAL MICRONIZED PROGESTERONE IN GYNECOLOGY AND HUMAN REPRODUCTION**

*Branko Radaković*

*Pregled*

*Ključne riječi:* mikronizirani progesteron, premenstruacijski sindrom, sekundarna amenoreja, spontani pobačaj, neplodnost

**SAŽETAK.** Spoznajom da neoponirani estrogene, endogenog ili egzogenog porijekla, povećavaju rizik nastanka karcinoma endometrija, započela je primjena progesterona isključivo radi očuvanja zdravlja endometrija. Prirodni progesteron, zbog svog brzog metabolizma u jetri i crijevima, slabe apsorpcije i niske bioraspoloživosti u serumu nije se mogao koristiti u tu svrhu. Stoga su sintetizirani potentniji sintetski progesteroni, gestageni, koji imaju dobar učinak na endometrij i štite ga od neoponiranog djelovanja estrogena. Vrijeme je pokazalo da sintetski gestageni mogu imati štetan učinak na metabolizam glukoze, lipoproteine u plazmi, endotel krvnih žila, a moguć je i teratogeni učinak na plod. Određivanje kemijske strukture i klasifikacija gestagena prema afinitetu vezanja na različite receptore ne može sa sigurnošću predvidjeti učinkovitost i moguće nuspojave gestagena.

Mikroniziranjem progesterona povećana je apsorpcija u crijevima i bioraspoloživost u serumu kod oralne, ali i vaginalne primjene. Takav progesteronski pripravak je pokazao dobar terapijski učinak u pacijentica s premenstruacijskim sindromom, sekundarnom amenorejom te u liječenju prijeteci i ponavljanih spontanij pobačaja i neplodnosti. Kako se u spomenutim indikacijama pokazao vrlo učinkovit, bez nuspojava, preporuča se njegova uporaba umjesto nepredvidivih, a ponekad i štetnih gestagena.

*Review*

*Key words:* micronized progesterone, premenstrual syndrome, secondary amenorrhea, spontaneous abortion, infertility

**SUMMARY.** By comprehending that unopposed estrogens, both of endogenous or exogenous origin, increase the emergence risk of endometrial cancer, the application of progesterone has begun exclusively for the purpose of preserving the health of endometrium. Natural progesterone, because of its quick metabolism in the liver and intestines, low absorption and low bioavailability in the serum, could not be used for that purpose. Therefore, more powerful synthetic progesterones, gestagens, have been synthesized which have a good effect on the endometrium and protect it from unopposed activity of estrogens. But, time has shown that synthetic gestagens can have harmful effect on the metabolism of glucose, lipoproteins in plasma, endothel of blood vessels and the terathogenic effect on the fetus is also possible. By determining the chemical structure and classification of gestagens according to affinity for binding with different receptors the efficiency and possible side-effects of gestagens could not be foreseen with certainty.

By micronizing the progesterone, absorption in the intestines and bioavailability in the serum is increased in both oral and vaginal use. Such progesterone preparation has shown good therapeutical effects in patients with premenstrual syndrome, secondary amenorrhoea, as well as in the treatment of infertility, threatening and repeated spontaneous abortions. Considering that, in the mentioned indications, it appeared to be very efficient, without side-effects, its use is recommended instead of unpredictable and sometimes harmful gestagens.

## **Uvod**

Progesteron je steroidni hormon koji se stvara tijekom reproduksijske dobi žene u jajniku, u žutom tijelu, za vrijeme luteinske faze menstruacijskoga ciklusa. Njegova sekrecija započinje u folikulu neposredno prije ovulacije. Luči se i u kori nadbubrežne žlijezde, posteljici, ali i testisu.

Od sredine sedamdesetih godina je poznato da neoponirana endogena sekrecija ili egzogeno davanje estrogena povećavaju rizik nastanka karcinoma endometrija. To je bio glavni razlog da se u ranim osamdesetim godinama započne davanje progesterona za očuvanje integriteta endometrija.<sup>1</sup> Učinak progesterona je posljedica supresije

estrogenih receptore (E-rp.) u jezgri žljezdanih epitelnih stanica, putem kojih estradiol kontrolira njihov stanični ciklus.<sup>2</sup> Optimalna doza progesteronskog pripravka je utemeljena na sposobnosti da unutar 6–10 dana, uz prethodni estrogene učinak, u žena u postmenopauzi, reproducira sve morfološke i biokemijske promjene karakteristične za normalan fiziološki sekrecijski promijenjen endometrij. Učinak progesterona se mjerio supresijom sinteze DNA i jezgrinih estrogenih receptora (antiestrogeni efekt) i povećanjem aktivnosti enzima osjetljivih na progesteron (sekrecijski efekt). Morfološke promjene su analizirane svjetlosnim i elektronskim mikroskopom. Pojava krvarenja nakon terapije progesteronom bila je

znak uspješne zaštite endometrija i najbolji klinički dokaz njegove učinkovitosti.<sup>3</sup>

