Charakterystyka i zastosowanie kliniczne dydrogesteronu – Stanowisko Grupy Ekspertów

Characteristics and clinical use of dydrogesterone – Expert Group Position Statement

Sebastian Kwiatkowski[1], Piotr Sieroszewski[2], Jarosław Kalinka[3], Tomasz Paszkowski[4], Waldemar Kuczyński[5], Artur Jakimiuk[6], Violetta Skrzypulec-Plinta[7], Ewa Wender-Ożegowska[8], Leszek Pawelczyk[9], Hubert Huras[10]

[1] Klinika Położnictwa i Ginekologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
[2] Klinika Medycyny Płodu i Ginekologii, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
[3] Klinika Perinatologii, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
[4] III Katedra i Klinika Ginekologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
[5] KRIOBANK Centrum Leczenia Niepłodności Ginekologia i Położnictwo, Białystok
[6] Klinika Położnictwa, Chorób Kobiecych i Ginekologii Onkologicznej, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Warszawa
[7] Katedra Zdrowia Kobiety oraz Zakład Zdrowia Reprodukcyjnego i Seksuologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
[8] Klinika Rozrodczości i Katedra Medycyny Perinatalnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
[9] Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
[10] Klinika Położnictwa i Perinatologii UJ CM; Szpital Uniwersytecki w Krakowie – Oddział Kliniczny Położnictwa i Perinatologii

prof. dr hab. n. med.
Sebastian Kwiatkowski

STRESZCZENIE

Dydrogesteron został wprowadzony na rynek w 1961 r. i obecnie jest dostępny w ponad 100 krajach na całym świecie. Charakteryzuje się on dobrą biodostępnością i stabilnością metaboliczną, a także brakiem właściwości estrogenowych, androgenowych oraz mineralokortykoidowych i dobrym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu w wielu przypadkach klinicznych stanowi dobrą alternatywę dla innych progestagenów. Znajduje on zastosowanie w licznych wskazaniach ginekologiczno-położniczych, w tym w zaburzeniach wpływających na miesiączkę i ciążę, oraz w hormonalnej terapii menopauzalnej.

W niniejszym dokumencie przedstawiono stanowisko Grupy Ekspertów na temat możliwości stosowania dydrogesteronu w praktyce klinicznej. Przeprowadzono narracyjny przegląd bazy literaturowej, skupiając się na kwestii skuteczności i bezpieczeństwa dydrogesteronu stosowanego w: nieprawidłowych krwawieniach z macicy, bolesnym miesiączkowaniu, zespole napięcia przedmiesiączkowego, wtórnym braku miesiączki, leczeniu poronienia zagrażającego i nawracającego, niepłodności związanej z niewydolnością ciałka żółtego, endometriozie oraz w hormonalnej terapii menopauzalnej.

Zidentyfikowane dowody naukowe potwierdzają, że stosowanie dydrogesteronu w wielu sytuacjach klinicznych może być korzystne, a profil bezpieczeństwa leku jest bardzo dobry. Szerokie wykorzystanie dydrogesteronu w praktyce ginekologiczno-położniczej niewątpliwie jest zasadne, choć niezbędne są dalsze badania randomizowane, które bezsprzecznie potwierdzą skuteczność leku we wszystkich wskazaniach.

SŁOWA KLUCZOWE

dydrogesteron, progestageny, ciąża, wsparcie fazy lutealnej, hormonalna terapia menopauzalna, zaburzenia miesiączkowania

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 06.03.2024; 10:41,18

WSTĘP

Dydrogesteron został wprowadzony na rynek w 1961 r. i obecnie jest dostępny w ponad 100 krajach na całym świecie. Szacuje się, że lek ten dotychczas przyjmowało ponad 38 mln pacjentek, a w ponad 10 mln przypadków terapia prowadzona była w czasie ciąży (szacunki te obejmują okres 1977–2005) [1]. Obecnie na polskim rynku dostępnych jest 5 preparatów w postaci tabletek powlekanych zawierających dydrogesteron (tab. 1).

TABELA 1

Produkty lecznicze zawierające dydrogesteron, które są dopuszczone do obrotu na terenie Polski [2–6].

Preparat	Substancja czynna	Dawka
Duphaston	Dydrogesteronum	10 mg
Femoston	Estradiolum + dydrogesteronum	2 mg + 10 mg
Femoston mite		1 mg + 10 mg
Femoston conti		1 mg + 5 mg
Femoston mini		0,5 mg + 2,5 mg

Dydrogesteron jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym progestagenem, wskazanym w różnych stanach ginekologicznych. Mimo że struktura molekularna i efekty farmakologiczne są podobne jak w przypadku endogennego progesteronu, to dydrogesteron w formie doustnej jest aktywny w dużo niższych dawkach. Brak efektów estrogenowych, androgenowych, anabolicznych, glikokortykosteroidowych oraz innych niepożądanych działań hormonalnych daje mu przewagę nad większością syntetycznych progestagenów. Terapeutyczne zastosowanie dydrogesteronu jest ściśle związane z jego fizjologicznym działaniem na neuroendokrynną kontrolę funkcji jajnika i błony śluzowej macicy. Ze względu na to lek ten jest wskazany we wszystkich przypadkach względnego lub całkowitego niedoboru endogennego progesteronu [2].

