

# ПРОГЕСТЕРОН – НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ДАВНО ИЗВЕСТНОЕ ЛЕКАРСТВО

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ВВЕДЕНИЕ

Прогестерон обязан своим названием роли, которую он выполняет в организме женщины в период беременности (лат. *pro gestationem* – «для беременности») [4, 5, 6, 8, 15, 20, 29]. Это гормон, необходимый для сохранения беременности на протяжении всего периода ее длительности: он ингибирует иммунологическую реакцию матери на антигены плода, является субстратом для производства гормонов плода (глико- и минералокортикостероидов), инициирует роды и угнетает сократительную активность матки беременной путем снижения чувствительности к действию окситоцина и уменьшения производства простагландинов [1, 4, 5, 6, 16, 29]. Прогестерон также является ключевым гормоном для правильного развития молочной железы, способствуя ее подготовке к лактации [1, 3, 9].

Несмотря на свою 80-летнюю историю, препарат, который впервые был синтезирован в 1934 году, по-прежнему выполняет важную роль в акушерско-гинекологической практике в широкой гамме показаний [5, 6, 20]. Перед этим гормоном все еще открыто неплохое клиническое будущее благодаря эффективности его применения не только в акушерстве и гинекологии, но также при противосудорожной, противомигренозной и нейрозащитной активности [22, 36, 39, 41]. Дополнительным преимуществом являются пути введения – вагинальный и сублингвальный.

В физиологических условиях прогестерон вырабатывается во время лютеиновой фазы клетками желтого тела, т. е. небольшой железой, имеющей огромное значение, в количестве 50 мг в сутки (преимущественно так называемыми крупными клетками и в меньшей степени малыми лютеиновыми клетками), синцитиотрофобластом плаценты – 250 мг в сутки примерно с 14–18 недели беременности, в пучковой и сетчатой зоне коры надпочечника – менее 1 мг в сутки, а также в центральной нервной системе [1, 21, 28, 42]. Желтое тело яичника вырабатывает прогестерон во второй фазе менструального цикла (МЦ) в количестве, которое увеличивается с примерно 5 мг до 55 мг в сутки на 20–22 день цикла и уменьшается к 27 дню цикла. Выделение прогестерона желтым телом происходит пульсационно. Считается, что концентрация прогестерона, измеряемая в середине лютеи-

новой фазы, необходимой для осуществления секреторного обмена эндометрия, должна составлять примерно 12–15 нг/мл.

Прекурсором прогестерона является холестерин [8, 9]. Во внутренней оболочке митохондрий холестерин под влиянием LH (лютеинизирующий гормон, лютропин) преобразовывается в прегненолон – прямой прекурсор прогестерона [9].

Существует множество метаболических путей прогестерона [28]. Прежде всего он метаболизируется в печени (где около 90% гормонов подвергается эффекту первого прохождения) в прегнандиолы и прегненололы, которые в печени преобразовываются в глюкуронаты и сульфаты, а затем выводятся, в основном, по желчным и мочевым путям. Метаболиты прогестерона, выводящиеся желчными путями, в печени могут подвергаться дальнейшим изменениям. Редукция в положении 5-β приводит к появлению основного метаболита прогестерона, которым является 5-β-двугидроксипрогестерон, далее преобразовываемый в глюкуронат прегнандиола. Еще одним путем метаболических изменений прогестерона является его редукция в положении 5-α, в результате чего появляется 5-α-двугидроксипрогестерон.