Tijekom vremena promijenili su se farmakološki kriteriji procjene sigurnosti i učinkovitosti progesteronskih pripravaka jer su studije pokazale da mnogi od sintetskih progesterona, gestagena, u uobičajenim dozama uzrokuju promjene u razini serumskih lipida, metabolizmu glukoze, te vazomotilitetu i histološkom izgledu arterijske stijenke.<sup>4–7</sup> Kako bi se što bolje predvidjela moguća pojava tih nuspojava, analizirana je kemijska struktura steroida i utvrđen je odnos strukture i aktivnosti gestagena.

## Metabolizam progesterona i gestagena

Metabolizam progesterona počinje 5 $\alpha$  (crijevo) i 5 $\beta$  (jetra) redukcijom na prstenu A i hidroksilacijom na C20 i/ili C17. Bilo koja promjena na prstenu A ili B smanjuje afinitet za 5 $\alpha$  i 5 $\beta$  reduktazu, što se često koristi da bi se povećala oralna apsorpcija i serumska bioraspoloživost progesterona i vezanje na progesteronske receptore. Svim tim promjenama omogućeno je deseterostruko smanjenje terapijske doze progesterona, u odnosu na prethodno primjenjivane oralne doze progesterona. No pokazalo se da sintetski gestageni imaju različit omjer sigurnosti i učinkovitosti od prirodnog progesterona. Sumnjalo se da je ostatna androgena aktivnost glavni uzrok popratnih nuspojava gestagenske terapije. No pokazalo se da i drugi gestageni, unatoč niskim dozama i bez 19 nortestosteronske strukture, također pokazuju štetan učinak na metabolizam glukoze, kolesterola i endotel krvnih žila.<sup>5,8,9</sup> Tako se spoznalo da ni poznavanje kemijske strukture, ni niske doze gestagena, niti odsustvo androgene aktivnosti ne mogu biti kriterij za predviđanje učinkovitosti i sigurnosti gestagena, odnosno nuspojava koje bi gestageni mogli izazvati.

Pokušalo se klasificirati gestagene na temelju njihovog afiniteta za vezanje na endometrijske progesteronske receptore (P<sub>4</sub>-rp.), ali i na receptore za estradiol, kortizol, testosteron i aldosteron. Pokazalo se da je i ta klasifikacija samo djelomično uporabiva u predviđanju učinkovitosti i nuspojava terapije gestagenima. Npr., vrlo je sličan afinitet vezanja za receptore *in vitro* medroksiprogesteron acetata i progesterona, ali je različit njihov *in vivo* učinak na vaskularne faktore rizika.<sup>6,7,10,11</sup> Dodatnu nesigurnost u određivanju kriterija učinkovitosti i sigurnosti gestagena unijelo je otkriće niza novih progesteronskih receptora, u vaskularnom endotelu, u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila, te GABA-receptora u mozgu.<sup>12</sup>

## Učinci progesterona i gestagena

Progesteron je hormon koji ima specifičan učinak na kožu, reprodukcijski sustav i mozak. Djelomični antiandrogeni učinak je posljedica kompetitivne inhibicije vezanja dihidrotestosterona na njegove receptore, s 5 $\alpha$  pregnandionom.<sup>13</sup> Taj je mehanizam uključen i u normalnu diferencijaciju muškog spola od 12–28 tjedna trudnoće. Sedativni je učinak posljedica djelovanja metabolita progesterona 5 $\alpha$  pregnanolona koji se veže na GABA-

-receptore u mozgu<sup>14–18</sup> i na taj način sudjeluje u regulaciji spavanja, a ima vjerojatno i neuroprotektivni učinak na moždane ozljede.<sup>19,20</sup> Tokolitički učinak je posljedica djelovanja 5 $\beta$  pregnandiona i pregnanolona.<sup>21–23</sup> Progesteron ima kompetitivni antialdosteronski učinak na bubrežni, uglavnom na krvožilni sustav,<sup>24–27</sup> te antiestrogeni učinak na vaskularni endotel. Ti učinci ostaju u fiziološkim granicama ako se prirodni progesteron primjenjuje u uobičajenim dozama, u odnosu na prekomjerno izražene učinke potentnijih gestagena. Progesteron ima tendenciju smanjenja proliferacije endotelinih stanica (suprotno od učinka estradiola) putem funkcionalnih receptora koji su otkriveni u njihovoj jezgri. No prejako vezanje za progesteronske receptore mijenja funkciju endotela (vazodilatacija, transport kolesterola) i njegovu morfologiju. Potvrđeno je i da fiziološka koncentracija progesterona povoljno utječe na vaskularnu staničnu adheziju molekule 1 i proliferaciju glatkih mišića u stijenci arterije, te lipidnu akumulaciju makrofaga.<sup>28–32</sup> Progesteron je neškodljiv u trudnoći. O tome postoji niz spoznaja.<sup>33–35</sup>