W niniejszym dokumencie przedstawiono stanowisko Grupy Ekspertów na temat możliwości stosowania dydrogesteronu w szeregu wskazań ginekologicznych, w tym w zaburzeniach wpływających na miesiączkę i ciążę, oraz w hormonalnej terapii menopauzalnej (HTM). Dokument powstał w oparciu o dostępne dowody naukowe, a jego przygotowanie poprzedził dokładny przegląd literatury (patrz aneks).

WŁAŚCIWOŚCI DYDROGESTERONU

Gestageny (progestageny) są szeroko wykorzystywane w leczeniu – stanowią składową antykoncepcji hormonalnej, HTM, stosowane są w prewencji porodu przedwczesnego, leczeniu łagodnych chorób proliferacyjnych (endometriozy, aerobiozy, mięśniaków), w zaburzeniach cyklu miesiączkowego, zespole napięcia przedmiesiączkowego (PMS) czy w zapobieganiu poronieniom, zarówno zagrażającym, jak i nawracającym, a także w technikach rozrodu wspomaganego (ART, *assisted reproductive technology*). Gestageny to farmakologiczna grupa związków o budowie steroidowej, a ich wspólną cechą jest powinowactwo do receptora progesteronowego i hamowanie efektu estrogenowego na endometrium, jednak różnią się one między sobą efektem działania, biodostępnością, działaniem na poszczególne receptory oraz wpływem na oś podwzgórze–przysadka–jajnik [7].

Wśród progestagenów wyróżniamy te o pochodzeniu naturalnym (endogenny progesteron) i progestageny syntetyczne (ryc. 1), w tym związki podobne strukturalnie do progesteronu lub testosteronu [7].

Dydrogesteron, zwany także retroprogesteronem, jest jednym z syntetycznych progestagenów – to nieacetylowany progestagen pochodny pregnanu. W przeciwieństwie do naturalnego progesteronu ma podwójne wiązanie między

ABSTRACT

Dydrogesterone was launched in 1961 and is currently available in more than 100 countries worldwide. It is characterized by good bioavailability and metabolic stability as well as the absence of estrogenic, androgenic and mineralocorticoid properties and preferable safety profile, making it a good alternative to other progestogens in many clinical cases. It is used in numerous gynecologic-obstetric indications, including menstrual and pregnancy disorders, and in menopausal hormonal therapy.

This paper presents the Expert Group's position on the potential use of dydrogesterone in clinical practice. A narrative review of the literature base was conducted, focusing on the efficacy and safety of dydrogesterone in: abnormal uterine bleeding, painful menstruation, menstrual syndrome, secondary amenorrhea, treatment of threatened and habitual miscarriage, infertility associated with corpus luteum insufficiency, endometriosis, and hormonal menopausal therapy.

The identified scientific evidence confirms that the use of dydrogesterone in many clinical situations can be beneficial and the safety profile of the drug is very good. The important place of dydrogesterone in gynecologic-obstetric practice is undoubtedly justified, although further randomized studies are needed to unquestionably confirm the drug's efficacy in all indications.

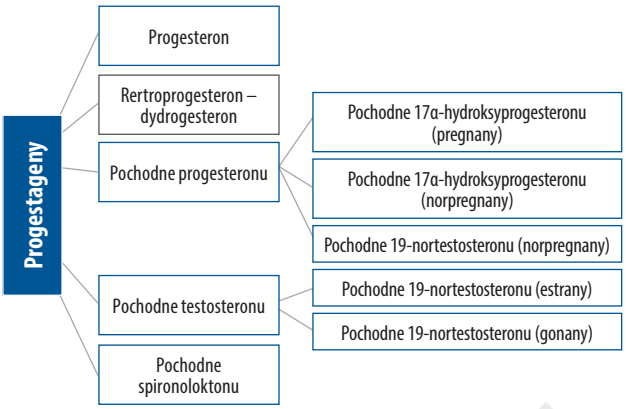
KEY WORDS

dydrogesteron, progestogen, pregnancy, luteal phase support, hormone replacement therapy, menstrual disorders

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 06.03.2024; 10:41,18

RYCINA 1

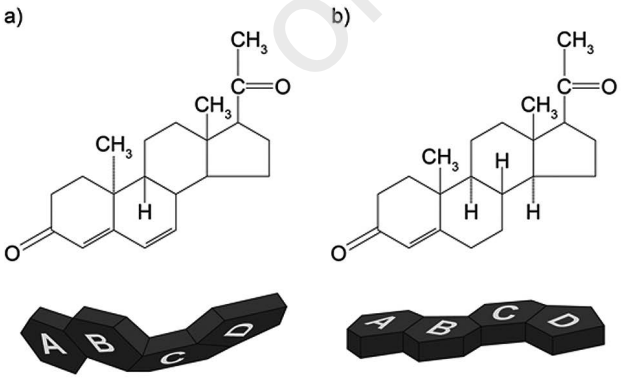
Podział gestagenów ze względu na budowę chemiczną [7].