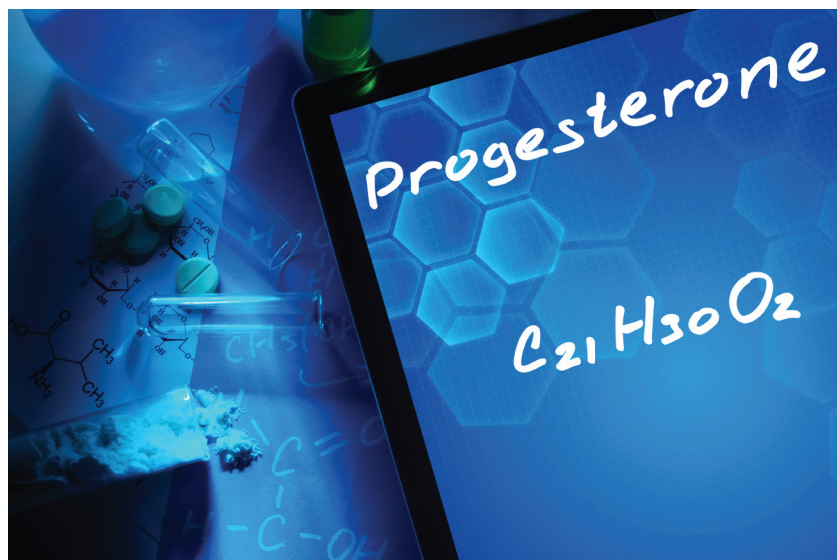
При этом гидроксилирование прогестерона в положении 20-α приводит к появлению 20-α-гидроксипрогестерона, а присоединение группы OH в положении 21 приводит к преобразованию прогестерона в дезоксикортикостерон. Другой метаболит прогестерона,

### МАЛГОЖАТА ЗЫГМУНТ

д. фарм. н., профессор Ягеллонского университета, г. Краков, Польша

### ЯЦЕК САПА

д. фарм. н., отделение предварительных фармакологических исследований кафедры фармакодинамики Collegium Medicum Ягеллонского университета, г. Краков, Польша



которым является 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерон (подлежащий дальнейшему преобразованию в глюкуронат прегнантриола) – это результат гидроксилирования частицы прогестерона в положении 17- $\alpha$ , а дальнейшие изменения могут привести к появлению андростендиона, являющегося прекурсором эстрогенов или тестостерона, в зависимости от типа энзиматической реакции [9]. Прогестерон также участвует в синтезе минералокортикостероидов [9, 20]. Вследствие взаимосвязей между стероидными гормонами следует помнить о том, что под влиянием применяемого прогестерона может измениться концентрация ряда других гормонов, и иногда может быть достигнут метаболический эффект, отличный от предполагаемого. Учитывая взаимосвязи и каскадный характер синтеза отдельных стероидных гормонов, введение одного из них, особенно синтезированного, приведет к изменениям на последующих этапах стероидогенеза [9, 16].

Имеющийся в крови прогестерон присутствует в форме, которая на 95–98% связана с белками плазмы: альбуминами, глобулином, связывающим кортикостероиды – CBG, а также глобулином, связывающим половые гормоны – SHBG [1, 28].

Прогестерон оказывает разнонаправленное действие – общее и местное (табл. 1) [1, 4, 9, 16, 20, 28, 29, 31]. Метаболические эффекты воздействия прогестерона следующие: повышение температуры тела, стимуляция дыхания, снижение уровня аминокислот в плазме, повышение концентрации глюкагона и снижение гипогликемизирующего воздействия инсулина, увеличение выведения кальция и фосфора, антиандрогенное действие, состоящее в блокировании активности рецепторов андрогенов и 5- $\alpha$ -редуктазы, преобразовывающей тестостерон в дигидротестостерон, диуретический эффект путем блокирования действия аль-

достерона в дистальном канальце нефрона [16, 31]. Кроме того, он отвечает за дифференцирование эпителия молочных желез, а также ингибирование пролиферационного воздействия эстрогенов по отношению к эндометрию [4, 9, 31]. Прогестерон играет существенную роль в работе системы кровообращения, нервной, дыхательной и костной систем, и даже может оказывать влияние на настроение (табл. 1) [8, 31].