Gestageni, ako se daju u preporučenim dozama, ne mogu reproducirati antialdosteronski učinak (osim drospirinona!), ne mogu stvoriti 5 $\alpha$  i 5 $\beta$  metabolite koji su potrebni za fiziološki djelomični antiandrogeni i tokolitički učinak i za specifični učinak na mozak. Svi gestageni su odabrani temeljem visokog afiniteta i dugotrajnog vezanja za progesteronske receptore u jezgri, u odnosu na prirodni progesteron, što ima za posljedicu, za razliku od progesterona, uglavnom negativne učinke na kardiovaskularne faktore rizika.<sup>6,7,11</sup>

S obzirom na prethodno, istraživači su uložili veliki trud da poboljšaju apsorpciju, bioraspoloživost i terapijske mogućnosti prirodnog progesterona. Premda se progesteron mogao djelotvorno primijeniti intramuskularno ili u obliku vaginalnih supozitorija,<sup>36</sup> oralna primjena nije bila terapijski učinkovita zbog loše apsorpcije i brzog metabolizma u jetri i crijevima (učinak prvog prolaza).<sup>37</sup> To je bio i razlog intenzivnom istraživačkom radu i otkriću mnogobrojnih sintetskih derivata progesterona.<sup>38</sup> Uz već spomenute nuspojave, sintetski pripravci progesterona nikako ne mogu precizno replicirati biološku aktivnost roditeljskog hormona.<sup>39</sup>

## Mikronizirani progesteron

Učinkovitost prirodnog progesterona, kod oralne primjene, postignuta je mikroniziranim oblikom hormona.<sup>40,41</sup> Mikronizacijom progesterona na čestice veličine <10  $\mu$ m povećana je raspoloživa površina lijeka, stupanj topivosti u vodi i apsorpcija u crijevima. Uljna suspenzija i spremanje u želatinozne kapsule su još poboljšali crijevnju apsorpciju mikroniziranoga progesterona.<sup>42</sup> Prirodni mikronizirani progesteron se pojavio u Europi 1980. godine pod nazivom Utrogestan, a u SAD je registriran 1999. godine pod imenom Prometrium. Kliničke farmakokinetičke studije prirodnog mikroniziranog progesterona su pokazale da se fiziološka razina postiže brzo nakon oralne primjene 100 mg mikroniziranog progesterona i da se ta razina održava 12 sati. Ti nalazi podržavaju terapijski potencijal oralnog mikroniziranog progesterona. Pred-

ložena je i vaginalna primjena, kod koje se zbog učinka prvog prolaza kroz uterus brzo postižu visoke koncentracije progesterona u miometriju i endometriju, što je posebno važno kod liječenja neplodnosti i prijetecih ili ponavljanih spontanijh pobačaja.<sup>43</sup>

Mnogo je dokaza o pozitivnim terapijskim učincima prirodnog mikronizirana progesterona. Prirodni mikroniziran progesteron dobro štiti endometrij od hiperplazije,<sup>47</sup> očuvan je pozitivan učinak estrogena na lipoproteine plazme,<sup>7</sup> povoljan je učinak na endotel krvnih žila,<sup>30,32</sup> ne utječe na metabolizam glukoze.<sup>44</sup> Ima sedativan učinak,<sup>45,46</sup> a ne utječe na krvni tlak, tjelesnu težinu, te faktore koagulacije.<sup>7</sup> S druge strane u literaturi je niz podataka o negativnom učinku gestagena. Izazivaju promjene u razini serumskih lipida,<sup>7</sup> promjene vazomotiliteta i histološkog izgleda arterijske stijenke,<sup>6</sup> promjene u metabolizmu glukoze,<sup>4</sup> povećanu mitotičku aktivnost u epitelnim stanicama dojke,<sup>48</sup> a opisan je i teratogeni učinak.<sup>49</sup>