6. a 7. atomem węgla (ryc. 2). Unikalną cechą dydrogesteronu jest orientacja grupy metylowej w pozycji α, w przeciwieństwie do naturalnego progesteronu, gdzie występuje ona w orientacji β – to odwrotność struktury progesteronu, stąd przedrostek „retro". Te małe różnice w chemicznej strukturze odpowiadają za podwyższoną aktywność po podaniu doustnym, stabilność metaboliczną i brak właściwości estrogenowych, androgenowych oraz mineralokortykoidowych. W przeciwieństwie do progesteronu dydrogesteron nie wywołuje efektu wzrostu temperatury, a także nie hamuje uwalniania gonadotropin, gdyż nie działa ośrodkowo. W przestrzennym, zgiętym układzie budowy upatruje się przyczyny większej swoistości dla receptora progesteronowego [8].

RYCINA 2

Struktura dydrogesteronu (a) w porównaniu z naturalnym progesteronem (b) [9, 10].



W porównaniu z progesteronem dydrogesteron ma silniejsze działanie i zachowuje aktywność po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie dydrogesteron, wraz z głównym metabolitem 20α-dihydrodydrogesteronem (DHD), osiąga po blisko 0,5–2,5 h. Średni czas półtrwania leku wynosi 5–7 h, w przypadku DHD to 14–17 h. Większość metabolitów wydalanych jest z moczem, a całkowita eliminacja następuje w ciągu 72 h od podania dawki [2]. Zastosowanie dydrogesteronu w połączeniu z estradiolem (HTM) wpływa na modyfikację jego profilu kinetycznego – redukuje czas do uzyskania maksymalnego stężenia estradiolu we krwi do 0,7 h w porównaniu z blisko 6 h raportowanymi dla estradiolu stosowanego w monoterapii [11]. Dydrogesteron wykazuje selektywne powinowactwo do receptora progesteronowego bez oddziaływania na receptory androgenowe (tab. 1), w związku z czym nie prezentuje istotnego klinicznie działania androgennego. Pozwala to zachować w pełni korzystny wpływ estradiolu na profil lipidowy (w terapii złożonej), a także uniknąć niekorzystnego zaburzenia profilu glikemii. Profil działania dydrogesteronu ma również kluczowe znaczenie we wskazaniach położniczych ze względu na oddziaływanie na płód – nie powoduje wirylizacji u płodów płci żeńskiej. Nie ma on także znaczącego działania glikokortykosteroidowego ani antymineralokortykoidowego, natomiast działania antyandorgenne i antyestrogenowe są słabsze w stosunku do endogennego progesteronu. Biodostępność dydrogesteronu szacuje się na 28% i jest ona wielokrotnie wyższa niż w przypadku progesteronu, którego biodostępność, nawet po mikronizacji, jest bardzo ograniczona (4–8%) [9, 11, 12]. Ponieważ dydrogesteron w standardowych dawkach nie hamuje owulacji, nie ma aktywności estrogennej ani androgennej oraz nie wywołuje metabolicznych skutków ubocznych, nadaje się on do stosowania przez całe życie hormonalne kobiety, od *menarche* do okresu postmenopauzalnego. Oprócz dobrze ugruntowanej roli składnika HTM dydrogesteron jest wskazany u kobiet w zaburzeniach miesiączkowania: leczeniu bolesnego miesiączkowania, terapii nieregularnych cykli miesiączkowych, zespołu napięcia przedmiesiączkowego. Dydrogesteron ma również potwierdzone rejestracją wskazania w leczeniu poronień zagrażających i nawracających [2]. Lek ten jest także skuteczny we wspieraniu fazy lutealnej podczas technik wspomaganego rozrodu, choć aktualne wskazanie rejestracyjne w Polsce nie obejmuje tego wskazania [2, 13, 14].

NIEPRAWIDŁOWE KRWAWIENIA Z MACICY

Pierwszą linią terapii w przypadku nieprawidłowych krwawień z macicy (AUB, *abnormal uterine bleeding*) o charakterze czynnościowym jest terapia progestagenna lub estrogenowo-progestagenna [15]. W tym kontekście wykazano skuteczność m.in. dydrogesteronu, którego

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 06.03.2024; 10:41,18

TABELA 2

Receptorowe powinowactwo dydrogesteronu i progesteronu [8].