Особого внимания заслуживает функция этого гормона в качестве нейростероида [41]. Доказано, что прогестерон и его производные (аллопрегнанолон, дегидроэпиандростерон) могут действовать как модуляторы рецепторов для нейротрансмиттеров, таких как GABA ( $\gamma$ -аминомасляная кислота) и НДМА-рецептор [2, 33, 34, 39, 40, 42]. Также доказано его нейротрофическое и нейрозащитное действие [39]. Прогестерон играет важную роль в регенерации центральной и периферической нервной системы, а также оказывает возбуждающее воздействие на миелинизацию и ремиелинизацию. Кроме того, доказано, что аллопрегнанолон – нейроактивный метаболит прогестерона – отвечает за самочувствие путем влияния на рецептор GABA-A. Он оказывает противосудорожное, успокаивающее, анксиолитическое и антидепрессивное воздействие [2, 22, 33, 34, 39, 40, 41]. Этот модулятор рецепторов GABA имеет двухфазное действие. При высокой концентрации он оказывает анксиолитический и седативный эффект, однако при низкой концентрации проявляет анксиогенические свойства (вызывает беспокойство и страх) [2, 33, 40]. Клинические исследования подтверждают низкое содержание аллопрегнанолона у женщин, страдающих синдромом предменструального напряжения (предменструальный синдром, ПМС) [2, 33, 40]. Метаболит прогестерона – аллопрегнанолон – также играет существенную роль в

**Таблица 1. Эффекты прогестерона**

Общие	Влияние на репродуктивную систему	Влияние на развитие беременности
Стимуляция дыхания	Стимуляция обмена выделений в эндометрии	Облегчение имплантации, плацентотропное воздействие
Повышение катаболизма тканей	Усиление гиперемии (миометрий)	Расслабляющее воздействие на миометрий (увеличение числа $\beta$ -адренергических рецепторов)
Увеличение диуреза (блокирование действия альдостерона в дистальном канальце нефрона)	Нивелирование воздействия эстрогенов на железы шейки матки	Сократительное воздействие на область внутреннего зева матки
Повышение выведения кальция и фосфора	Индукция гипертрофии средних слоев в эпителии влагалища	Уменьшение синтеза простагландинов
Повышение температуры тела	Увеличение выделительной функции эндосальпинкса	Улучшение кровоснабжения и разрыхления матки
Улучшение зрительной памяти	Увеличение пузырьков желез и эпителия каналов в области соска (эффект синергии с эстрогенами)	Иммуноподавляющее воздействие
Уменьшение выработки SHBG	Высвобождение перистальтики яйцеводов	Иммуномодулирующее воздействие
Влияние на настроение	Облегчение овуляции (осуществление протеолиза стенки Граафова пузырька)	Снижение чувствительности миометрия на действие окситоцина
Анестетическое, анальгетическое, анксиолитическое действие		Уменьшение числа эстрогенных рецепторов в эндометрии
Стимуляция пролиферации и дифференциации остеобластов		Усиление преобразования 17- $\beta$ -эстрадиола в менее активные формы эстрогенов
Иммуноподавляющее воздействие		Защита от инфекций у беременных женщин – увеличение количества лейкоцитов во влагалище и регуляция обмена слизистой пробки в шейке матки
Увеличение содержания глюкагона и снижение гипогликемирующего действия инсулина		Активизация лимфоцитов матки
Противосудорожный эффект		Обеспечение правильного производства прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (progesterone-induced blocking factor, PIBF)

послеродовой депрессии путем влияния на рецептор GABA-A [18, 34]. В течение нескольких дней после родов содержание половых гормонов, включая прогестерон, значительно снижается, что коррелирует с ухудшением настроения.

Противосудорожная активность прогестерона доказана в клинических исследованиях [22]. Прогестерон вводили сублингвальным путем в дозировке 50 мг в день 36 женщинам с диагнозом эпилепсия, у которых уровень этого гормона во II фазе цикла был значительно ниже по сравнению со здоровыми женщинами [22]. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в сочетании с противоэпилептическими лекарственными средствами значительно уменьшала частоту эпилептических приступов и хорошо переносилась пациентками [22].

Однако основным направлением действия прогестерона, соответствующим названию этого стероидного гормона, является его активность, направленная на развитие беременности [1, 4, 5, 8, 9, 16, 20, 27, 29, 30, 42]. Помимо перечисленных действий (табл. 1), особого внимания заслуживает защитное действие прогестерона в отношении инфекций у беременных, путем увеличения количества лейкоцитов во влагалище и регуляции обмена слизистой пробки в шейке матки [9].

