



Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie**

Recommendations of the Polish Gynecological Society Expert Committee regarding application of progesterone in obstetrics and gynecology

Stanowisko zostało opracowane dnia 1 grudnia 2011 roku przez Zespół Ekspertów w składzie:

Bomba-Opoń Dorota
Czajkowski Krzysztof
Karowicz-Bilińska Agata
Nowak-Markwitz Ewa
Oszukowski Przemysław
Paszkowski Tomasz
Pawelczyk Leszek
Poręba Ryszard
Spaczyński Marek
Wielgość Mirosław

W przedstawionych rekomendacjach ocenę oparto na danych z piśmiennictwa udokumentowanych w sposób niebudzący wątpliwości.

Zastosowanie progesteronu w ciąży

Rola i działanie progesteronu w ciąży

Progesteron jest podstawowym hormonem niezbędnym do zaistnienia i podtrzymania ciąży. Produkowany przez ciało żółte odpowiada za przygotowanie *endometrium* do implantacji, zmniejszenie wrażliwości komórek mięśnia macicy na działanie oksytocyny, jak również modyfikację odpowiedzi immunologicznej matki zapobiegającej odrzuceniu allogenicznego płodu.

Powoduje on bezpośrednie hamowanie „pro-poronnej” odpowiedzi komórkowej typu Th1 poprzez indukcję syntezy PIBF (*progesterone-induced blocking factor*) we krwi krążącej i w trofoblaście, supresję cytokin prozapalnych a także na drodze blokowania aktywności i proliferacji cytotoksycznych komórek T i komórek NK. Poza działaniem bezpośrednim, progesteron odpowiedzialny jest również za pośrednie hamowanie odpowiedzi komórkowej typu Th1. W drugiej połowie ciąży progesteron odpowiada za relaksację powiększającej się macicy i hamowanie jej skurczów między innymi przez obniżenie wrażliwości na działanie oksytocyny oraz produkcji prostaglandyn.

Zastosowanie progesteronu w profilaktyce poronień

Do poronień samoistnych dochodzi zarówno w wyniku nieprawidłowości rozwoju jaja płodowego, zaburzeń chromosomalnych lub rozwoju zarodka, jak również przyczyn matczynych związanych najczęściej z zaburzeniami procesu implantacji oraz infekcyjnych. Do nieprawidłowego zagnieżdżenia przyczynia się między innymi nieodpowiednie przygotowanie *endometrium* spowodowane niedomogą lutealną, zaburzenia immunologiczne, hormonalne i metaboliczne oraz dotyczące układu krzepnięcia (trombofilie). Wydaje się, iż przyczyny matczyne mają szczególne znaczenie w występowaniu poronień nawracających, gdzie rzadziej stwierdza się nieprawidłowości chromosomalne u płodów. Niewydolność ciała żółtego i niedomoga lutealna może dotyczyć od 23 do 50% kobiet z poronieniami nawracającymi. Jak pokazała metaanaliza randomizowanych badań klinicznych podawanie progesteronu u kobiet z poronieniami nawracającymi w wywiadzie zmniejsza ryzyko następnego poronienia. Brak jest obecnie badań potwierdzających skuteczność progesteronu w profilaktyce poronienia u ciężarnych z jednym lub dwoma poronieniami w wywiadzie.

Zastosowanie progesteronu w krwawieniach w ciąży

Krwawienia we wczesnej ciąży, stanowią zwiększone ryzyko nie tylko poronienia, ale również powikłań drugiej połowy ciąży takich jak: poród przedwczesny, zahamowanie wzrastania wewnątrzmacicznego płodu, stan przedzruciawkowy czy przedwczesne oddzielenie łożyska. Uważa się, iż wspólną przyczyną tych patologii są nieprawidłowości procesu placentacji. Niedobór progesteronu wydaje się być jednym z kluczowych elementów tych zaburzeń. Badania kliniczne pokazały, iż stosowanie progesteronu dopochwowo u ciężarnych z niedomogą lutealną oraz objawami poronienia zagrażającego zmniejsza dolegliwości i ryzyko poronienia. Jednakże ze względu na małą liczbę kobiet objętych badaniami, konieczne jest potwierdzenie skuteczności takiego postępowania w liczniejszych grupach ciężarnych. Randomizowane badania wskazują również, iż stosowanie progesteronu w pierwszej połowie ciąży u ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie zmniejsza ryzyko kolejnego porodu przedwczesnego. W cytowanych badaniach progesteron w poronieniach zagrażających oraz profilaktyce porodu przedwczesnego stosowany był dopochwowo w dawce 100mg/dobę.

