

Didrogesteron – učinak na receptivnost endometrija i trudnoću

Tomislav Čanić

Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Uz prirodni progesteron u svakodnevnoj je uporabi mnoštvo njegovih derivata, gestageni. Progesteron i gestageni u tijelo se mogu unositi na različite načine. Zaseban derivat je didrogesteron, stereoizomer progesterona sa znatnim prednostima u odnosu na druge pripravke. Didrogesteron se bolje podnosi, nema neželjenih nuspojava i lakše se primjenjuje – peroralno. I didrogesteron, baš kao i progesteron, stvara imunomodulacijom povoljnu okolinu za implantaciju embrija i razvitak trudnoće. Oba to čine s pomoću progesteronom induciranog blokirajućeg čimbenika (PIBF). U prisutnosti PIBF-a, citokinska reakcija majčinih limfocita na očeve antigene u embriju skreće u embrioprotektivnom smjeru i embrio neće biti ugrožen od majke. Dokazana je dobrobit didrogesterona kod započetoga spontanog i kod habitualnoga pobačaja pozitivnim djelovanjem na porast PIBF-a. Zbog više razloga nakon medicinski pomognute oplodnje obvezno se razvija insuficijencija žutoga tijela, koja zahtijeva odgovarajuću podršku. Utjecajne studije pokazuju opravdanost primjene lijekova za podršku žutom tijelu. Učinkovitost vaginalnoga progesterona utemeljena je na dokazima, ali i prednost peroralno primijenjenoga didrogesterona pred svim načinima podrške. Didrogesteron bi valjalo primjenjivati kao rutinsku podršku žutome tijelu nakon medicinski pomognute oplodnje.

KLJUČNE RIJEČI didrogesteron; gestageni; medicinski pomognuta oplodnja; spontani pobačaj; žuto tijelo

U reproduktivnoj medicini, uz prirodni mikronizirani progesteron (pmP), u svakodnevnoj je uporabi nekoliko skupina sintetičkih gestagena. To su derivati: 17- α -hidroksiprogesterona, 19-nortestosterona, 19-norprogesterona i spironolaktona – drosiprenon (slika 1). Da bi sintetički gestageni postali biološki aktivni, prvo trebaju biti metabolizirani. Ovisno o načinu unosa u organizam, peroralno, vaginalno ili intramuskularno, pmP i gestageni, zbog različitog metabolizma, mogu pokazivati različite željene i neželjene učinke. Oralno primijenjen progesteron, pa i u mikroniziranom obliku, ima vrlo široke varijacije apsorpcije i bioraspodjelivosti. Nakon peroralnog unosa, sintetički su gestageni općenito brzo apsorbirani i unutar 2–5 h postižu vrhunac koncentracije. Oni imaju dulje vrijeme poluraspada od pmP-a, također postižu stabilnije vrijednosti koncentracije tijekom vremena. Većinom se metaboliziraju u jetri, a neki se izlučuju i urinom.¹

Zaseban sintetički progesteron je retroprogesteron didrogesteron (DDG). DDG je stereoizomer progesterona, metilna skupina je priključena na C₁₀ atom u α -položaju (za razliku od β -položaja kod progesterona), vodikov atom je vezan na 9. atom ugljika u β -položaju (α -položaj kod progesterona) i ima još jednu dvostruku vezu između atoma C₆ i 7.¹ Ove naizgled minimalne strukturalne promjene učinile su DDG metabolički stabilnijim i pogodnijim za peroralnu primjenu (potrebne

su 10–20 puta niže doze), a time i bolje prihvaćenim u odnosu na vaginalni pmP. DDG se brzo apsorbira i metabolizira – njegov glavni metabolit 20-dihidrodidrogesteron nakon 0,5–2,5 sati postiže maksimalne koncentracije, uz dugotrajno i stabilno održavanje terapijskih koncentracija. Znatna prednost DDG-a i njegovih metabolita jesu vremena poluraspada koja iznose 5–7 i 14–17 sati. Pretkliničke studije nisu pokazale mutagene, teratogene ili kancerogene opasnosti, niti veću učestalost kongenitalnih malformacija.² Pošto se veže gotovo isključivo na pmP-receptore, gestagenski učinak DDG-a ne prati androgena, estrogena, glukokortikoidna, mineralokortikoidna ili anti-androgena aktivnost, stoga nema utjecaja niti na diferencijaciju embrionalnog spola.¹ Peroralnim unosom (u maksimalno 3 doze/dan) i zbog izostanka neželjenih lokalnih učinaka postigao je dobru suradljivost u žena podvrgnutih postupku medicinski pomognute oplodnje (MPO). Pretpostavlja se da DDG zbog jačeg afiniteta za A-progesteronske receptore ima veći potencijal stvaranja endotelne sintetaze dušikova oksida i potiče lokalno otpuštanje NO-a. Tim djelovanjem poboljšava i vaskularizaciju endometrija.³ Karakteristike didrogesterona navedene su u tablici 1.