В последнее время научным сообществом широко обсуждается иммуноподавляющий и иммуномодулирующий эффект влияния прогестерона [5, 13, 16, 19]. Этот гормон модифицирует иммунологический ответ матери, предотвращая отторжение плода [5, 13, 43]. Оказывается, что прогестерон осуществляет двунаправленное воздействие. Он вызывает непосредственное ингибирование клеточного ответа типа Th<sub>1</sub>, «способствующего выкидышу», путем индукции синтеза фактора PIBF в циркулирующей крови и на уровне трофобласта, супрессию «противозачаточных» цитокинов, а также путем блокирования активности и пролиферации цитотоксических клеток Т и натуральных клеток-киллеров [5, 13, 19]. Более того, прогестерон просто необходим для активации лимфоцитов матки и правильного производства фактора PIBF [13, 19]. В связи с этим наблюдается зависимость, состоящая в том, что чем выше концентрация PIBF в сыворотке крови, тем ниже уровень провоспалительных цитокинов Th<sub>1</sub>, но выше концентрация цитокинов Th<sub>2</sub>. Кроме прямого действия, прогестерон отвечает за косвенное ингибирование клеточного ответа типа Th<sub>1</sub> [5, 13, 19]. Этот эффект связан с индукцией синтеза белка PP14, который ингибирует активность клеток Т и NK, а также снижает митогенную реактивность лимфоцитов [19, 28]. Прогестерон также усиливает выработку цитокинов, способствующих правильному развитию плаценты, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), а также TGF-β (трансформирующий фактор роста β) [19].

Упомянутые разнообразные и разнонаправленные эффекты воздействия прогестерона, а также селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (SPRM) на организм женщины возможны благодаря специфическим ядерным прогестероновым рецепторам (PR), которые расположены в целевых клетках, в том числе в слизистой оболочке матки, молочных железах, ЦНС и гипофизе [1, 3, 4, 8, 31, 41, 42]. В от-

личие от большинства прогестагенов, этот гормон не связывается с андрогенным рецептором и поэтому не оказывает андрогенного эффекта, что является его бесспорным преимуществом. После связывания с прогестероновым рецептором гормон запускает транскрипцию целевого гена в клетках [31, 42]. Вначале происходят структурные изменения, состоящие в отсоединении белков термического шока, и димеризация молекулы [1]. На следующем этапе активируемые димеры связываются со специфическими секвенциями ДНК в промоторных участках генов (PRE – Progesterone Response Element), и происходит активизация процесса транскрипции белка непосредственно или косвенно после связывания с коактиватором [1, 4]. К коактиваторам относится, например, коактиватор стероидного рецептора (SRC – Steroid Receptor Co-activator), а также белок RIP 140 (Receptor-Interacting Protein 140) [4]. Поэтому коактиваторы играют ключевую роль в регулировании сложных функций, являющихся биологическим ответом на разнообразные эффекты прогестерона в целевых тканях [1, 8]. Прогестероновые рецепторы могут активизировать и другие сигнальные пути, в том числе внегенные [31, 42, 45].

Рецепторы прогестерона человека существуют в виде двух изоформ: PR-A и PR-B, кодируемых одним и тем же геном с двумя разными местами начала транскрипции [1, 4, 31, 41, 43]. Изоформа PR-A короче, чем PR-B, на 164 аминокислоты. Разница между этими изоформами касается не только строения, но и биологической активности [4, 31, 45]. Эстрогены индуцируют синтез PR, а прогестерон ее ингибирует. PR-A действует как репрессор, а PR-B – как активатор транскрипции генов, зависимых от прогестерона. Основной функцией PR-A в эндометрии является предотвращение активизации эстрогенных рецепторов ERα, в то время как PR-B участвует в регулировании роста и дифференцировании эпителия молочных желез, поскольку действует как антагонист эстрогенов. На основании этого считается, что PR-A является важным ингибитором клеточной пролиферации, индуцируемой эстрогенами. Это проявляется в ингибировании эффектов воздействия PR-B [1, 3, 4, 11, 31].

