



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

Stanowisko zostało opracowane dnia 16 stycznia 2015 roku przez zespół ekspertów w składzie:

- **dr hab. Dorota Bomba-Opoń** – Warszawa
- **prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski** – Warszawa
- **prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska** – Łódź
- **prof. dr hab. Jan Kotarski** – Lublin
- **prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz** – Poznań
- **prof. dr hab. Przemysław Oszukowski** – Łódź
- **prof. dr hab. Tomasz Paszkowski** – Lublin
- **prof. dr hab. Ryszard Poręba** – Tychy
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński** – Poznań
- **prof. dr hab. Mirosław Wielgoś** – Warszawa

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, jak również modyfikację odpowiedzi immunologicznej matki zapobiegającej odrzuceniu allogenicznego płodu. Powoduje on bezpośrednio hamowanie „pro-poronnej” odpowiedzi komórkowej typu Th1 poprzez indukcję syntezy PIBF (progesterone-induced blocking factor) we krwi krążącej i na poziomie trofoblastu, supresję cytokin „antyciążowych”, a także na drodze blokowania aktywności i proliferacji cytotoksycznych komórek T i komórek naturalnych zabójców (*Natural Killers* – 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 poprzez zmniejszanie wrażliwości na działanie oksytocyny oraz obniżenie produkcji prostaglandyn. Badania z ostatnich lat wskazują również na bardzo ważną rolę progesteronu w utrzymywaniu prawidłowej struktury i funkcji szyjki macicy w ciąży [1, 2].

Podawanie antagonistów receptora progesteronowego powoduje przedwczesne dojrzewanie i rozwieranie szyjki macicy. Z drugiej strony aplikacja dopochwowa progesteronu w ciąży wpływa na ekspresję genów w szyjce macicy zapobiegając obniżeniu poziomu białek łączących, a także hamuje produkcję niektórych cytokin zapalnych.

## Zastosowanie progesteronu w profilaktyce poronień

Do poronień samoistnych dochodzi zarówno w wyniku nieprawidłowości chromosomalnych zarodka, jak również przyczyn matczynych związanych najczęściej z zaburzeniami procesu implantacji. Do nieprawidłowego zagnieżdżenia przyczynia się między innymi nieodpowiednie przygotowanie endometrium spowodowane niedomogą lutealną, jak również zaburzenia immunologiczne, metaboliczne (hyperinsulinemia) 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. Niestety, w chwili obecnej brak jednoznacznych dowodów wskazujących na skuteczność podawania gestagenów w profilaktyce poronień. Metaanaliza przeprowadzonych badań wskazuje jedynie na możliwą korzyść takiego postępowania u kobiet z trzema lub więcej poronieniami w wywiadzie [3].

## Zastosowanie progesteronu w krwawieniach w ciąży

Krwawienia we wczesnej ciąży, jak pokazały badania, stanowią zwiększone ryzyko nie tylko poronienia, ale również powikłań drugiej połowy ciąży, takich jak: poród przedwczesny, zahamowanie wzrastania wewnątrzmacicznego płodu, stan przedrzucawkowy czy przedwczesne oddzielenie łożyska [4].

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 objawy, dolegliwości i ryzyko poronienia. Jednakże ze względu na małą liczbę kobiet objętych badaniami, konieczne jest potwierdzenie skuteczności takiego postępowania w liczniejszych grupach ciężarnych [5]. Randomizowane badania wskazują również, iż stosowanie progesteronu w pierwszej połowie ciąży u ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie zmniejsza ryzyko kolejnego porodu przedwczesnego [6]. Progesteron w poronieniach zagrażających oraz profilaktyce porodu przedwczesnego w pierwszej połowie ciąży stosowany był dopochwowo w dawkach od 100 do 200 mg/dobę.