Zastosowanie progesteronu w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym

Progesteron niezbędny do prawidłowego przygotowania endometrium do zagnieżdżenia zarodka, wydzielany jest przez ciało żółte w wyniku stymulacji gonadotropiną kosmówkową. Analogi i antagoniści gonadoliberyny stosowane w stymulacji owulacji w ramach procedur zapłodnienia pozaustrojowego, hamują wydzielanie luteotropiny i powodują wtórnie niedomogę lutealną. Suplementacja fazy lutealnej w stosunku do braku leczenia lub *placebo* pozwala na uzyskanie wyższego odsetka ciąż klinicznych i żywych urodzeń. W ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym w leczeniu niedomogi lutealnej stosowana jest gonadotropina kosmówkowa lub progesteron. Przy porównywalnej skuteczności progesteron wykazuje większe bezpieczeństwo ze względu na mniejsze ryzyko zespołu hiperstymulacji. Wykorzystywane są różne drogi podawania progesteronu: domięśniowa, dopochwowa, doustna i rektalna.

Obecnie w większości ośrodków europejskich stosowana jest aplikacja dopochwowa. Metaanalizy pokazały porównywalny odsetek ciąż, żywych urodzeń i poronień bez względu na stosowaną formę podawania progesteronu. Jedynie przy terapii kombinowanej podawania doustnego i dopochwowego progesteronu uzyskano wyższy odsetek ciąż klinicznych i obserwowano niższy odsetek poronień. Również ostatnie badania pokazują, iż w cyklach z użyciem agonistów GnRH i progesteronu był istotnie wyższy odsetek ciąż i żywych urodzeń w porównaniu ze stosowaniem samego progesteronu. Progesteron podawany dopochwowo w porównaniu z *placebo* zwiększał także odsetek żywych urodzeń w cyklach niestymulowanych po podaniu zamrożonych zarodków. Analizy oceniające niskie i wysokie dawki progesteronu podawanego dopochwowo wykazały ich porównywalną skuteczność. Również długość stosowania progesteronu nie wpływała znacząco na uzyskiwane wyniki.

Obecnie obowiązujące rekomendacje zespołu ekspertów PTG z 2011 r., dotyczące między innymi postępowania w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym, zalecają suplementację

progesteronem, którą należy rozpocząć dzień po pobraniu komórek jajowych i kontynuować do dnia testu ciążowego, wykonywanego 14 dni po punkcji. Jeżeli test jest dodatni, to suplementację należy prowadzić także w ciąży, dopochwowo w postaci mikronizowanej 200mg/dobę lub doustnie preparatami pochodnych progesteronu (dydrogesteron 20–30mg/dobę). W związku z najnowszymi doniesieniami należy rozważyć zastosowanie terapii kombinowanej w postaci progesteronu dopochwowego w dawce 100–200mg/dobę i doustnego (progesteron naturalny 300mg/dobę lub syntetyczny dydrogesteron 30mg/dobę).

Zastosowanie progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego

Pomimo postępu medycyny poród przedwczesny pozostaje nadal najważniejszym problemem współczesnej perinatologii. Od wielu lat odsetek porodów przedwczesnych nie zmniejsza się i pozostaje na poziomie 7–10%. Do najistotniejszych czynników ryzyka porodu przedwczesnego zalicza się: poród przedwczesny w wywiadzie, skróconą szyjkę macicy oraz ciążę wielopłodową.