Insuficijencija žutoga tijela (IŽT) nakon medicinski pomognute oplodnje (MPO) nastaje zbog nekoliko razloga: multiple ovulacije, hiperstimulacije jajnika, uporabe

TABLICA 1. Karakteristike didrogesterona

Osobine	Uporaba
- ne inhibira ovulaciju - dobre je bioraspoloživosti - ne utječe na os hipotalamus–hipofiza–ovarij - nema termogeno djelovanje - nema androgeno djelovanje - nema mineralokortikoidno djelovanje - ne mijenja lipidni profil - nema učinka na metabolizam ugljikohidrata - gestagenski učinci su mu gotovo ograničeni na endometrij, rodnicu i sluznicu materničnoga vrata	- regulacija menstrualacijskoga ciklusa - endometrioza - dismenoreja - kod neplodnosti kao podrška žutom tijelu - kod prijetućeg i/ili habitualnog pobačaja - kao ciklička dopuna nadomjesnoj terapiji estrogenom, ženama koje imaju maternicu

protokola s analogima gonadotropin-otpustajućega hormona (eng. *Gonadotropin Releasing Hormone analogue* – GnRH-a) za desenzitizaciju hipofize, neželjenog uklanja znanog broja granulosa stanica tijekom aspiracije oocita, promijenjenog odnosa estrogen/progesteron, gdje je estrogen vrlo visok, kao i primjene humanoga korionskoga gonadotropina (hCG) za indukciju ovulacije i maturaciju oocite.⁴⁻⁶ Poznato je da su visoke koncentracije estrogena povezane s lošom implantacijom i neuspjehom MPO-a.⁷ Multipla žuta tijela nastaju zbog hiperstimulacije jajnika i nesposobna su proizvesti dovoljnu količinu progesterona. Razvija se IŽT, što nepovoljno djeluje na implantaciju pa žuto tijelo u MPO-ciklusima mora dobiti odgovarajuću podršku. Podrška može biti čistim ili sintetičkim progesteronom, hCG-om, analogima GnRH-a. Neki centri primjenjuju kombinacije navedenih lijekova. Svi navedeni protokoli zadovoljavajuće su učinkoviti i višestruko povećavaju uspjeh MPO-a.

Progesteron za podršku žutome tijelu dolazi bilo kao čisti mikronizirani 17- α -hidroksiprogesteron (peroralno, vaginalno ili intramuskularno), ili kao sintetički DDG (peroralno).¹ Studije pokazuju prednost vaginalnoga progesterona, koji je prema učinkovitosti jednak intramuskularnom (povezan je s jakim bolovima na mjestu injekcije). Svakako je vaginalni progesteron bolji

izbor nego peroralni (potrebne su visoke doze zbog slabe apsorpcije, retencija tekućine, sistemske nuspojave).⁸

Pa ipak, premda progesteron za vaginalnu uporabu ima prednosti, nije najbolje prihvaćen od svih korisnica zbog nuspojava – iritacije vaginalne sluznice i/ili vaginalnog iscjeka.