Zašto u humanoј reprodukciji prirodni progesteron, a ne gestageni? Prirodni progesteron je jedini progesteron koji se preporuča ženama koje žele zanijeti, a vaginalna primjena je prvi izbor. U fiziološkim koncentracijama progesteron i njegovi 5 $\alpha$  i 5 $\beta$  reducirani metaboliti očito su korisni, ako ne i apsolutno potrebni za razvoj muškog i ženskog fetusa. Ni jedan od trenutno dostupnih sintetskih progesterona, uključujući i didrogesteron primijenjen u preporučenim dozama, ne može ostvariti antialdosteronski učinak (osim drozperinona) i ne može stvoriti 5 $\alpha$  i 5 $\beta$  reducirane metabolite, koji su potrebni za parcijalni fiziološki antiandrogeni i tokolitički učinak. Progesteron može djelovati kao prirodni supstrat za sintezu testosterona u fetalnim testisima, počevši od 8. tjedna trudnoće, dočim gestageni nemaju tu sposobnost. Što više, oni mogu poremetiti sintezu testosterona, premda rizik od takvog poremećaja nije velik.<sup>49</sup> Stoga sintetske gestagene ne bi trebalo davati kao supstituciju za progesteron tijekom trudnoće. Davanje sintetskih gestagena nosi potencijalni rizik nastanka hiperandrogenemije u ženskog fetusa, što uključuje, ali nije isključivo ograničeno, na poremećenu sintezu dihidrotestosterona nakon 12. tjedna trudnoće. U muških fetusa sintetski gestageni mogu stvoriti hipoandrogeni okoliš s poremećenom testikularnom sintezom testosterona počevši od 8. tjedna gestacije. Primjena sintetskih gestagena u trudnoći nosi i potencijalni rizik poremećaja kontrole kontraktilnosti maternice. Stoga možemo zaključiti da samo egzogeni prirodni progesteron može zamijeniti endogeni, u žena koje žele zanijeti, jer je to jedini način da se ostvari fiziološka ravnoteža progesterona, estradiola, dihidrotestosterona, aldosterona, kortizola i GABA-receptora odgovarajućom tkivnom koncentracijom progesterona i njegovih 5 $\alpha$  i 5 $\beta$  reduciranih metabolita.

### Indikacije

Na temelju dosadašnjeg, gotovo dvadesetogodišnjeg iskustva s mikroniziranim progesteronom, osnovne indikacije za njegovu peroralnu uporabu su premenstruacijski sindrom, sekundarna amenoreja u reprodukcijskoj dobi i perimenopauzi te hormonska nadomjesna terapija. Vagi-

nalna uporaba se preporuča u liječenju neplodnosti, kao suplementacija u luteinskoj fazi menstrualnog ciklusa, bilo da se radi o prirodnom ili induciranom ciklusu, te u pacijentica u postupku oplodnje izvan tijela, u kojih se višestruka folikulogeneza potiče prema tzv. dugom protokolu ili u novijim protokolima indukcije ovulacije, u kojima se koriste GnRH-antagonisti. Mikronizirani progesteron se može koristiti i vaginalno, u pripremi endometrija za prihvrat odmrznutih embrija, kao i u programu donacije oocita. Vaginalni put primjene preporuča se i u žena s prijetecim pobačajem, od pojave simptoma, te u žena s ponavljanim spontanijh pobačajima od trenutka pozitivnog  $\beta$ -HCG.

Za ublažavanje simptoma premenstruacijskog sindroma preporuča se peroralno 200–300 mg dnevno, 10 dana, u dvije doze, od 16.–26. dana menstrualnog ciklusa. Zahvaljujući učinku metabolita progesterona 5 $\alpha$  pregnanolona koji se veže na GABA-rp. u mozgu, postiže se dobar anksiolitički i sedativni učinak.<sup>14–18</sup> U pacijentica sa sekundarnom amenorejom, u reprodukcijskoj dobi ili perimenopauzi, preporuča se doza od 300 mg dnevno, per os, 10 dana.<sup>50</sup> U liječenju neplodnosti, u spontanom ili induciranom ciklusu, preporuča se vaginalna primjena 200–300 mg dnevno, u dvije doze od 17. dana ciklusa, a ukoliko je  $\beta$ -HCG pozitivan, do 12. tjedna trudnoće.<sup>51</sup> U žena u postupku izvantjelesne oplodnje, kada se višestruka folikulogeneza potiče prema dugom protokolu ili protokolima s GnRH-antagonistima, daje se vaginalno 400–600 mg dnevno, u tri doze, od dana dobivanja HCG, a ako je  $\beta$ -HCG pozitivan, do 12. tjedna trudnoće.<sup>52</sup> Po posebnim protokolima mikronizirani prirodni progesteron se primjenjuje u žena u kojih se endometrij priprema za prihvrat odmrznutih zametaka ili u žena koje su u programu donacije oocita.<sup>53</sup> U žena s prijetecim ili ponavljanim spontanijh pobačajem preporuča se vaginalna primjena od 200–400 mg dnevno, u dvije doze, od početka znakova prijeteceg pobačaja ili pozitivnog nalaza  $\beta$ -HCG kod ponavljanih pobačaja, do 12. tjedna trudnoće.