Randomizowane badania przeprowadzone w ostanich latach u ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie i/lub skróconą szyjką macicy wskazują na skuteczność profilaktycznego stosowania preparatów gestagenowych. Podawany u ciężarnych z obciążonym wywiadem położniczym kapronian 17-alfa-hydroksyprogesteronu w dawce 250mg/tydzień, wykazywał porównywalną ze szwem szyjkowym skuteczność w zmniejszaniu ryzyka porodu przed 35 tygodniem. Nie stwierdzano natomiast tak pozytywnego efektu kapronianu 17-alfa hydroksyprogesteronu u kobiet z szyjką skróconą poniżej 15mm. U ciężarnych ze stwierdzoną w badaniu ultrasonograficznym skróconą szyjką macicy do zmniejszenia odsetka porodów przed 34 tygodniem przyczyniał się progesteron podawany dopochwowo w dawkach od 90-200mg/dobę. Opublikowane w 2011 roku wieloośrodkowe randomizowane badania pokazały, iż progesteron podawany dopochwowo u ciężarnych z szyjką o długości 10–20mm, nie tylko wydłuża czas trwania ciąży, ale również poprawia wyniki neonatologiczne. Pojawiły się również doniesienia, że stosowanie preparatów gestagenowych w przypadkach rozpoczynającej się czynności skurczowej i po leczeniu tokolitycznym spowalnia skracanie szyjki macicy i wydłuża czas trwania ciąży. Ze względu na nieliczne grupy kobiet objęte takim postępowaniem wyniki wymagają potwierdzenia w dużych randomizowanych badaniach.

W przeprowadzonych w ostanich latach badaniach nie stwierdzono natomiast pozytywnego wpływu stosowania preparatów gestagenowych, zarówno kapronianu 17-alfa hydroksyprogesteronu jak i progesteronu dopochwowego, w profilaktyce porodu przedwczesnego w ciążach wielopłodowych. Na podstawie dostępnych badań obecnie można rekomendować stosowanie tych preparatów w profilaktyce porodu przedwczesnego w ciążach pojedynczych:

- u ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie i szyjką macicy w badaniu ultrasonograficznym długości powyżej 25mm, kapronian 17-alfa hydroksyprogesteronu. domięśniowo w dawce 250mg/tydzień,
- u ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie i/lub skróconą szyjką macicy poniżej 25mm dopochwowo progesteron w dawce od 90–200mg/dobę.

Rekomendacje PTG dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie.

Zastosowanie progesteronu w ginekologii

Progesteron jest naturalnym hormonem wydzielanym przez ciałko żółte w II fazie cyklu miesięczkowego. W cyklach bezowulacyjnych nie dochodzi do wytworzenia ciała żółtego i produkcji hormonu. Progesteron jest niezbędny do wytworzenia zmian wydzielniczych w *endometrium*, co warunkuje jego prawidłowe złuszczenie. Względny hiperestrogenizm niezrównoważony działaniem progesteronu może być przyczyną nieprawidłowych rozrostów i raka *endometrium*. Leczenie lub suplementację progesteronem u kobiet niebędących w ciąży stosuje się zwykle długi czas. W przypadku leczenia rozrostów *endometrium* lub stosowania HTZ podaje się lek przez kilka miesięcy lub lat. Kobiety poddane takiej terapii są starsze od kobiet ciężarnych i dlatego objawy niepożądane stosowania leku mogą być bardziej wyrażone. W badaniach wykazano, że minimalna dawka progesteronu mikronizowanego podawanego doustnie powodująca przemianę wydzielniczą w *endometrium* powinna wynosić 300mg/dobę. Taka sama dawka jest niezbędna dla wywołania krwawienia u kobiet z wtórnym brakiem miesiączki. W przypadku terapii dopochwowej dawka ta może być niższa – 90mg/dobę.

Suplementacja II fazy cyklu miesięczkowego

U kobiet hiperestrogennych zaleca się stosowanie progesteronu w formie dopochwowej (25–50mg, dwa razy dziennie) lub doustnej (50mg, trzy, cztery razy dziennie) przez 10–12 dni. Przewlekły hiperestrogenizm względny może doprowadzić do wystąpienia nieprawidłowych krwawień lub do rozrostów *endometrium*.

Rozrosty *endometrium*

Progesteron i szczególnie jego pochodne octan medroksyprogesteronu znajdują od dawna zastosowanie w leczeniu rozrostów *endometrium*, szczególnie u kobiet przed menopauzą. Leczenie progesteronem powoduje regresję zmian hiperplastycznych u ponad 90% chorych. Należy jednak pamiętać, że u wielu pacjentek w różnym czasie po zaprzestaniu leczenia może dojść do ponownego rozwoju choroby. U kobiet po menopauzie tylko znaczące zmniejszenie BMI może uchronić przed nawrotem choroby. Zwykle podaje się progesteron w dawce 200–300mg doustnie lub dopochwowo, a jego octan 10 do 20mg doustnie lub raz na 12 tygodni 150mg w formie domięśniowej depot. W piśmiennictwie brak jest danych, stanowiących dowody o wysokim stopniu rekomendacji, które precyzują czas trwania takiej kuracji. Zwykle jest to od 6 do 12 miesięcy. Brak znaczącego obniżenia masy ciała w tym okresie znacząco wpływa na ryzyko niepowodzenia takiej kuracji. Efekt terapeutyczny po zakończeniu leczenia należy kontrolować przez wykonywanie okresowej biopsji *endometrium*. U kobiet miesięczkujących po zakończeniu kuracji ciągłej powinno się dążyć do prawidłowego przebiegu II fazy cyklu, co można osiągnąć poprzez suplementację progesteronem w dawce doustnej 200mg lub dopochwowej 100mg/dobę.