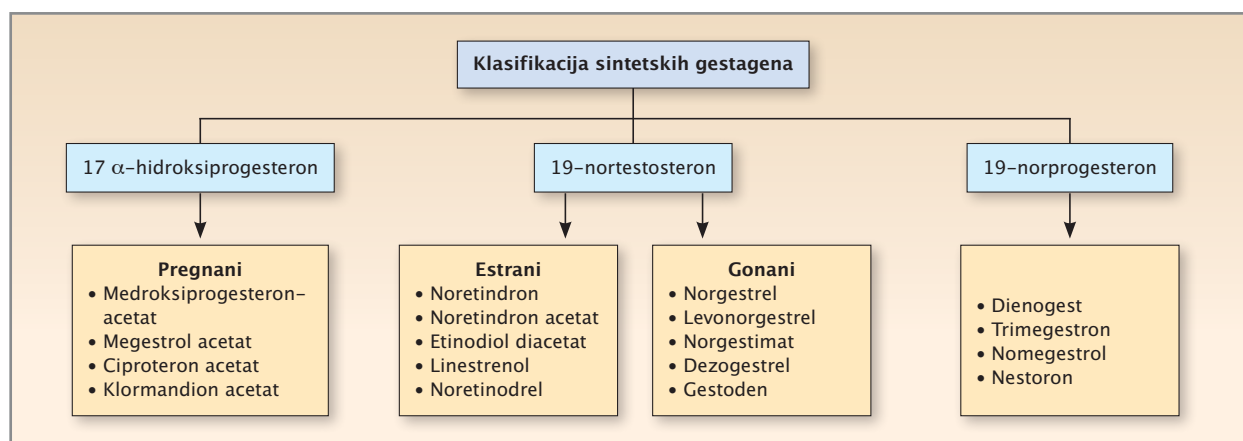
MODULATORNA ULOGA DDG-a – ENDOKRINI UTJECAJ NA IMUNOSNI SUSTAV

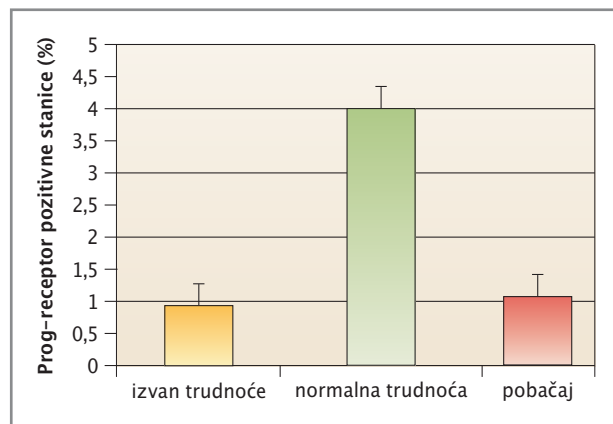
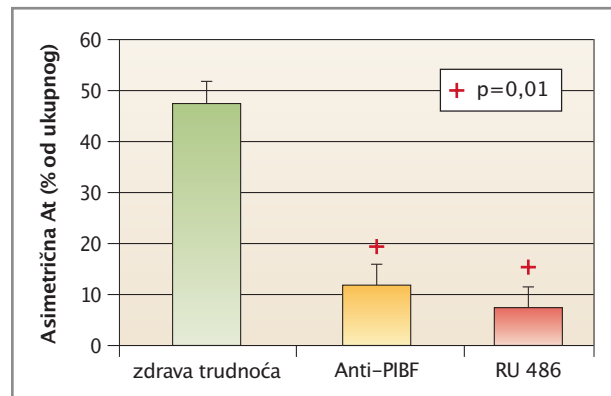
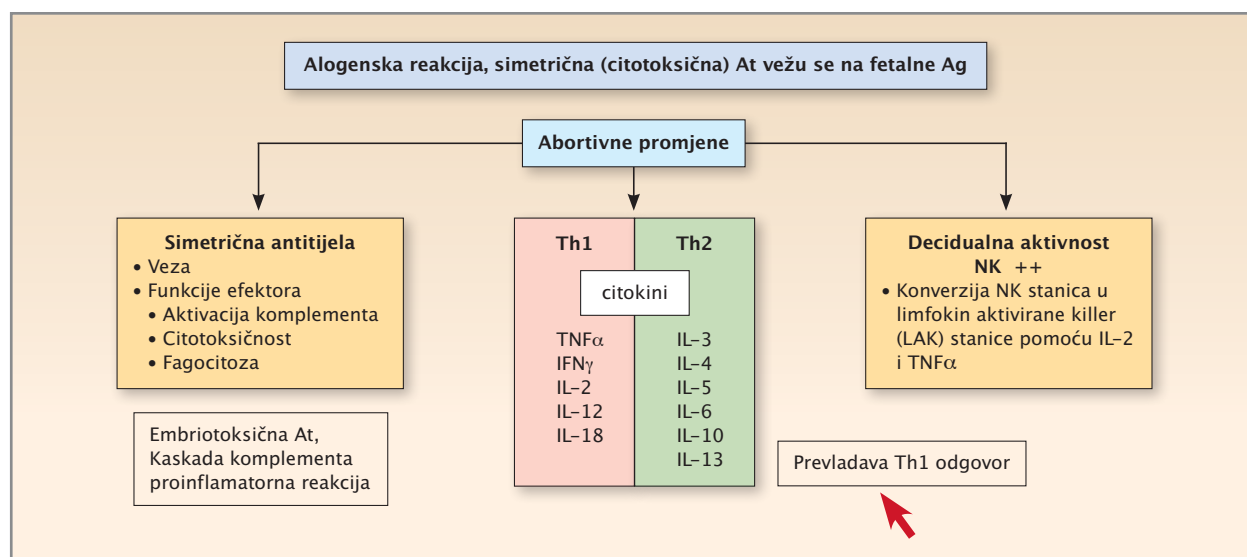
Kod brojnih sisavaca progesteron je ključan za održavanje trudnoće. U normalnoj trudnoći veže se na limfocite (CD8+) koji pokazuju receptore za progesteron kao odgovor na fetalne antigene. Vežanjem progesteron potiče limfocite na proizvodnju progesteronom induciranoga blokirajućeg čimbenika – imunomodulatornog proteina „progesterone-induced blocking factor“ (PIBF).⁹ PIBF stimulira produkciju citokina prema imunoprotektivnim T2 (pomoćničkim – „helper“) stanicama (Th2), a snizuje zloćudne Th1 limfocite i njihovu fetotoksičnu NK-aktivnost. Na taj način PIBF embriju osigurava zaštitnu imunosnu okolinu. Za uspješnu trudnoću važna je raspoloživost dovoljno progesterona. Ako progesteron ne može stimulirati limfocite na produkciju PIBF-a (nema ga dovoljno ili ga nema uopće), ako je PIBF blokiran protutijelima ili ako su im receptori pokriveni, tada se ravnoteža prebacuje na stranu štetnih Th1 i raste opasnost od pobačaja.

