

Il progesterone e il 17 α -idrossiprogestero caproato: a review

V. Unfer, L. Costabile*, C. Manna*, F. Donadio, R. Agostini

Università di Roma "La Sapienza"

Policlinico "Umberto I"

I Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica

**"GENESIS" (Center for Reproductive Medicine and Infertility Therapy) - Rome*

Il progesterone (P) è utilizzato in un gran numero di indicazioni terapeutiche quali disturbi mestruali, incluse amenorrea secondaria, disturbi mestruali premenopausali, supporto della fase luteale, minaccia di aborto, parto pretermine (Carr and Wilson, 1994; Withehead et al., 1990). Il 17 α -idrossiprogestero, senza esterificazione, non possiede attività progestativa (Junkmann, 1954; Pfiffner and North, 1941) ma i suoi esteri (caproato o acetato) mostrano una attività progestativa marcata e prolungata.

Nella pratica clinica il progesterone viene somministrato per via intramuscolare, orale o vaginale. La somministrazione per via intramuscolare è la forma di somministrazione del farmaco più comune, sebbene iniezioni ripetute possano portare a reazioni infiammatorie severe, ascessi sterili e dolore. (Damario et al., 1999; Lightman et al., 1999). La somministrazione orale di P non è utilizzata routinariamente a causa del basso assorbimento gastrico e del rapido metabolismo epatico (effetto di primo passaggio) del farmaco (Fotherby, 1996). Recentemente Licciardi e collaboratori (Licciardi et al., 1999) sono riusciti ad ottenere mediante somministrazione orale di P, livelli plasmatici di P equivalenti a quelli ottenibili con la somministrazione

intramuscolare; nonostante questo successo il tasso di impianto per embrione in pazienti sottoposte a programmi di IVF-ET che necessitavano di supporto della fase luteale, risultava ridotto se confrontato con il gruppo che riceveva P somministrato per via intramuscolare. Gli Autori hanno ipotizzato che gli effetti deleteri della somministrazione orale di P debbano essere attribuiti ai metaboliti del progesterone che, circolando in alte concentrazioni, e legandosi ai recettori del progesterone possono interferire con la normale azione del progesterone interagendo con la trascrizione dei cofattori o con il DNA. Alternativamente, i pregnanoloni 5a e 5b ridotti, circolanti a concentrazioni che sono più alte di quelle dello stesso progesterone (Nauhoult et al., 1993; Vanselow et al., 1996) quando quest'ultimo viene somministrato oralmente, hanno una conosciuta alta affinità per i recettori dell'acido g-aminobutirrico (Wilson, 1996): tali recettori sono presenti nel tratto riproduttivo (Perusquia and Villalon, 1996) e la loro attivazione potrebbe ostacolare la riuscita della gravidanza.

Il progesterone può essere somministrato per via vaginale in diverse forme farmaceutiche: crema, ovuli, gel. Il gel vaginale è la forma più innovativa di somministrazione di P per via vaginale. In pazienti sottoposte a IVF-ET che utilizzavano P per il supporto della fase luteale, il P in gel vaginale si è dimostrato ugualmente efficace del P somministrato per via orale (Pouly et al., 1996); ma un altro studio che ha valutato l'efficacia clinica del P gel vaginale e confrontato i risultati con quelli associati all'utilizzo del P i.m. ha dimostrato una diminuzione del tasso di impianto ed un aumento del tasso di gravidanza biochimica nel gruppo trattato con P gel vaginale rispetto a quello trattato con P somministrato per via intramuscolare (Damario et al., 1999).

Sembra quindi non esistere una alternativa pratica all'utilizzo del P in sospensione oleosa somministrato per via intramuscolare sebbene questa via di somministrazione non susciti una grande adesione da parte delle pazienti e sia spesso associata a dolore e irritazione nel sito di somministrazione (Lightman et al., 1999). Quanto esposto ha portato allo sviluppo di numerosi derivati sintetici del P (Fotherby, 1990). Gran parte di questi composti sono C-17 derivati del P (quale il medrossiprogesterone acetato) o C-19 nortestosterone derivati (per esempio il norgestrel) (Fizpatrick and Good, 1999). Inizialmente questi composti furono utilizzati nella pratica clinica ostetrica quali sostituti del progesterone ma nel 1978 la Food and Drug Administration (da Fed Reg, 1977) ha informato che progestinici esogeni potrebbero provocare malformazioni fetali. Sebbene molti steroidi possiedano una attività progestinica, questi stessi steroidi potrebbero avere effetti farmacologici piuttosto differenti per quel che riguarda gli altri effetti farmacologici associati e quindi gli effetti collaterali. Quindi il suggerimento che tutti i progestinici possano essere classificati in una singola categoria, per esempio, come teratogeni, deve essere investigata su una base individuale. E' infatti noto che alcuni studi mostrano che solo alcuni progestinici sono teratogeni (ad es. il medrossiprogesterone acetato) (Carbone and Brent, 1993) e non altri (per es. l'idrossiprogesterone caproato) (Carbone and Brent, 1993; Katz et al., 1985; Resseguie et al., 1985; Seegmiller et al., 1983).