## Zastosowanie progesteronu w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym

Progesteron jest 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 i 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, doodbytnicza i przezskórna. 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 [7]. Jedynie przy terapii kombinowanej podawania doustnego i dopochwowego progesteronu uzyskano wyższy odsetek ciąż klinicznych i obserwowano niższy odsetek poronień [8]. Również ostatnie badania pokazują, iż w cyklach leczniczych z użyciem agonistów GnRH i progesteronu odsetek ciąż i żywych urodzeń był istotnie wyższy w porównaniu ze stosowaniem samego progesteronu [7].

Natomiast w cyklach niestymulowanych progesteron podawany dopochwowo zwiększał także odsetek żywych urodzeń po podaniu zamrożonych zarodków w porównaniu z placebo [9].

Analizy oceniające niskie i wysokie dawki progesteronu podawanego dopochwowo (poniżej i powyżej 100mg/dobę) wykazały ich porównywalną skuteczność. Również czas stosowania progesteronu nie wpływał znacząco na uzyskiwane wyniki.

Obecnie obowiązujące rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu z 2014 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 [10].

Według niektórych autorów suplementacja może być prowadzona do chwili stwierdzenia czynności serca płodu w badaniu USG tj. ok. 6 tygodnia ciąży. Do suplementacji stosuje się zarówno leki zawierające dydrogesteron jak i progesteron. Zalecane obecnie dawki to: 2 - 3 razy dziennie po 200 mg progesteronu podawanego dopochwowo, 2 - 3 razy dziennie po 10 mg dydrogesteronu podawanego doustnie lub 50 mg dziennie progesteronu podawanego domięśniowo.

Wyniki badań, wykazują, że progesteron stosowany dopochwowo jest równie skuteczny jak progesteron podawany domięśniowo. Nie wykazano, aby przedłużanie czasu stosowania gestagenów zwiększało odsetek ciąż i porodów czy też zmniejszało ryzyko poronienia. Brak jest również dowodów na większą skuteczność suplementacji fazy lutealnej po dodatkowym stosowaniu estradiolu, kwasu acetylosalicylowego, agonistów receptora (D2) dopaminy i (lub) heparyny drobnocząsteczkowej.

## Zastosowanie progesteronu w profilaktyce i leczeniu porodu przedwczesnego

Analizy epidemiologiczne przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, iż wprowadzenie progesteronu do profilaktyki porodu przedwczesnego wpłynęło istotnie na zmniejszenie odsetka spontanicznych porodów przedwczesnych. Metaanalizy randomizowanych badań jednoznacznie wskazują, iż dopochwowe podawanie progesteronu u pacjentek w ciążach pojedynczych ze skróconą poniżej 25 mm szyjką macicy, zmniejsza o 45% ryzyko porodu przed 33 tygodniem i wpływa na poprawę wyników neonatologicznych. Porównywalne korzyści uzyskano zarówno przy dobowym stosowaniu 90 mg progesteronu w postaci żelu dopochwowego, jak i 200 mg progesteronu w tabletkach dopochwowych [11, 12].

Brak jest jednoznacznych dowodów na to, iż w ciążach wielopłodowych gestageny wpływają na redukcję odsetka porodów przedwczesnych [12]. Metaanaliza przeprowadzonych badań wykazała jednak, iż grupie pacjentek w ciąży bliźniaczej z długością szyjki macicy  $\leq 25$ mm zastosowanie dopochwowego progesteronu może zmniejszyć ryzyko porodu przedwczesnego.