Rozrosty *endometrium* z atypią u młodych kobiet, chcących zachować płodność także mogą być poddane terapii za pomocą progesteronu. Podaje się dawki takie jak w rozrostach bez atypii.

Jednak ryzyko nawrotu choroby jest znacznie wyższe i chora powinna być regularnie monitorowana. W przypadku wystąpienia nieprawidłowego krwawienia należy wykonać biopsję *endometrium*.

Stosując duże dawki progesteronu należy pamiętać o jego działaniach ubocznych, które w tych przypadkach mogą być nasilone i mieć znaczenie kliniczne, co czasem prowadzi do przerwania leczenia lub zmiany stosowanego preparatu.

Hormonalna terapia zastępcza

Stosując estrogeny u kobiet niebędących po histerektomii zaleca się podawanie gestagenów w celu zapobiegania powstawaniu rozrostów *endometrium*. Na rynku nie ma preparatu, który zawierałby w jednej tabletki lub w systemie transdermalnym estrogen i progesteron. W piśmiennictwie są doniesienia potwierdzające skuteczność progesteronu stosowanego dopochwowo wraz z systemem transdermalnym zawierającym estrogeny. Tolerancja leku jest dobra a ochrona *endometrium* zachowana. Długotrwałe podawanie leku *per vaginam* nie ma wpływu na gospodarkę węglowodanową, lipidową i parametry krzepnięcia. Jak pokazują wyniki badań zastosowanie w HTZ progesteronu lub jego pochodnych związane jest z najmniejszym ryzykiem rozwoju raka piersi.

Stosując progesteron doustnie w hormonalnej terapii zastępczej należy zachować szczególną ostrożność u chorych po przebytych epizodach choroby zatorowo-zakrzepowej oraz cierpiących na depresję. Progesteron może nasilać objawy tych chorób. Częstym objawem niepożądanym zgłaszanym przez chore przyjmujące progesteron i jego pochodne jest także ból i obrzęki kończyn dolnych, szczególnie u kobiet z żyłakami. Progesteron może także zwiększać masę ciała. W hormonalnej terapii zastępczej stosuje się progesteron w formie doustnej w dawce 50mg, trzy, cztery razy dziennie lub dopochwowo 25–50mg dwa razy dziennie.

Dla zapewnienia ciągłego stężenia leku konieczne jest podawanie kilku dawek w ciągu doby ze względu na krótki czas półtrwania w organizmie (dla 200mg podanych doustnie t_{1/2} wynosi 6–7 godzin, a po podaniu dopochwowym 13 godzin).

Stosując duże dawki progesteronu należy pamiętać o jego działaniach ubocznych, które w tych przypadkach mogą być nasilone i mieć znaczenie kliniczne, co czasem prowadzi do przerwania leczenia lub zmiany stosowanego preparatu.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na wyżej wymieniony temat na dzień przeprowadzenia analizy i podpisania rekomendacji. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Rekomendacje PTG dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie.