Receptor	Parametr	Dydrogesteron	DHD	Progesteron
Progesteronowy	RBA (%)	15,9	15,9	100
	Agonista (RAA, %)	176	2	100
	Antagonista (RIA, %)	<<	<<	<<
Androgenowy	RBA (%)	10,0	0,8	100
	Agonista (RAA, %)	0,6	<<	100
	Antagonista (RIA, %)	+a, b	+a, b	<<b
Glikokortykosteroidowy	RBA (%)	17,5	2,0	100
	Agonista (RAA, %)	<<	<<	<<
	Antagonista (RIA, %)	28	2	100
Mineralokortykoidowy	RBA (%)	b.d.	b.d.	b.d.
	Agonista (RAA, %)	<<	<<	<<
	Antagonista (RIA, %)	3	0,3	100
Estrogenowy-α	RBA (%)	<<	<<	<<
	Agonista (RAA, %)	b.d.	b.d.	b.d.
	Antagonista (RIA, %)	b.d.	b.d.	b.d.

<< - bardzo niska lub nieoznaczalna aktywność; a – nie obliczono RIA; b – progesteron wykazuje antyandrogenową aktywność – inhibicja enzymu 5α-reduktazy typ 2 na poziomie > 90%, podczas gdy dydrogesteron oraz jego główny metabolit (DHD) wykazywały jedynie niewielką aktywność (≤ 16%); b.d. – brak danych; DHD – 20α-dihydrodydrogesteron; RAA (*relative agonist activity*) – względna aktywność agonistyczna; RBA (*relative binding affinity*) – względne powinowactwo wiązania; RIA (*relative inhibitory activity*) – względna aktywność inhibicyjna.

zastosowanie pozwoliło uzyskać normalizację krwawień u większości leczonych [16, 17].

Podsumowanie

- AUB o charakterze czynnościowym mogą być skutecznie leczone przy użyciu dydrogesteronu.

Dawkowanie

- Jeśli leczenie jest rozpoczynane w celu zatrzymania krwawienia, to należy podawać 20 mg lub 30 mg dydrogesteronu na dobę przez okres do 10 dni [2].

BOLESNE MIESIĄCZKOWANIE

Jedną z opcji terapii zarówno pierwotnego, jak i wtórnego bolesnego miesiączkowania jest zastosowanie w monoterapii gestagenów [18]. Skuteczność dydrogesteronu w tych przypadkach została potwierdzona szeregiem badań [19, 20]. Istnieją także doniesienia wskazujące na skuteczność dydrogesteronu stosowanego w połączeniu z leczeniem objawowym [21, 22].

Podsumowanie

- Jedną z opcji terapii bolesnego miesiączkowania (*dysmenorrhea*) jest leczenie gestagenami, w tym dydrogesteronem.

Dawkowanie

- Dawkowanie, schemat leczenia i czas jego trwania mogą być dostosowane do ciężkości zaburzenia i odpowiedzi klinicznej: 10 mg lub 20 mg na dobę, od 5. do 25. dnia cyklu [2].

ZESPÓŁ NAPIĘCIA PRZEDMIESIĄCZKOWEGO

Obecnie lekami pierwszego rzutu w terapii PMS są leki selektywnie hamujące wychwyt serotoniny, jednakże w badaniach poszukuje się również innych preparatów wspomagających terapię. Wykorzystywane są m.in. złożona hormonalna antykoncepcja czy preparaty wapnia [23]. Skuteczność w tym względzie wykazuje także dydrogesteron – w badaniach potwierdzono, że stosowany w dawce 5 mg 2 razy dziennie wywołuje podobne efekty terapeutyczne co preparaty wapnia z dodatkiem witaminy D, a przy dawce 10–20 mg/24 h ma wyższą skuteczność niż placebo [24, 25].

Podsumowanie

- Dydrogesteron jest skuteczny w leczeniu zespołu PMS.

Dawkowanie

- 10 mg 2 razy na dobę, rozpoczynając od drugiej połowy cyklu miesiączkowego do pierwszego dnia kolejnego cyklu. Dzień rozpoczęcia leczenia i liczba dni, w których produkt leczniczy będzie podawany, zależą od długości cyklu miesiączkowego pacjentki [2].

WTÓRNY BRAK MIESIĄCZKI

Po wykluczeniu zaburzeń układowych, leczeniem wykorzystywanym w terapii objawowej wtórnego braku miesiączki jest cykliczne zastosowanie gestagenów. Dydrogesteron stosowany w schemacie cyklicznym skutecznie zapobiega nadmiernemu wzrostowi endometrium u kobiet z wtórnym brakiem miesiączki, a dawka 10 mg jest w większości przypadków wystarczająca. Zaobserwowano również, że powyższa terapia jest efektywna w przywróceniu regularności krwawień [26].