### Vaginalna primjena

Zašto se daje prednost vaginalnoj primjeni prirodnog progesterona u humanoј reprodukciji? Poznato je da je odgovarajuća sekretorna transformacija endometrija, u prirodnom ciklusu, bitna za implantaciju embrija u vrijeme tzv. »implantacijskog prozora«. U liječenju neplodnosti sinhronizacija razvoja embrija i receptivnosti endometrija važan su korak u postupku in vitro fertilizacije, u programu donacije oocita, te kod prijenosa odmrznutih zametaka u maternicu. Sekretorna transformacija endometrija i njegova receptivnost ovise isključivo o trajanju izlaganja odgovarajućoj koncentraciji progesterona, uz prethodno potrebno djelovanje estrogena na endometrij u folikulinskoj fazi.<sup>54</sup> Čini se da progesteron ima i važnu ulogu u razvoju pinopoda, tvorbi koje nastaju u vrijeme »implantacijskog prozora« na površini endometrijskih stanica, a imaju važnu ulogu u implantaciji embrija.<sup>55</sup> Terapijska primjena prirodnog progesterona vaginalnim putem, u humanoј reprodukciji, ima prednost u odnosu na gestagene,<sup>56,57</sup> ali i u odnosu na progesteronske deri-



vate, kao što je dehidrogesteron, jer je najdjelotvornija u indukciji sekretornih obilježja endometrija.<sup>54</sup>

Istraživani su različiti putevi primjene progesterona, oralni, intranazalni, sublingvalni, rektalni, intramuskularni, vaginalni. Mikroniziranjem progesterona smanjena je veličina čestica, što je omogućilo povećanu apsorpciju progesterona i njegovu veću biološku iskoristivost. Kombinacija mikroniziranog progesterona s polikarbofilnim gelom omogućila je polagano i produženo oslobađanje lijeka vaginalnim putem.<sup>54</sup> Studije su pokazale da oralni prirodni progesteron nije najdjelotvorniji u indukciji sekrecijske faze endometrija. Intramuskularna primjena progesterona osigurava njegovu visoku koncentraciju u serumu te potiče odvarajuće sekrecijske promjene endometrija. Vaginalno primijenjen progesteron će inducirati odgovarajuću sekrecijsku transformaciju endometrija unatoč koncentraciji progesterona u serumu koja je niža od one u luteinskoj fazi ciklusa. Taj nesrazmjer razine progesterona u serumu i histoloških nalaza endometrija, poslije vaginalne primjene progesterona, ukazuje na učinak prvog prolaza kroz uterus, te direktni učinak na endometrij, bez prethodnog ulaska u cirkulaciju.<sup>57,58</sup> Premda je dosta činjenica koje ukazuju na put prvog prolaza kroz uterus kod vaginalne primjene progesterona, mehanizam i putevi kojima se to događa još nisu u potpunosti razjašnjeni. Nije jasno radi li se o apsorpciji u bogati vaginalni venozni ili limfni splet i/ili protustrujnom transferu između utero-vaginalnih limfnih žila ili vena i arterija ili možda o direktnoj (pasivnoj) difuziji kroz tkiva ili eventualno o intraluminalnom transferu od uterusa do vagine, slično transportu spermija.<sup>54</sup>

Mnoge su studije analizirale histološka obilježja endometrija, poslije različitih puteva primjene progesterona, u žena u liječenju neplodnosti. U žena u programu donacije oocita pokazano je da je sekrecijska transformacija endometrija jednaka kod intramuskularne i vaginalne primjene, no bolja je maturacija endometrija postignuta kod vaginalne primjene.<sup>59</sup> Moć prirodnog progesterona, primijenjenog vaginalno, da izazove transformaciju endometrija koja je bliža fiziološkoj, u odnosu na peroralni put potvrđena je biopsijom endometrija između 20. i 24. dana ciklusa, u žena bez funkcije ovarija, poslije vaginalne terapije progesteronom, od 300 mg dnevno (uz prethodnu terapiju estrogenom) u trajanju od 14 dana.<sup>60</sup> U većini slučajeva nađen je endometrij u fazi, a raspored estrogenih i progesteronskih receptora je tipičan za te dane ciklusa.<sup>61</sup> Abnormalna obilježja endometrija, poput odgođene maturacije, te asinkronija između endometrijskih žlijezda i strome, nađeni su u pacijentica u programu donacije oocita, koje su dobivale progesteron intramuskularno. Takva disocijacija nije nađena u endometriju žena koje su dobivale progesteron vaginalno.<sup>60</sup> S obzirom da su u tim studijama kliničke trudnoće postignute samo u pacijentica sa sinhroniziranom maturacijom endometrija i uz odgođenu maturaciju najdulje dva dana, očito je da sinhroniziran razvoj endometrija pruža veću šansu za implantaciju ploda. Studijom u pacijentica u programu donacije oocita, u žena bez gonada, pokazano je da je serumska koncentracija progesterona gotovo sedam puta niža nakon vaginalne primjene (600 mg/dan) u odnosu

na intramuskularnu (100 mg/dan), dok je koncentracija u endometriju bila gotovo deset puta viša poslije vaginalne primjene, u odnosu na intramuskularnu.<sup>56</sup>