**Tabela I.** Zastosowanie progesteronu w położnictwie i ginekologii – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Wskazanie	Dawka leku	Uwagi
Profilaktyka poronienia	Brak dowodów na skuteczność gestagenów.	
Krwawienie w I połowie ciąży	Brak dowodów na skuteczność gestagenów.	Zmniejsza dolegliwości, ryzyko poronienia z niedomogi lutealnej i ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet z obciążonym wywiadem w tym kierunku.
W ciąży po zapłodnieniu pozaustrojowym	400-600 mg/dobę p.v. 50 mg/dobę i.m.	Od dnia pobrania komórek jajowych przez 14 dni.
Profilaktyka i leczenie porodu przedwczesnego	200 mg/dobę p.v.	Profilaktyka: przed 33 tc. szyjka skrócona poniżej 25 mm, ciąża pojedyncza.
	200-400mg/dobę	Leczenie: po skutecznej tokolizie.
Suplementacja II fazy cyklu	50-100 mg/dobę p.v. 150-200 mg/dobę p.o przez 10 - 12 dni	
PMS	Nie rekomendowane	
Rozrost endometrium bez atypii	200 - 300 mg/dobę p.o. lub p.v.	Czas trwania leczenia niesprecyzowany.
Hormonalna terapia zastępcza	200 mg/dobę przez 12 dni w miesiącu 100-200 mg codziennie	Protekcja endometrium przy estrogenoterapii.

snego (RR – 0,57; 95% CI 0,47-0,70) [13]. Stwierdzono ponadto, iż u kobiet w ciążyach bliźniaczych ze skróconą szyjką macicy podawanie dopochwowe progesteronu może zmniejszyć odsetek powikłań u noworodków [11].

Wykazano również na podstawie metaanalizy randomizowanych badań skuteczność dopochwowego podawania progesteronu w rozpoczynającym się porodzie przedwczesnym. U ciężarnych z przedwczesną czynnością skurczową, po skutecznej tokolizie, włączenie leczenia podtrzymującego w dawce od 200 mg do 400 mg progesteronu na dobę zmniejszyło dynamikę skracania szyjki macicy, wydłużyło czas trwania ciąży wpływając w ten sposób na wyższą masę urodzeniową noworodków [14].

## Zastosowanie progesteronu w ginekologii

Progesteron jest stosowany u kobiet nieciążarnych w suplementacji II fazy cyklu miesięczkowego, w okresie klimakterium oraz podczas leczenia rozrostów i raka endometrium. Progesteron jest wydzielany przez ciało żółte w II fazie cyklu miesięczkowego i jest niezbędny do wytworzenia zmian wydzielniczych w endometrium, co warunkuje jego prawidłowe złuszczenie. W cyklach bezowulacyjnych nie dochodzi do wytworzenia ciała żółtego i produkcji tego hormonu. 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 hormonal-

nej terapii zastępczej (HTZ) podaje się lek przez kilka miesięcy. Kobiety poddane takiej terapii są starsze od kobiet ciężarnych i dlatego objawy niepożądane stosowania leku mogą być bardziej wyrażone.

## Suplementacja II fazy cyklu miesięczkowego

U kobiet z cyklami anowulacyjnymi zaleca się stosowanie progesteronu w formie dopochwowej (25-50 mg, dwa razy dziennie) lub doustnej (50 mg, trzy, cztery razy dziennie) przez 10-12 dni. Brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających skuteczność leczenia progesteronem zespołu napięcia przedmiesiączkowego [15].

## Rozrosty endometrium

Progesteron i jego pochodne (octan medroksyprogesteronu) znajdują od dawna zastosowanie w leczeniu rozrostów endometrium bez atypii, szczególnie u kobiet przed menopauzą. Leczenie progesteronem powoduje regresję zmian hiperplastycznych u ponad 90% chorych, zarówno miesięczkujących jak i w okresie klimakterium. Niestety, u wielu chorych w różnym czasie po zaprzestaniu leczenia może dojść do ponownego rozwoju choroby. Progesteron podaje się w dawce 200–300 mg doustnie lub dopochwowo lub octan medroksyprogesteronu 10 do 20 mg doustnie lub raz na 12 tygodni 150 mg w formie domięśniowej depot. W piśmiennictwie brak jest danych stanowiących dowody o wysokim stopniu rekomendacji, które precyzują czas trwania takiej kuracji. Zwykle trwa ona od 6 do 12 miesięcy. Brak znaczącego obniżenia masy ciała w tym

okresie znacząco wpływa na ryzyko niepowodzenia leczenia. Efekt terapeutyczny po zakończeniu terapii należy kontrolować przez wykonywanie okresowej biopsji endometrium. U kobiet miesiączkujących po zakończeniu kuracji ciągłej powinno się dążyć do prawidłowego przebiegu II fazy cyklu, co można osiągnąć poprzez suplementację progesteronem w dawce doustnej 200 mg lub dopochwowej 100 mg/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.