W przypadku braku miesiączki z przyczyn ośrodkowych także może występować konieczność wdrożenia uzupełniającej terapii estrogenowo-gestagennej. W praktyce klinicznej obserwuje się korzystny efekt stosowania estradiolu w połączeniu z dydrogesteronem [27]. W porównaniu z innymi gestagenami jego skuteczność w indukowaniu krwawienia z odstawienia jest podobna i obserwowana w ponad 90% przypadków [28].

Podsumowanie

- Dydrogesteron jest skuteczny w leczeniu zaburzeń manifestujących się wtórnym brakiem miesiączki i pozwala w większości przypadków przywrócić regularność krwawień.

Dawkowanie

- Należy podawać 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę przez 14 dni drugiej części założonego cyklu miesiączkowego w celu uzyskania optymalnej prze-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 06.03.2024; 10:41,18

miany wydzielniczej endometrium, wcześniej wystarczająco pobudzonego przez endogenny lub egzogenny estrogen [2].

WCZESNA CIĄŻA

Dydrogesteron jest gestagenem dopuszczonym do stosowania w ciąży, podobnie jak dopochwowy progesteron. Bezpieczeństwo stosowania leku we wczesnej ciąży potwierdzają dostępne badania oraz długoletnie obserwacje [29]. Dotychczasowe dane oceniające wpływ leczenia dydrogesteronem na powstawanie wad wrodzonych w populacji 10 mln kobiet ciężarnych, u których stosowano ten lek w okresie obserwacji (1977–2005), pozwalają określić ten preparat jako bezpieczny. W okresie tym zaraportowano jedynie 28 przypadków wad płodów, które mogły być związane z terapią, w tym 2 przypadki spodziectwa [1].

Zarejestrowane wskazania do stosowania dydrogesteronu we wczesnej ciąży to:

- leczenie poronienia zagrażającego
- leczenie poronienia nawracającego [2].

Podsumowanie

- Dydrogesteron jest dopuszczony do stosowania we wczesnej ciąży i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

PREWENCJA PORONIEŃ

W wybranych sytuacjach, w których tło i przyczyna poronień nawracających związane są z niewydolnością fazy lutealnej lub dysfunkcją immunologiczną, wykorzystanie gestagenów może być efektywne, a skuteczność dydrogesteronu w tym zakresie została potwierdzona w badaniach klinicznych [30–32]. Jak wskazuje analiza Cochrane z 2018 r., terapia z użyciem dopuszczonych do stosowania w ciąży gestagenów prawdopodobnie redukuje odsetek poronień, jednakże wartość dostępnych dowodów jest ograniczonej jakości [33]. Większość dowodów wskazuje, że skuteczność dydrogesteronu nie jest mniejsza niż progesteronu mikronizowanego stosowanego dopochwowo. Dodatkowo zaletą stosowania dydrogesteronu jest możliwość jego stosowania doustnego, podczas gdy doustne stosowanie progesteronu w ciąży nie jest zalecane [34–37]. Dowody naukowe sugerują, że dydrogesteron może poprawiać wskaźniki powodzenia ciąży u ciężarnych z poronieniem zagrażającym poprzez indukowanie produkcji PIBF (*progesterone-induced blocking factor*) – czynnika hamującego produkcję i aktywność proporonnych cytokin i komórek cytotoksycznych [38]. Obserwowano bowiem znaczący wzrost początkowo niskiego stężenia tego czynnika u kobiet zagrożonych poronieniem, które otrzymywały dydrogesteron (P = 0,001). Wyniki ciąży u kobiet z poronieniem zagrażającym poddanych terapii nie różniły się statystycznie od wyników u zdrowych ciężarnych z grupy kontrolnej.

Dodatkowym aspektem stosowania gestagenów w przypadku objawów zagrażającego poronienia jest redukcja objawów klinicznych, takich jak ból podbrzusza czy obfitość krwawienia. Jak wykazują niektóre doniesienia oceniające poprawę komfortu pacjentek dydrogesteron jest skuteczny w zmniejszaniu odczuwania bólów podbrzusza, a także ograniczeniu krwawienia w przypadku poronienia zagrażającego [35].

Podsumowanie

- Zastosowanie dydrogesteronu w przypadku zagrożenia poronieniem daje pewne korzyści kliniczne w porównaniu z brakiem terapii. Istnieją dowody, że dydrogesteron może być skuteczny w leczeniu poronień nawracających.

Dawkowanie

- W poronieniach zagrażających terapię rozpoczyna się od pojedynczej dawki (od 10 mg) do 40 mg dydrogesteronu, a następnie 20 mg lub 30 mg na dobę do ustąpienia objawów.
- Terapię w poronieniach nawracających kontynuuje się do 12. tygodnia ciąży, podając dydrogesteron w dawce 10 mg 2 razy na dobę [2].