Nekoliko prospektivnih randomiziranih studija je usporedilo različite vrste i puteve podržne terapije u luteinskoj fazi IVF ciklusa u kojima su u protokolima indukcije ovulacije korišteni GnRH-agonisti.<sup>60</sup> Nije nađena razlika u broju trudnoća između intramuskularno primijenjenog HCG ili progesterona i vaginalno primijenjenog prirodnog progesterona, u svrhu podržne terapije u luteinskoj fazi IVF ciklusa. No, najjednakomjernija koncentracija progesterona u serumu postignuta je poslije vaginalne primjene.<sup>62</sup> Usporedba podržne terapije, u luteinskoj fazi IVF ciklusa, oralnim prirodnim mikroniziranim progesteronom i intramuskularnim prirodnim progesteronom, pokazala je da je značajno veći broj implantiranih embrija u žena koje su dobivale progesteron intramuskularno.<sup>63</sup> Veći je broj implantiranih embrija nađen u žena koje su uzimale mikronizirani progesteron vaginalno, u odnosu na oralnu uporabu.<sup>64</sup>

U studiji, u kojoj je uspoređena terapija intramuskularnim prirodnim progesteronom (50 mg dnevno) s vaginalnim mikroniziranim progesteronom (600 mg dnevno), u luteinskoj fazi ciklusa u kojima su za stimulaciju ovulacije korišteni humani menopauzalni gonadotropini i GnRH-agonisti, nađen je značajno niži broj pobačaja, kao i tendencija većem broju implantiranih plodova, unatoč nižoj razini koncentracije progesterona u serumu, u skupini žena koje su uzimale mikronizirani progesteron vaginalno.<sup>65</sup> U istoj skupini žena učinjena je i biopsija endometrija, u sredini luteinske faze ciklusa i nađena je veća proporcija disocijacije maturacije u grupi žena koje su dobivale prirodni progesteron intramuskularnim putem, dok je najveći dio endometrija bio u fazi poslije vaginalno primijenjenog mikroniziranog progesterona.<sup>66</sup>

Sumirajući sva dosadašnja iskustva u svjetskoj literaturi o podržnoj terapiji u luteinskoj fazi ciklusa u žena u postupku oplodnje in vitro, u kojih je višestruka folikulogeneza poticana prema već spomenutim protokolima, Ludwig i Diedrich<sup>51</sup> zaključuju da je u tih pacijentica potrebna podržna terapija u luteinskoj fazi ciklusa, poslije davanja HCG-a ili aspiracije oocita, da bi se postigli optimalni uvjeti za prihvata embrija u materijšte i njegovu implantaciju. Podržna terapija s HCG-om nije superiornija u odnosu na podržnu terapiju progesteronom, HCG u kombinaciji s progesteronom ne pridonosi većem uspjehu postupka, a nosi veliki rizik OHSS (ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma). Smirivanjem aktivnosti miometrija i kontraktilnosti uterusa, uz transformaciju endometrija koja je najbliža fiziološkoj, vaginalno primijenjen mikronizirani progesteron omogućava ostvarivanje najboljih uvjeta za prijenos embrija u materijšte i njegovu implantaciju.<sup>58</sup> Optimalna razina koncentracije progesterona koja se postiže u uterusu poslije vaginalne primjene posljedica je učinka prvog prolaza. Razina progesterona je i do četrnaest puta veća u uterusu, u odnosu na koncentraciju u serumu, poslije vaginalne uporabe, dok je podjednaka u uterusu i serumu kod intramuskularne primjene.<sup>52</sup>

## Zaključak

Možemo zaključiti da prirodni mikronizirani progesteron, oralno primijenjen, ima dobar terapijski učinak u žena s izraženim premenstruacijskim sindromom i sekundarnom amenorejom.

Njegovom vaginalnom primjenom u luteinskoj fazi ciklusa, u žena koje liječe neplodnost nekom od metoda pomognute oplodnje te u žena s prijetućim ili ponavljanim spontanim pobačajima, postiže se dobar terapijski učinak.

Čini se, prema dosadašnjim spoznajama, da prirodni mikronizirani progesteron ima u spomenutim indikacijama prednost u odnosu na gestagene. Sve dostupne ključne informacije o nuspojavama i štetnom učinku su negativne ili nedostatne za gestagene, dok su povoljne za prirodni mikronizirani progesteron u oralnim i vaginalnim pravcima.