## Hormonalna terapia zastępcza

Stosowanie estrogenowej terapii zastępczej u kobiet niebędących po histerektomii wymaga podawania gestagenów w celu zapobiegania powstawaniu rozrostów endometrium. Podawanie progesteronu jest zalecane u kobiet źle tolerujących inne gestageny. Rekomendowana dawka wynosi 200 mg/dobę przez 12 dni w miesiącu lub w terapii ciągłej 100-200 mg/dobę. Tolerancja leku jest dobra, a ochrona endometrium zachowana. Brak jest jednoznacznej odpowiedzi, czy cykliczne podawanie progesteronu chroni endometrium równie skutecznie jak terapia ciągła [16]. Dla zapewnienia ciągłego stężenia leku konieczne jest podawanie kilku dawek w ciągu doby ze względu na krótki czas półtrwania w organizmie (dla 200 mg podanych doustnie t 1/2 wynosi 6-7 godzin, a po podaniu dopochwowym 13 godzin).

Progesteron w przeciwieństwie do medroksyprogesteronu nie znosi korzystnego wpływu estrogenów na profil lipidowy. Estrogenno-gestagenna hormonalna terapia zastępcza zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi, ale zastosowanie w HTZ naturalnego progesteronu związane jest z najmniejszym ryzykiem rozwoju nowotworu [17].

Stosując progesteron doustnie w hormonalnej terapii zastępczej należy zachować ostrożność u chorych po przebytych epizodach choroby zatorowo-zakrzepowej oraz cierpiących na depresję. Progesteron może nasilać objawy tych chorób. Częstość 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.

**Zespół ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych. Celem działań ekspertów PTG, które doprowadziły do powstania niniejszego opracowania nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególności produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule.**

**Biorąc pod uwagę powyższe należy stwierdzić, że żaden z członków panelu ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.**

**Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.**

## Piśmiennictwo

- Larsen B, Hwang J. Progesterone interactions with the cervix: translational implications for term and preterm birth. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011, 2011, 353297.
- Romero R, Yeo L, Miranda J, [et al.]. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *J Perinat Med.* 2013, 41 (1), 27-44.
- Haas DM1, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 31; 10:CD003511.
- Weiss JL, Malone FD, 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.
- Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M, Al Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD005943
- Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, 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.
- van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD009154
- Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol.* 2007, 23 Suppl 1, 68-72.
- Bjoresten K, Landgren BM, Hovatta O, Stavreus-Evers A. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. *Fertil Steril.* 2011, 95 (2), 534-537.
- Zespół Ekspertów Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności. <http://spin.org.pl/wp-content/uploads/Postępowanie-z-niepłodną-parą1.pdf>
- Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, [et al.]. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012, 206, 124 e1-19.
- Dodd JM, Jones L, Flenady V, [et al.]. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD004947
- Schuit E, Stock S, Rode L, [et al.], a Global Obstetrics Network (GONet) collaboration. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG* 2014; DOI: 10.1111/1471-0528.13032.
- Su LL, Samuel M, Chong YS. Gestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD006770.
- Ford O1, Lethaby A, Roberts H, Mol BW. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;3.
- Gillet JY, Andre G, Faguer B, [et al.]. Induction of amenorrhea during hormone replacement therapy: optimal micronized progesterone dose. A multicenter study. *Maturnitas.* 1994, 19 (2), 103.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008, 107 (1), 103.