NIEPŁODNOŚĆ

Zastosowanie gestagenów w leczeniu niepłodności opiera się głównie na zabezpieczeniu fazy lutealnej. W literaturze podkreśla się, że dydrogesteron jest szczególnie użyteczny w leczeniu niepłodności spowodowanej niewydolnością ciałka żółtego, ponieważ:

- nie hamuje owulacji
- nie hamuje tworzenia progesteronu w ludzkim łożysku we wczesnej ciąży
- nie powoduje maskulinizacji żeńskiego płodu [9, 14].

W przypadku niewydolności fazy lutealnej w cyklach naturalnych i wspomaganych* dydrogesteron ma skuteczność nie gorszą niż preparat progesteronu mikronizowanego podawany dopochwowo przy podobnym profilu bezpieczeństwa oraz zbliżonej częstości działań niepożądanych, takich jak bóle głowy, zawroty głowy, bóle podbrzusza, a także porównywalnym ryzyku wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników [14, 39–42]. W terapii niewydolności fazy lutealnej z użyciem dydrogesteronu zaobserwowano wzrost wymiarów ciałka żółtego w oce-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 06.03.2024; 10:41,18

nie ultrasonograficznej, a także istotny wzrost stężenia estradiolu i progesteronu [43]. Wymagane jest jednak potwierdzenie skuteczności w większej liczbie badań randomizowanych.

Podsumowanie

- Dydrogesteron znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności, zwłaszcza tej związanej z niewydolnością ciałka żółtego; skutecznie poprawia rezultaty technik wspomaganego rozrodu*.

Dawkowanie

- 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę, poczynając od 2. połowy cyklu miesiączkowego do 1. dnia kolejnego cyklu. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 3 kolejne cykle [2].

ENDOMETRIOZA

Wykorzystanie gestagenów lub estrogestagenów pozostaje standardem terapii zapobiegającej powstawaniu nowych ognisk endometriozy i znoszącej ból związany z jej rozwojem [44].

Dydrogesteron był przedmiotem szeregu badań porównujących jego skuteczność z innymi opcjami terapii endometriozy, takimi jak letrozol, GnRH, gestageny (octan medroksyprogesteronu) czy placebo. W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych wykazano, że dydrogesteron jest skuteczniejszy w regulacji zaburzeń miesiączkowania u kobiet z endometriozą oraz skutkuje większym odsetkiem ciąż w porównaniu z antyestrogenową terapią gestrinonem, natomiast w porównaniu z GnRH pozwala częściej uniknąć nawrotu choroby oraz wzrostu aktywności aminotransferaz [45]. Uważa się, że powyższe zalety dydrogesteronu są związane z selektywnym hamowaniem ognisk endometriozy bez wpływu na endometrium oraz przy braku hamowaniu owulacji, co może sprzyjać terapii niepłodności. Kolejną podnoszoną korzyścią ze stosowania dydrogesteronu w terapii endometriozy jest dobry profil bezpieczeństwa i niski odsetek działań niepożądanych, szczególnie związanych z obrzękami i przyrostem masy ciała [45].

Dodatkowo korzyści płynące z terapii skojarzonej dydrogesteronu w połączeniu z letrozolem zostały potwierdzone nie tylko oceną kliniczną, ale również parametrami biochemicznymi, takimi jak VEGF, Ca125, IL-6 czy TNF-α [46].

Schemat terapii z wykorzystaniem dydrogesteronu w przypadkach endometriozy jest zróżnicowany. Podobną skuteczność zaobserwowano w terapii ciągłej i w terapii 2–3 dawkami dziennymi 10 mg pomiędzy 5. a 25. dniem cyklu. Obie formy terapii miały podobną efektywność i porównywalny profil bezpieczeństwa [47]. Zgodnie z opiniami ekspertów dydrogesteron ma wszelkie cechy, które są pożądane w terapii endometriozy, jakkolwiek niezbędne są dalsze badania randomizowane, które wskażą miejsce tego leku w algorytmie postępowania [48].

Podsumowanie

- Dydrogesteron jest skuteczny w leczeniu endometriozy.

Dawkowanie

- Należy podawać dydrogesteron w dawce 10–30 mg/24 h od 5. do 25. dnia cyklu lub w sposób ciągły [2].

HORMONALNA TERAPIA MENOPAUZALNA

Jednym ze wskazań do zastosowania dydrogesteronu jest HTM, a na zasadność uwzględniania tego leku w terapii wskazują badania kliniczne i doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej. Terapia doustna z użyciem estradiolu i dydrogesteronu znacząco łagodzi objawy menopauzalne, szczególnie objawy wazomotoryczne, w tym uderzenia gorąca i nocne poty, a także charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i nie wpływa na ryzyko rozwoju raka piersi. Terapia ta również zmniejsza uczucie suchości pochwy oraz ból w trakcie stosunku (dyspareunia).