Il 17 α -OHP-C è stato brevettato nel 1956 da Kaspar e collaboratori come prodotto ottenuto per esterificazione dell'idrossiprogesterone con anidride caproica in presenza di acido paratoluensolfonico (Kaspar et al., 1956), ma già nel 1955 Edward e collaboratori avevano pubblicato le loro esperienze cliniche utilizzando il 17 α -OHP-C in 3 donne castrate le quali avevano ricevuto una iniezione di estradiolo valerato due settimane prima (Davies and Wied, 1955). Scopo degli Autori in questo studio è stato quello di confrontare l'attività progestinica del 17 α -OHP-C con l'attività del progesterone chimicamente puro, ed essi hanno concluso che il 17 α -OHP-C era più efficace che il progesterone per un periodo di tempo molto più lungo (Davies and Wied, 1955).

BIBLIOGRAFIA

- 1) ABATE A, BRIGANDÌ A, COSTABILE L, ABATE FG, BALZANO E, PERINO M: *17 α -hydroxyprogesterone caproate and natural progesterone in assisted reproduction: a comparative study*. *Clin Exp Obst Gyn* 24:190, 1997.
- 2) ABATE ET AL: *Luteal phase support with 17 α -hydroxyprogesterone versus unsupported cycles in vitro fertilization: a comparative randomized study*. *Gynecol Obstet Inv* 4:78-80, 1999.
- 3) BAIRD DD, WEINBERG CR, WILCOX AJ, ET AL: *Hormonal profiles in natural conception cycles ending in early, unrecognized pregnancy loss*. *J Clin Endocrinol Metab* 72:793, 1991.
- 4) BELAISCH-ALLART J, DE MOUZON J, LAPOUTERLE C, MAYER M: *The effect of HCG supplementation after combined GnRH agonist/HMG treatment in an IVF programme*. *Hum Reprod* 5:163, 1990.
- 5) BONGIOVANNI AM, EBERLEIN WR AND CARA J: *Studies on metabolism of adrenal steroids in the adrenogenital syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*. 14: 409, 1954.
- 6) BUCKLER HM, EVANS A, MAMLORA H, BURGER HG, ANDERSON DC: *Gonadotropin steroid and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory "rebound" cycles*. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72:116
- 7) BUTENANTD A: *Untersuchungen über das weibliche sexual-hormon*. Berlin, Weidmannsche Buchhandlung, 1931.
- 8) CARBONE JP AND BRENT RL: *Genital and nongenital teratogenesis of prenatal progestogen therapy: the effects of 17 α -hydroxyprogesterone caproate on embryonic and foetal development and endochondral ossification in the C57B1/6J mouse*. *Am J Obstet Gynecol* 169:1292-1298, 1993.
- 9) CARR BR, WILSON JD: *Disorders of the ovary and female reproductive tract*. In: *Isserbacher KJ, ed. Harrison's principles of internal medicine*. New York: MacCraw-Hill p. 2017-36, 1994.
- 10) DAMARIO MA, GOUDAS VT, SESSION DR, HAMMIT DG, DUMESIC DA: *Crinone 8% vagi-*

-
- nal progesterone gel results in lower embryonic implantation efficiency after in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 72(2): 830-6, 1999.*
- 11) DAVIS ME, WIED GL: *17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a new substance with prolonged gestational activity. A comparison with chemically pure progesterone. J Clin Endocr Metab 15:923-30, 1955.*
 - 12) DEVROEY P, SMITZ J, BOURGAIN C, VAN STEIRTEGHEM A: *Seula la progestérone micronisée est nécessaire pour substituer la phase lutéale au cours des cycles stimulés. Contracept Fertil Sex 20:1021-4, 1992.*
 - 13) DOODY KJ, CARR BR: *Diagnosis and treatment of luteal dysfunction. In Hillier SG, ed, Ovarian Endocrinology, Oxford, U.K., Blackwell Scientific, p. 260, 1991.*
 - 14) FIZPATRICK AF, GOOD A: *Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. Fertil Steril, 72:389, 1999.*