Na slici 2 prikazan je postotak stanica s progesteron-pozitivnim receptorima u različitim skupinama: zelenim je prikazana zdrava trudna populacija u koje je uočljivo četverostruko više progesteron-receptorskih (Prog-receptor) pozitivnih stanica u usporedbi sa ženama koje nisu trudne i s onima koje su pobacile. U stvari, izvan trudnoće postotak stanica s Prog-receptorima približno je nizak kao i u žena koje su pobacile. Autori zaključuju kako žene koje pobače, vjerojatno nisu sposobne povećati broj Prog-receptora. Ta studija upućuje na važnost prisutnosti Prog-receptora za održavanje trudnoće.¹⁰

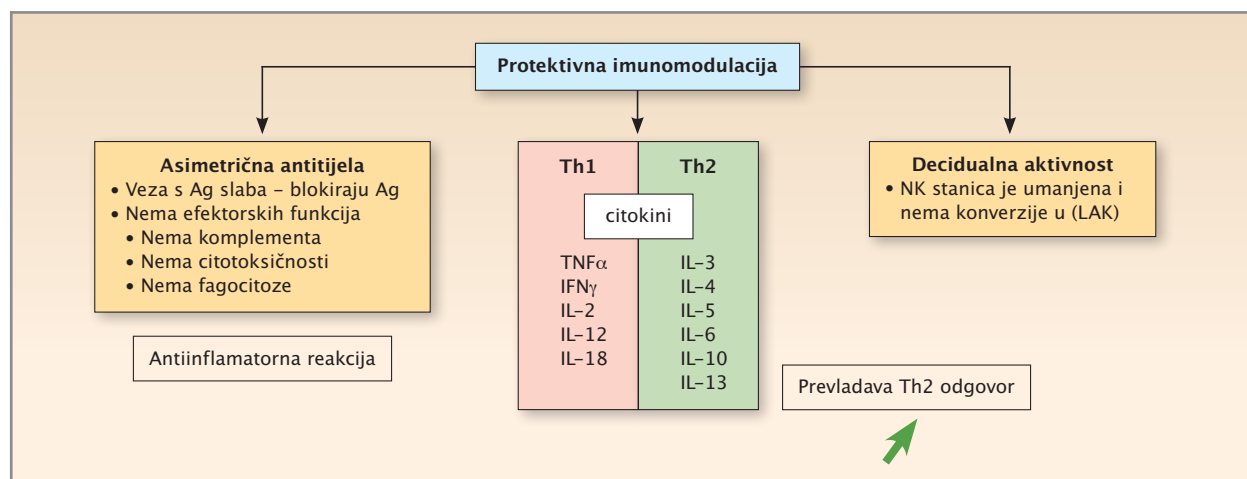
Ako se uspoređi postotak asimetričnih protutijela u: 1. normalnih trudnica, 2. onih s protutijelima za PIBF i 3. onih koje su primile RU 486 zbog namjernoga pobačaja (slika 3) uočava se pad udjela asimetričnih protutijela, koji korelira s eliminacijom ili padom PIBF-a.¹¹

SLIKA 1. Klasifikacija gestagena



SLIKA 2. Progesteronski receptori u različitim skupinama

SLIKA 3. Utjecaj manjka PIBF-a na postotak asimetričnih (zaštitnih) protutijela

SLIKA 4. Moguće razaranje embrija učinkom protutijela


TNF – tumor necrosis factor; IFN – interferon; IL – interleukin; NK – stanice ubojice; LAK – limfokin-aktivirane stanice ubojice

SLIKA 5. Embrioprotektivna imunomodulacija


Tri su moguća načina ili puteva destrukcije embrija protutijelima (slika 4):

- simetrična (citotoksična) protutijela vežu se na fetalne antigene, aktiviraju kaskadu komplementa, što dovodi do citotoksičnih i fagocitnih reakcija
- Th1 odgovor dominira (zbog npr. manjka PIBF-a),

posljedično prevladavaju destruktivni citokini: čimbenik tumorske nekroze (TNF-α), interferon (IFN-γ), interleukin, IL-2, IL-12, IL-18

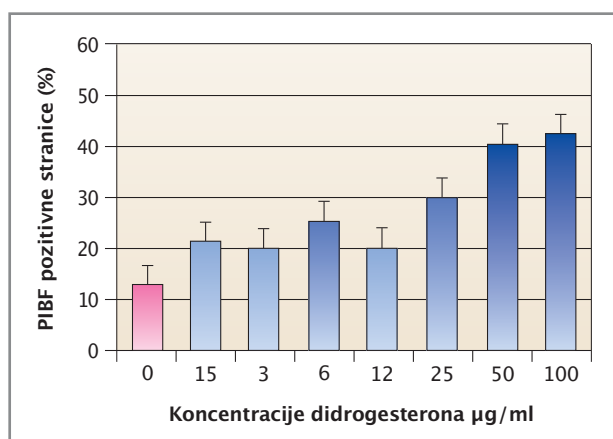
- prevlast Th1 citokina TNF-α i IL-2 pretvara stanice ubojice (NK) u limfokinom aktivirane stanice ubojice (LAK).