Co ważne, stosowanie dydrogesteronu w HTM zwiększa gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*) oraz nie powoduje osłabienia korzystnego efektu metabolicznego estradiolu. Raportowano korzystny wpływ HTM na lipidogram i ograniczenie insulinooporności. Podobnie pozytywny efekt odnotowano w odniesieniu do ciśnienia krwi, w przypadku którego zarówno wartości ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego uległy obniżeniu. Nie zaobserwowano przy tym wpływu terapii estradiolem i dydrogesteronem na wzrost masy ciała [11, 51, 52]. Dodatkowo przy zastosowaniu HTM z wykorzystaniem dydrogesteronu nie odnotowano negatywnego wpływu na czynniki układu krzepnięcia ani na wzrost ryzyka rozwoju raka piersi [11, 53–56].

Podsumowanie

- HTM z zastosowaniem estradiolu i dydrogesteronu cechuje się wysoką skutecznością oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji.

Dawkowanie

- Terapia ciągła sekwencyjna: estrogen podawany jest w sposób ciągły i dodawana jest jedna tabletka 10 mg dydrogesteronu na dobę w trakcie ostatnich 14 dni każdego 28-dniowego cyklu, w sposób sekwencyjny.
- Terapia cykliczna: estrogen jest podawany cyklicznie z przerwami w przyjmowaniu produktu leczniczego:

* Dydrogesteron (Duphaston) nie jest zarejestrowany w Polsce do stosowania w technikach rozrodu wspomaganego.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 06.03.2024; 10:41,18

zwykle przez 21 dni z 7 dniami przerwy. Jedna tabletka dydrogesteronu 10 mg/24 h jest dodawana przez ostatnie 12–14 dni terapii estrogenowej.

- W zależności od odpowiedzi klinicznej dawka może być zwiększona do 20 mg dydrogesteronu na dobę [2].

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski
Klinika Położnictwa i Ginekologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
70-111 Szczecin, al. Powstańców Wielkopolskich 72
e-mail: kwiatkowskiseba@gmail.com

ORCID
Sebastian Kwiatkowski – ID – http://orcid.org/0000-0003-1504-3639

Aneks

PIŚMIENNICTWO

1. Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: Overview of birth defects reported since 1977. Early Human Development. 2009; 85(6): 375-7.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Duphaston (dydrogesteron).
3. Charakterystyka produktu leczniczego Femoston (Estradiol+dydrogesteron).
4. Charakterystyka produktu leczniczego Femoston mite (Estradiol+dydrogesteron).
5. Charakterystyka produktu leczniczego Femoston conti (Estradiol+dydrogesteron).
6. Charakterystyka produktu leczniczego Femoston mini (Estradiol+dydrogesteron).
7. Schindler AE. Differential effects of progestins: European Progestin Club. Maturitas. 2003; 46: 3-5.
8. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. Reprod Biomed Online. 2019; 38(2): 249-59.
9. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas. 2009; 65(suppl 1): S3-11.
10. Qing G, Hong Y, Feng X et al. Comparison of oral dydrogesterone and intramascular progesterone in the treatment of threatened abortion. Biomedica. 2015; 31(3): 223-7.
11. Foster RH, Balfour JA. Estradiol and dydrogesterone. A review of their combined use as hormone replacement therapy in postmenopausal women. Drugs Aging. 1997; 11(4): 309-32.
12. Rižner TL, Brožič P, Doucette C et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. Steroids. 2011; 76(6): 607-15.
13. Griesinger G, Blockeel C, Tournaye H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? Fertil Steril. 2018; 109(5): 756-62.
14. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E et al. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod. 2017; 32(5): 1019-27.
15. Whitaker L, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016; 34: 54-65.
16. Wang L, Guan H-Y, Xia H-X et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in abnormal uterine bleeding – ovulation dysfunction patients. World J Clin Cases. 2020; 8(15): 3259-66.
17. Trivedi N, Chauhan N, Vaidya V. Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. Gynecol Endocrinol. 2016; 32(8): 667-71.
18. Guimarães I, Póvoa AM. Primary Dysmenorrhea: Assessment and Treatment. Rev Bras Ginecol Obstet. 2020; 42(8): 501-7.
19. Stute P. Dydrogesterone indications beyond menopausal hormone therapy: an evidence review and woman's journey. Gynecol Endocrinol. 2021; 37(8): 683-8.
20. Taniguchi F, Ota I, Iba Y et al. The efficacy and safety of dydrogesterone for treatment of dysmenorrhea: An open-label multicenter clinical study. J Obstet Gynaecol Res. 2019; 45(1): 168-75.
21. Aydar CK, Coleman BD. Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Study. JAMA. 1965; 192(11): 1003-5.
22. Gould CH. Dydrogesterone in teenage dysmenorrhoea. A multicentre trial in general practice. Practitioner. 1979; 222(1331): 718-23.
23. Tiranini L, Nappi RE. Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. Fac Rev. 2022; 11: 11.
24. Khajehei M, Abdali K, Parsanezhad ME et al. Effect of treatment with dydrogesterone or calcium plus vitamin D on the severity of premenstrual syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2009; 105(2): 158-61.
25. Kerr GD, Day JB, Munday MR et al. Dydrogesterone in the treatment of the premenstrual syndrome. Practitioner. 1980; 224(1346): 852-5.
26. Panay N, Pritsch M, Alt J. Cyclical dydrogesterone in secondary amenorrhea: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Gynecol Endocrinol. 2007; 23(11): 611-8.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 06.03.2024; 10:41,18