Piśmiennictwo

1. Szymańska B, Gardyszewska A, Pabich J, Czajkowski K. Rozrosty endometrium: skuteczność leczenia naturalnym mikronizowanym progesteronem podawanym dopochwowo. *Prz Menopauz*. 2006, 2, 75-79.
2. Berghella V, Figueroa D, Szychowski J, [et al.] and Vaginal Ultrasound Trial Consortium. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 2010, 202, 351.e1-6.
3. Bjuresten K, Landgren B, Hovatta O, Stavreus-Evers A. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. *Fertil Steril*. 2011, 95, 534-547.
4. Bomba-Opon D, Kosinska-Kaczynska K, Kosinski P, [et al.]. Vaginal progesterone after tocolytic therapy in threatened preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011, Oct 4. [Epub ahead of print].
5. Borna A, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: A randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008, 48, 58-63.
6. Chollet J, Carter G, Meyn L, [et al.]. Efficacy and safety of vaginal estriol and progesterone in postmenopausal women with atrophic vaginitis. *Menopause*. 2009, 16, 978-983.
7. Cicinelli E. Intravaginal oestrogen and progestin administration: advantages and disadvantages. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008, 22, 391-405.
8. da Fonseca E, Bittar R, Carvalho M, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003, 188, 419-424.
9. da Fonseca E, Celik E, Parra M, [et al.]. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*. 2007, 357, 462-469.
10. de Ziegler F, Ferriani R, Moraes LA, Buletti C. Vaginal progesterone in menopause: Crinonea 4% in cyclical and constant regimens. *Human Reprod*. 2000, 15, (supl 1), 149-158.
11. DeFranco E, O'Brien J, Adair C, [et al.]. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007, 30, 697-705.
12. Dodd J, Flenady V, Cincotta R, Crowther C. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, CD004947.
13. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, [et al.]. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol*. 2007, 196, 453.e1-453.e4.
14. Haas D, Ramsey P. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008, CD003511.
15. Hassan S, Romero R, Vidyadhari D, [et al.]. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011, 38, 8-31.
16. Keeler S, Kiefer D, Rochon M, [et al.]. A randomized trial of cerclage vs. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate for treatment of short cervix. *J Perinat Med*. 2009, 37, 473-479.
17. Meis P, Klebanoff M, Thom E, [et al.]. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003, 348, 2379-2385.
18. Paszkowski T. Hormonalna terapia zastępcza oparta na podawaniu 17-beta estradiolu przezskórnym i mikronizowanego progesteronu – ocena skuteczności i tolerancji. *Prz Menopauz*. 2003, 3, 61-66.
19. Paszkowski T. Krawwienia z macicy podczas złożonej ciągłej hormonalnej terapii zastępczej – próba oceny klinicznej problemu i propozycja algorytmu postępowania. *Prz Menopauz*. 2002, 3, 26-32.
20. Patki A, Pawar V. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*. 2007, 23, Suppl 1, 68-72.
21. Reed S, Newton K, Garcia R, [et al.]. Complex hyperplasia with or without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2010, 116, 365-373.
22. Rode L, Klein K, Nicolaides K, [et al.] and PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011, 38, 272-280.
23. Rouse D, Caritis S, Peaceman A, [et al.]. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med*. 2007, 357, 454-461.
24. Su L, Samuel M, Chong Y. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD006770.
25. Tomic V, Tomic J, Klaić D. Oral micronized progesterone combined with vaginal progesterone gel for luteal support. *Gynecol Endocrinol*. 2011, 27, 1010-1013.
26. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, [et al.]. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, CD009154.
27. Wahabi H, Abed Althagafi N, Elawad M, Al Zeidan R. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, CD005943.
28. Weiss J, Malone F, Vidaver J, [et al.]. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 190, 745-750.

Polish Gynaecology

Ginekologia
Polska

Warunki prenumeraty

Uprzejmie informujemy, iż członkowie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego będą otrzymywali Ginekologię Polską po wcześniejszym opłaceniu składki członkowskiej w odpowiednim Oddziale PTG.

Wysyłka Ginekologii Polskiej do członków PTG jest dokonywana na podstawie list dostarczonych z poszczególnych oddziałów PTG do Redakcji „Ginekologii Polskiej”.

Uprzejmie prosimy wszystkich zainteresowanych o zaktualizowanie danych adresowych w swoich Oddziałach PTG.

Koszt rocznej prenumeraty (krajowa i zagraniczna) dla osób nie będących członkami PTG i instytucji na 2011 rok wynosi 180,00 PLN. +VAT.

Zamówienie wraz z kserokopią dowodu wpłaty prosimy przysyłać na adres:

Redakcja „Ginekologii Polskiej”

Małgorzata Skowrońska

60-535 Poznań, ul. Polna 33

tel. 061 84-19-265; fax.: 061 84-19-465

e-mail: redakcjagp@gpsk.am.poznan.pl; ginpol@onet.eu

www.ginekopol.com

Wpłaty należy dokonywać na konto:

ING Bank Śląski – nr konta: **14 1050 1953 1000 0023 1354 3718**

Instrukcja dla autorów w języku polskim i angielskim znajduje się na stronie: www.ginekopol.com

Redakcja