## Literatura

- De Lignieres B, Moyer DL. Influence of sex hormones on hyperplasia/carcinoma risks. In: Lobo RA (ed). *Treatment of the postmenopausal women: basic and clinical aspects*. New-York: Raven Press; 1994:373–83.
- Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J et al. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 1981;305:1599–605.
- Padwick ML, Pryse-Davies J, Whitehead MI. A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *N Engl J Med* 1986;315:930–4.
- Elkind-Hirsch KE, Sherman LD, Malinak R. Hormone replacement therapy alters insulin sensitivity in young women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:472–5.
- Sullivan JM, Shala BA, Miller LA et al. Progestin enhances vasoconstrictor responses in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy. *J N Am Menopause Soc* 1995;2:193–9.
- Register TC, Adams MR, Golden DL, Clarkson TB. Conjugated equine estrogens alone, but not in combination with medroxyprogesterone acetate, inhibit aortic connective tissue remodeling after plasma lipid lowering in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1164–71.
- Writing Group of the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199–208.
- Wagner JD, Thomas MJ, Williams JK et al. Insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in ovariectomized monkeys with estradiol alone or combined with norgestrel acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:896–901.
- Bongard V, Ferrieres J, Ruidavets JB. Transdermal estrogen replacement therapy and plasma lipids in 693 French women. *Maturitas* 1998;30:265–72.
- Ojasoo T. Multivariate preclinical evaluation of progestins. *Menopause* 1995;2:97–107.
- Adams MR, Golden DL. Atheroprotective effects of estrogen replacement therapy are antagonized by medroxyprogesterone acetate in monkeys. *Circulation* 1995;92(8):I-627.
- Vazquez F, Rodriguez-Manzanique JC, Lydon JP et al. Progesterone regulates proliferation of endothelial cells. *J Biol Chem* 1999;274:2185–92.
- Wright F, Giacomini M, Riahi M, Mowszowicz I. Antihormone activity of progesterone and progestins. In: Bardin CW, Millgrom E, Mauvais-Jarvis P (eds). *Progesterone and progestins*. New-York: Raven Press 1983:121–34.
- Bitran D, Shiekh M, McLeod M. Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABA receptors. *J Neuroendocrinol* 1995;7:171–7.
- McAuley JW, Reynolds IJ, Kroboth FJ et al. Orally administered progesterone enhances sensitivity to Triazolam in postmenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:1–11.
- Lancel M, Faulhaber J, Schiffelholz T et al. Allopregnanolone affects sleep in a benzodiazepine-like fashion. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:1213–8.
- Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L et al. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;90:709–14.
- Ruprecht R, Koch M, Montkowski A et al. Assessment of neuroleptic-like properties of progesterone. *Psychopharmacology* 1999;143:29–38.
- Jiang N, Chopp M, Stein D, Feit H. Progesterone is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in male rats. *Brain Res* 1996;735:101–7.
- Guidotti A, Costa E. Can the antidysphoric and anxiolytic profiles of selective serotonin reuptake inhibitors be related to their ability to increase brain 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -tetrahydroprogesterone (allopregnanolone) availability? *Biol Psychiatry* 1998;44:865–73.
- Perusquia M, Hernandez R, Jasso-Kamel J, Rodriguez-Rabago M. Relaxing effect of progestins on spontaneous contractile activity of gravid human uterus. *Med Sci Res* 1997;25:585–7.
- Grazzini E, Guillon G, Mouillac B, Zing HH. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature* 1998;392:509–12.
- Thornton S, Terzidou V, Clark A, Blanks A. Progesterone metabolite and spontaneous myometrial contractions in vitro. *Lancet* 1999;353:1327–9.
- Wambach G, Higgins JR, Kem DC, Kaufmann W. Interaction of synthetic progestagens with renal mineralocorticoid receptors. *Acta Endocrinol* 1979;92:560–7.
- Corvol P, Elkik F, Feneant M et al. Effect of progesterone and progestins on water and salt metabolism. In: Bardin CW, Millgrom E, Mauvais-Jarvis P (eds). *Progesterone and progestins*. New-York: Raven Press 1983:1979–86.
- Oelkers WKH. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996;61:166–71.
- Myles K, Funder JW. Progesterone binding to mineralocorticoid receptors: in vitro and in vivo studies. *Am J Physiol* 1996;270:601–07.
- Lee WS, Harder JA, Yoshizumi M et al. Progesterone inhibits arterial smooth muscle proliferation. *Nat Med* 1997;3:1005–8.
- Morey AK, Pedram A, Razandi M et al. Estrogen and progesterone inhibit vascular smooth muscle proliferation. *Endocrinology* 1997;138:3330–9.
- Cheng W, Lau O, Abumrad NA. Two antiatherogenic effects of progesterone on human macrophages; inhibition of cholesterol ester synthesis and block of its enhancement by glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:265–71.
- McCrohon JA, Nakhla S, Jessup W et al. Estrogen and progesterone reduce lipid accumulation in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 1999;100:2319–25.
- Otsuki M, Saito H, Xu X et al. Progesterone, but not medroxyprogesterone, inhibits vascular cell adhesion molecule-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:243–8.