27. Hadaś K, Warenik-Szymankiewicz A, Halerz-Nowakowska B et al. [Repeated amenorrhea after body weight loss. Efficacy of treatment of estrogen and gestagen depending on the body mass index]. Ginekol Pol. 1999; 70(5): 383-8.
28. Battino S, Ben-Ami M, Geslevich Y et al. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in women with secondary amenorrhea. Gynecol Obstet Invest. 1996; 42(2): 113-6.
29. Katalinic A, Shulman LP, Strauss JF et al. A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2022; 45(2): 365-73.
30. Walch K, Hefler L, Nagele F. Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005; 18(4): 265-9.
31. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. Gynecol Endocrinol. 2015; 31(6): 422-30.
32. The ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J et al. (2023) ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023(1): hoad002.
33. Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA et al. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2018(8): CD005943.
34. Czajkowski K, Sienko J, Mogilinski M et al. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. Fertil Steril. 2007; 87(3): 613-8.
35. Das R, Rout RR, Tiwari RVC et al. Evaluation of per Vaginal Bleeding With Different Drugs in Successful Pregnancy in Patients With Recurrent Pregnancy Loss: An Original Research. J Pharm Bioallied Sci. 2022; 14(suppl 1): S193-5.
36. Ghosh S, Chattopadhyay R, Goswami S et al. Assessment of sub-endometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study. J Obstet Gynaecol Res. 2014; 40(7): 1871-6.
37. Kale AR, Kale AA, Yelikar K. A Comparative, Randomized Control Trial in Patients of Per Vaginal Bleeding Comparing Efficacy of Oral Dydrogesterone Versus Vaginal Progesterone in Successful Pregnancy Outcome for Patients with Recurrent Pregnancy Loss. J Obstet Gynecol India. 2021; 71(6): 591-5.
38. 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.
39. Ott J, Egarter C, Aguilera A. Dydrogesterone after 60 years: a glance at the safety profile. Gynecol Endocrinol. 2022; 38(4): 279-87.
40. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (7): CD009154.
41. Balasch J, Vanrell JA, Márquez M et al. Dehydrogesterone versus vaginal progesterone in the treatment of the endometrial luteal phase deficiency. Fertil Steril. 1982; 37(6): 751-4.
42. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E et al. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. Hum Reprod Update. 2007; 13(6): 581-90.
43. Orazov MR, Radzinskiy VE, Nosenko EN et al. Combination therapeutic options in the treatment of the luteal phase deficiency. Gynecol Endocrinol. 2017; 33(suppl 1): 1-4.
44. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 745548.
45. Peng C, Huang Y, Zhou Y. Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2021; 304(1): 231-52.
46. Sun S, Zhang H, Zhong P et al. The Effect of Letrozole Combined with Dydrogesterone for Endometriosis in China: A Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2021; 2021: 9946060.
47. Sukhikh GT, Adamyan LV, Dubrovina SOet al. Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study. Fertil Steril. 2021; 116(6): 1568-77.
48. de Carvalho BR. Dydrogesterone as an Option in the Medical Treatment of Endometriosis: A Brief Comment. Rev Bras Ginecol Obstet. 2022; 44(8): 802-3.
49. Stevenson JC, Durand G, Kahler E et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. Maturitas. 2010; 67(3): 227-32.
50. Ren M, Ruan X, Gu L et al. Ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone: a phase III study for vasomotor symptoms in China. Climacteric. 2022; 25(3): 286-92.
51. Nieto JJ, Cogswell D, Jesinger D et al. Lipid effects of hormone replacement therapy with sequential transdermal 17-beta-estradiol and oral dydrogesterone. Obstet Gynecol. 2000; 95(1): 111-4.
52. Kuba VM, Teixeira MA, Meirelles RMR et al. Dydrogesterone does not reverse the cardiovascular benefits of percutaneous estradiol. Climacteric. 2013; 16(1): 54-61.
53. Piróg M, Jach R, Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017; 96(12): 1438-45.
54. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ. 2020; 371: m3873.
55. Fournier A, Mesrine S, Dossus L et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. Breast Cancer Res Treat. 2014; 145(2): 535-43.
56. Fournier A, Dossus L, Mesrine S et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. Am J Epidemiol. 2014; 180(5): 508-17.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 06.03.2024; 10:41,18