I embrijozaštitna imunomodulacija ima tri puta djelovanja (slika 5):

- protutijela su asimetrična i stoga se s antigenom ne vežu „idealno“. Pa ipak blokiraju antigene i sprječena je aktivacija kaskade komplementa prema citotoksičnoj i fagocitnoj reakciji,
- dominira zaštitni (embrioprotektivni) odgovor Th2 i dovodi do aktivacije zaštitnih citokina, a supresije štetnog Th1 odgovora,
- ne otpuštaju se TNF- α niti IL-2. Stoga nema aktivnosti NK-stanica i ne dolazi do konverzije u embriotoksične LAK-stanice.¹²

Kako prirodni progesteron, tako i DDG povoljno djeluje i na identičan način podiže PIBF u T-limfocitima i stanicama endometrija (slika 6). Rastom koncentracije DDG-a pozitivno korelira i porast postotka PIBF-pozitivnih stanica, što vodi povoljnom ishodu trudnoće.¹³

SLIKA 6. Utjecaj koncentracije didrogesterona na postotak PIBF-pozitivnih stanica

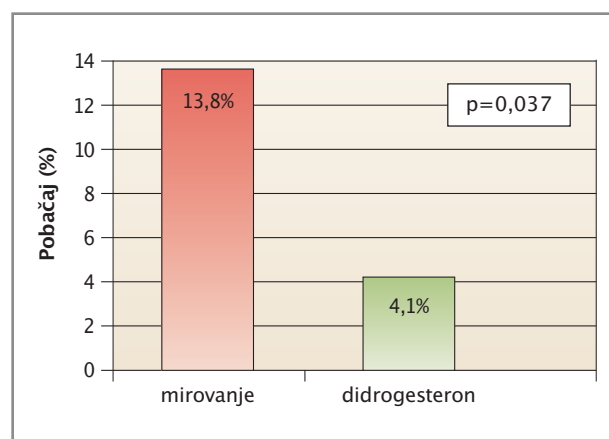


PODRŠKA ŽUTOME TIJELU NAKON MPO-a

Dva utjecajna istraživanja i Cochrane meta-analiza općeprihvaćenih načina podrške žutom tijelu upućuju na slične zaključke.

Chakravarty i suradnici objavili su prospektivno randomizirano komparativno istraživanje 2005. godine.⁴ Uspoređivane su ispitanice u dobi od 25–42 godine, rađena je svježa izvantjelesna oplodnja („*in vitro fertilisation*“ – IVF) ili intracitoplazmatska injekcija spermija („*intracytoplasmic sperm injection*“ – ISCI), sve su bile stimulirane protokolom GnRH-a „*long*“ + rekombinanti folikulostimulirajući hormon (rFSH), prosječno su vraćana 3 embrija, a podrška žutom tijelu davana je od dana vraćanja embrija. Ispitanice su randomizirano svrstane u skupine: 1. koje su dobivale mikronizirani progesteron 3×200 mg/dan vaginalno i 2. peroralno DDG 2×10 mg/dan. Ako je došlo do trudnoće, nastavljena je podrška žutom tijelu do 12-og tjedna. Uspoređivane su

SLIKA 7. Postotci spontanijeh pobačaja u liječenih mirovanjem i u liječenih didrogesteronom



TABLICA 2. Karakteristike pojedinih ispitivanih skupina, postotci trudnoća i pobačaja nakon MPO-a s različitim lijekovima za podršku žutom tijelu¹⁴

Demografska značajka	Protokol s peroralnim didrogesteronom, skupina A (n = 422)	Protokol s vaginalnim progesteronskim gelom, skupina B (n = 482)	Protokol s vaginalnim kapsulama, skupina C (n = 459)
srednja dob (godine)	32 ± 4.53	32 ± 4.65	33 ± 4.59
srednji indeks tjelesne mase (BMI)	23.71 ± 3.59	23.88 ± 3.45	23.85 ± 3.49
FSH	6.36 ± 1.76	5.98 ± 1.79	6.40 ± 2.01
LH	5.48 ± 2.64	5.24 ± 1.94	5.44 ± 2.40
E2	47.73 ± 27.70	48.14 ± 29.38	46.07 ± 30.55
broj antralnih folikula	14.50 ± 12.85	13.88 ± 7.61	12.20 ± 7.22
debljina endometrija	9.41 ± 1.90	8.79 ± 3.28	8.96 ± 2.23
postotak trudnoća	28.67 (121/422)*	28.63 (138/482)*	22.65 (104/459)*
postotak pobačaja	11.57 (14/121)*	13.04 (18/138)*	18.26 (19/104)*

Opaska: prikazani su podatci kao srednja vrijednost ± SD ili postotak (broj).