33. 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. *Human Reprod* 1999;14:1944–8.
34. Roman E, Aytoz A, Smitz JEJ et al. Analysis of the bleeding pattern in assisted reproduction cycles with luteal phase supplementation using vaginal micronized progesterone. *Human Reprod* 2000;15:1435–9.
35. Posaci C, Smitz J, Camus M et al. Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. *Human Reprod* 2000; 15 (suppl 1): 129–48.
36. Simon JA. Micronized progesterone: vaginal and oral users. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 902–4.
37. Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996;54:59–69.
38. Fotherby K. Potency and pharmacokinetics of gestogens. *Contraception* 1990;41:533–50.
39. Perone N. The progestins. In: Goldzieher JW (ed.) *Pharmacology of the contraceptive steroids*. New York: Raven Press, 1994:5–19.
40. Maxson WS, Hargrove JT. Bioavailability of oral micronized progesterone. *Fertil Steril* 1985;44:622–6.
41. Nahoul K, Dehennin L, Scholler R. Radioimmunoassay of plasma progesterone after oral administration of micronized progesterone. *J Steroid Biochem* 1987;26:241–9.
42. 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.
43. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, Giacomucci E, Polli V, Bolelli G et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod* 1997;12:1073–9.
44. Mosnier-Pudar H, Faguer B, Guyenne TT, Tchobroutsky G. Effet de la substitution par 17 $\beta$  estradiol percutané et progesterone orale sur la pression artérielle et les paramètres métaboliques chez des patients ménopauses diabétiques non insulinodépendantes. *Arch Mal Cœur* 1991;84:1111–5.
45. Dennerstein L, Spencer Gardner C, Gotts G et al. Progesterone and the premenstrual syndrome: a double-blind crossover trial. *Br Med J* 1985;290:1617–21.
46. Magos AL, Brewster E, Singh R et al. The effects of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy: a model for the premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1290–6.
47. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3071–8.
48. Hoseth LJ, Raafat AM, Osuchi JR et al. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4559–65.
49. Mau G. Progestins during pregnancy and hypospadias. *Teratology* 1981;24:285–7.
50. Shangold MM, Zinaman MJ, Tomai TP et al. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 1991;56:1040–7.
51. Frishman GN, Klock SC, Luciano AA, Nulsen JC. Efficacy of oral micronized progesterone in the treatment of luteal phase defects. *J Reprod Med* 1995;40:521–4.
52. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80: 452–66.
53. Potter D, Witz C, Burns W et al. Endometrial biopsy during hormone replacement cycle in donor oocyte recipients before in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998;70:219–21.
54. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod* 2000;6: 139–48.
55. Stavrens-Evers A, Nikas G, Sahlin L, Eriksson H, Landgren BM. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil Steril* 2001;76:782–91.
56. Posaci C, Smitz J, Camus M, Osmanagaoglu K, Devroey P. Progesterone for luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. *Hum Reprod* 2000;15:129–48.
57. Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril* 1999;72:389–97.
58. Fanchin R, de Ziegler D, Bergeron C et al. Transvaginal administration of progesterone. *Obstet Gynecol* 1997;90:396–401.
59. Devroey P, Palermo G, Bourgain C et al. Progesterone administration in patients with absent ovaries. *Int J Fertil* 1989;34: 188–93.
60. Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L et al. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* 1990;5:537–43.
61. De Ziegler D, Bergeron C, Cornel C et al. Effects of luteal estradiol on the secretory transformation of human endometrium and plasma gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:322–31.
62. Artini PG, Volpe A, Angioni S et al. A comparative, randomized study of three different progesterone support of luteal phase following IVF/ET program. *J Endocrinol Invest* 1995;18:51–6.
63. Licciardi F, Kwiatkowski A, Noyes N et al. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1999;71:614–8.
64. Buvat J, Marcolin G, Guittard C et al. Soutien lutéal après LHRH-agonistes pour fécondation in vitro: La progestérone vaginale est supérieure à la progestérone orale, et aussi efficace que la gonadotrophine chorionique (hCG). *Contracept Fertil Sex* 1990b; 18:616–7.
65. Smitz J, Devroey P, Faguer B et al. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum Reprod* 1992;7:168–75.
66. Bourgain C, Smitz J, Camus M et al. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonadotrophin-releasing hormone analogue/human menopausal gonadotrophin stimulated cycles. *Hum Reprod* 1994;9:32–40.

Članak primljen: 20. 01. 2003.; prihvaćen: 27. 02. 2003.

Adresa autora: Doc. dr. sci. Branko Radaković, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10000 Zagreb