*nesignifikantno

Prilagođeno prema: Ganesh. Oral dydrogesterone as luteal support. Fertil Steril 2011.

kliničke trudnoće s obzirom na dob, trajanje, uzroke neplodnosti (tubarni čimbenik, muški čimbenik, endometrioza i nejasni) i debljinu endometrija na dan transfera. Sigurnost i prihvatljivost lijeka praćeni su vrijednostima jetrenih enzima i, uz upitnik, praćeni su lokalni simptomi (npr. iscjedak i iritacija rodnice). Ukupno je bilo 450 ispitanica, od toga ih je 351 vaginalno primjenjivala mikronizirani progesteron, a 79 peroralno DDG. Statistički značajne razlike u broju trudnoća, ranih spontanih pobačaja i/ili živorođene djece nisu opažene, kao niti razlike uspjeha između ispitivanih skupina prema dobi, trajanju neplodnosti, uzrocima neplodnosti i debljini endometrija. Također, nisu opažene znatne razlike u skupinama glede abnormalnih nalaza jetrenih testova. U DDG-skupini znatno je više ispitanica ($p < 0,05$) ocijenilo podnošenje lijeka zadovoljavajućim.

Ganesh i suradnici objavili su 2011. godine istraživanje koje je obuhvatilo 1373 žene dobi 23 do 42 godine, eutireoidne, urednoga prolaktina, s vrijednostima FSH-a < 12 i.j./L i bez adenomioze.¹⁴ Rađen je svježi standardni IVF s analogima GnRH-a i rFSH. Ispitanice su svrstane u 3 skupine prema načinu podrške žutome tijelu: skupina A DDG 2×10 mg na dan, skupina B mikronizirani progesteron u obliku vaginalnoga gela 90 mg/dan i skupina C mikronizirani progesteron vaginalno u kapsulama 3×200 mg (tablica 2). Praćene su kliničke trudnoće (ultrazvučni prikaz živoga ploda sedam tjedana nakon embriotransfere) i pobačaji. Učinkovitost DDG-a bila je podjednaka progesteronu u objema skupinama, kako prema trudnoćama, tako i prema pobačajima. Prema objavljenim rezultatima, DDG je podjednako učinkovit kao i mikronizirani progesteron bilo u obliku gela ili kapsula, bez obzira na uzrok neplodnosti i bez obzira na druge čimbenike neplodnosti (autori su pratili dob, povišeni FSH, priraslice u zdjelici, poremećenu veličinu ili oblik maternice, nizak broj antralnih folikula, indeks tjelesne mase i trajanje neplodnosti). Rezultati ove studije pokazuju da je DDG obećavajući lijek za podršku žutome tijelu nakon MPO-a.

Cochrane meta-analiza objavljena 2011. godine obuhvatila je 69 istraživanja s ukupno 16.327 ispitanica¹⁵:

- pet istraživanja ($N = 746$) uspoređivalo je hCG s placebom ili bez podrške. U skupini s hCG-om zabilježeno je znatno više trudnoća, ali i oHSS-a;
- osam istraživanja ($N = 875$) progesteron, placebo i bez podrške. U skupini korisnica progesterona bilo je znatno više živorođenih;
- petnaest istraživanja ($N = 2.117$) progesteron i hCG, nije nađena znatna razlika, osim više oHSS-a u skupini s hCG-om;
- devet studija ($N = 1571$) progesteron i progesteron s estrogenom, znatno bolji rezultati u skupini progesteron + estrogen u naljepcima;
- šest istraživanja ($N = 1646$) progesteron i progesteron + agonist GnRH-a, znatno više živorođenih u skupini progesteron + ag-GnRH, bez razlike u postocima pobačaja.

Trideset i dva istraživanja ($N = 9839$) progesteron intramuskularno i peroralno, intramuskularno i vagi-

nalno, nisko-dozažno vaginalno i visoko-dozažno vaginalno, mikronizirani i DDG peroralno, znatno više kliničkih trudnoća s DDG-om.

Zaključno, analiza upućuje na znatan pozitivan učinak progesterona za podršku žutome tijelu, uz prednost DDG-a nad mikroniziranim progesteronom. Izgleda da se uspjeh ne povisuje dodatkom nekih lijekova (hCG-a ili estrogena). Također, uporaba se hCG-a ne preporučuje, jer je hCG povezan s višim rizikom oHSS-a. Prikazani rezultati upućuju na dobrobit dodavanja agonista GnRH-a progesteronu prema broju živorođene djece, trudnoća u tijeku i kliničkih trudnoća. Za sada, progesteron izgleda najbolji izbor za podršku žutome tijelu nakon MPO-a, s time da DDG postiže bolje ishode trudnoća.

UČINAK DIDROGESTERONA NA SPONTANI I HABITUALNI POBAČAJ

Ako se analiziraju uzroci habitualnoga pobačaja, otprilike pola ih je objašnjivo i dokazivo (npr. endokrini poremećaji, anatomske ili genske poremećaje, infekcije majke ili embrija i autoimune bolesti majke). Međutim, u druge polovine, razlog habitualnoga pobačaja ostaje nepoznat. Rastući je trend dokaza kako je znatan dio tih nepoznatih razloga možda rezultat alogenog imunskog odgovora majke na antigene oca, koji su prisutni u embriju. U nekih trudnica takav odgovor pokreće imunsku reakciju, što može biti uzrok spontanoga pobačaja. Kod habitualnoga pobačaja reakcija se ponavlja u svakoj idućoj trudnoći. U zdravoj trudnoći razmjena imunskih podražaja između majke i embrija ne ide u embriotoksičnom, nego u imunološki zaštitnom smjeru (slika 5).

Omar i suradnici, objavili su jedinstveno (ipak, moralno upitno) istraživanje učinka DDG-a na prijeteci pobačaj.¹⁶ Sve trudnice su ($N = 154$) bile do 13-oga tjedna trudnoće, sa simptomima prijeteciga pobačaja i hospitalizirane, pozitivne srčane akcije embrija, potom praćene do 20-og tjedna trudnoće. Bile su svrstane u 2 skupine: 1. liječene DDG-om, mirovanjem i folnom kiselinom, 2. liječene mirovanjem i folnom kiselinom. Opaženo je statistički značajno više pobačaja u skupini liječenih mirovanjem (slika 7).

Kalinka i suradnici, dokazali su korelaciju koncentracija PIBF-a i DDG-terapije kod prijeteciga spontanog pobačaja (tablica 3). Znatno je niža koncentracija PIBF-a u trudnica s prijetecim pobačajem prije liječenja. Isto tako, znatna je razlika koncentracija PIBF-a na početku terapije DDG-om, prema koncentracijama 10. dana liječenja. Kontrolna skupina nije dobivala terapiju, ali je kod njih opažen porast koncentracije PIBF-a, koji nije statistički značajan. Između skupine koja je dobivala DDG i kontrolne skupine 10.-i dan liječenja, nije opažena značajna razlika, što dokazuje učinak DDG-a na porast zaštitnih PIBF-ova, porast koji dolazi praktično do normalnih vrijednosti.¹⁷

El-Zibdeh je randomiziranim kliničkim ispitivanjem dokazao pozitivan učinak DDG-a na habitualni pobačaj.¹⁸ Obuhvaćeno je 180 trudnica s neobjašnjenim

TABLICA 3. Koncentracije PIBF-a u kontrolnoj skupini i skupini s prijetjećim pobačajem 1. i 10. dana uz didrogesteron

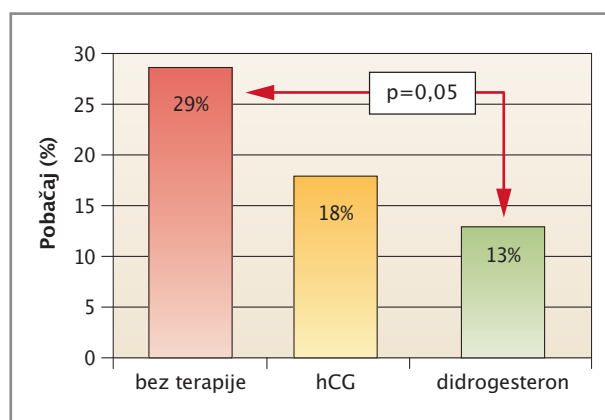
	PIBF 1. dan (pg/mL)	PIBF 10. dan (pg/mL)	Signifikantnost
prijeteci pobačaj (n=27)	453,3 ± 496,3	1291,6 ± 1132,9	p=0,001
kontrola (n=6)	1057,9 ± 930,8	1831,6 ± 1979,2	p=0,26
signifikantnost	p=0,008	Ns	

razlogom habitualnog pobačaja (≥ 2), mlađih od 35 godina, koje su svrstane u 3 skupine: 1. liječene s 2×10 mg DDG-a, 2. 5000 i.j. hCG-a im svaka 4 dana i 3. skupina bez terapije (slika 8). Spontani pobačaj bio je znatno češći ($p < 0,05$; χ^2) u kontrolnoj skupini – bez terapije (29%; 14/48 ispitanica) nego u DDG-skupini (13,4%; 11/82 ispitanica). Zanimljivo, nije bilo znatne razlike između hCG-skupine (18%; 9/50 ispitanica) i kontrolne skupine. Isto tako, premda zamjetna, razlika između ispitivanih skupina nije statistički značajna.

ZAKLJUČAK

Dokazana je opravdanost primjene lijekova za podršku žutome tijelu u bolesnica s insuficijencijom žutoga tijela, kao i nakon postupka medicinski pomognute oplodnje (MPO).

Brojna istraživanja potvrđuju didrogesteron kao visoko učinkovit: za sprječavanje pobačaja zbog manjka progesterona, za smirivanje simptoma prijetjećeg pobačaja, kod habitualnoga pobačaja. Dokazano je da didrogesteron (DDG) podiže i održava koncentracije PIBF-a u T-limfocitima i stanicama endometrija, što potiče povoljan imunološki slijed događaja za implantaciju. Imunomodulatoran i embrioprotektivan učinak didrogesterona jednak je učinku čistog progesterona.

SLIKA 8. Ishod trudnoće – pobačaji u trima skupinama žena s neobjašnjenim razlogom habitualnog pobačaja

Posljednjih godina objavljeno je nekoliko istraživanja dobiti i visoke uspješnosti DDG-a za podršku žutome tijelu nakon MPO-a.

Temeljem objavljenih istraživanja, čini se da je DDG u najmanju ruku jednako učinkovit kao i mikronizirani progesteron. Znatne prednosti DDG-a jesu peroralna primjena i izostanak nuspojava, što ga za bolesnice čini vrlo prihvatljivim. DDG je obećavajući lijek za podršku žutome tijelu nakon MPO-a i trebalo bi ga razmotriti za rutinsku primjenu.

Didrogesterone – effects on endometrial receptivity and pregnancy

SUMMARY In addition to natural progesterone, there are many progesterone derivatives – progestins – available in everyday practice. For progesterone and progestins, different routes of administration may be used. Didrogesterone, a separate derivative, is a stereoisomer with numerous advantages over other progestins. Didrogesterone is better tolerated, easier to take (orally) and has no adverse side effects. Via their immunomodulatory effects, both didrogesterone and progesterone create a favourable environment for embryo implantation and pregnancy progress and promote synthesis of the progesterone-induced blocking factors (PIBF). In the presence of PIBFs, mother's cell cytokine response to paternal antigens in the embryo becomes embryoprotective; thus, the embryo is not attacked by the mother's immune system. The benefit of didrogesterone has been confirmed in the treatment of spontaneous and recurrent abortions due to its positive influence on the increase of PIBFs. Luteal phase insufficiency usually occurs after assisted reproduction due to various reasons and requires appropriate support to achieve high pregnancy rates. Several studies indicated the necessity of luteal phase support. The effectiveness of vaginal progesterone is evidence-based, as well as the clear advantage of orally administered didrogesterone over other modalities of support. Due to these studies, didrogesterone should be considered as a routine luteal phase support after assisted reproduction.

KEY WORDS abortion, spontaneous; didrogesterone; luteal phase; progestins; reproductive techniques, assisted

LITERATURA

1. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1–2):171–80.
2. Schindler AE. Progestational effects of didrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 2009;65 Suppl 1:53–11.
3. Šimunić V, Tomić V, Tomić J, Nižić D. Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support. *Fertil Steril*. 2007;87(1):83–7.
4. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral didrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(5):416–20.
5. Gidley-Baird AA, O'Neill C, Sinosich MJ, Porter RN, Pike IL, Saunders DM. Failure of implantation in human in vitro fertilization and embryo transfer patients: the effects of altered progesterone/estrogen ratios

- in humans and mice. *Fertil Steril.* 1986;45(1):69–74.
6. **Daya S.** Luteal support: progestogens for pregnancy protection. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1:S29–34.
 7. **Forman R, Fries N, Testart J, Belaisch-Allart J, Hazout A, Frydman R.** Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertil Steril.* 1988;49(1):118–22.
 8. **Tavaniotou A, Smits J, Bourgain C, Devroey P.** Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update.* 2000;6(2):139–48.
 9. **Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Par G, Polgar B, Palkovics T, Szereday L.** Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int Immunopharmacol.* 2001;1(6):1037–48.
 10. **Raghupathy R, Al-Mutawa E, Al-Azemi M, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J.** Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *J Reprod Immunol.* 2009;80(1–2):91–9.
 11. **Kelemen K, Bognar I, Paal M, Szekeres-Bartho J.** A progesterone-induced protein increases the synthesis of asymmetric antibodies. *Cell Immunol.* 1996;167(1):129–34.
 12. **Krishnan L, Guilbert LJ, Wegmann TG, Belosevic M, Mosmann TR.** T helper 1 response against *Leishmania* major in pregnant C57BL/6 mice increases implantation failure and fetal resorptions. *J Immunol.* 1996;156(2):653–62.
 13. **Blois SM, Joachim R, Kandil J, et al.** Depletion of CD8+ cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J Immunol.* 2004;172(10):5893–9.
 14. **Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B.** Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril.* 2011;95(6):1961–5.
 15. **Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M.** Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD009154.
 16. **Omar MH, Mashita MK, Lim PS, Jamil MA.** Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(5):421–5.
 17. **Kalinka J, Szekeres-Bartho J.** The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2005;53(4):166–71.
 18. **El-Zibdeh MY.** Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(5):431–4.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Doc. dr. sc. Tomislav Čanić, dr. med.,
Zavod za humanu reprodukciju, Klinika za ženske bolesti i porode Kliničkoga bolničkog centra Zagreb
Petrova 13, 10000 Zagreb.
E-mail: tomca99@yahoo.co.uk; Telefon: +385 1 4604 646