Прогестерон участвует в регулировании многих жизненно важных процессов в организме. Начиная с зачатия, внутриутробного развития, на протяжении созревания и периода половой зрелости и заканчивая старением организма, он относится к одному из основных факторов, регулирующих главные физиологические функции как на уровне тканей, так и на уровне отдельных клеток.

Ввиду столь разнообразной и сложной функции прогестерона неадекватный ответ рецептора (или нарушенное выделение) может привести к многочисленным заболеваниям, в том числе аномальному менструальному кровотечению, эндометриозу, миоме матки, аденомиозу, новообразованиям эндометрия и соска, выкидышам и преждевременным родам [8, 31].

Поскольку прогестерон регулирует работу репродуктивной системы, поддерживает течение беременности, выполняет существенную роль в гормональной терапии в менопаузальном возрасте, он повсеместно назначается гинекологами и акушерами при таких заболеваниях, как:



- ❖ нарушения МЦ, вызванные нехваткой эндогенного прогестерона;
- ❖ вторичная аменорея;
- ❖ предменструальный синдром;
- ❖ функциональное кровотечение из родовых путей;
- ❖ недостаточность желтого тела;
- ❖ безовуляционные циклы;
- ❖ способствует лечению бесплодия, например, при *in vitro* и других способах вспомогательного оплодотворения;
- ❖ показан при привычных выкидышах из-за дефицита эндогенного прогестерона;
- ❖ способствует лечению некоторых типов менструальной мигрени;
- ❖ предотвращает гиперплазию эндометрия у женщин, принимающих эстрогены (например, при ЗГТ) [5, 6, 8, 15, 16, 28, 30, 36, 41, 43].

**Эффективность действия прогестерона зависит от путей введения и дозировки гормона. Пути введения прогестерона:**

- ❖ **Чрескожное введение** – в форме кремов, содержащих прогестерон, популяризовалось некоторыми научными сотрудниками, которые оценивали эффективность лечения на уровне 63%. Однако другие исследования не подтвердили предварительные и столь многообещающие эффекты лечения. Причиной могла быть липофильность прогестерона, усложняющая проникновение через кожу, и присутствие в коже 5- $\alpha$ -редуктазы, которая приводит к быстрому метаболизму гормона. В связи с этим для получения клинического эффекта (достижения концентрации прогестерона до уровня лютеиновой фазы МЦ) необходимо, чтобы абсорбция происходила на большой поверхности тела, соответствующей размеру грудной клетки [16, 20, 28, 37].
- ❖ **Внутримышечное введение** (ягодичная инъекция) – связано со значительным дискомфортом из-за болезненности инъекций масляной формы этого лекарственного средства, тем более что для поддержания соответствующей концентрации гормона в крови инъекции следует осуществлять ежедневно. Более того, существует опасность появления местных реакций, посинения, покраснения, болей, нагноения ягодицы [8, 9, 16]. Прогестерон абсорбируется практически сразу после внутримышечного введения, а высокая концентрация его в сыворотке достигается уже спустя 2 часа (максимально – по истечении 8 часов) [8, 37].
- ❖ **Ректальное введение** – характеризуется переменными условиями абсорбции и зависит от глубины введения свечи. Прогестерон, абсорбируемый в нижней части прямой кишки, через нижние анальные вены попадает непосредственно в кровообращение в обход печени, однако при абсорбции из нижней части ректальной ампулы, через верхние ректальные вены, он попадает во вторичное кровообращение. Пик уровня прогестерона после ректального введения наблюдается спустя 8 часов и постепенно снижается (может колебаться от 15 до 52 нг/мл после введения 100 мг гормона) [7, 8, 16, 37].
- ❖ **Назальное введение** – слизистая оболочка носа пронизывается большим количеством сосудов, в ней имеются

микроворсинки, увеличивающие площадь абсорбции. Однако таким путем не удалось достигнуть терапевтического уровня прогестерона, необходимого в акушерстве и гинекологии [8, 16, 37].

- ❖ **Вагинальное введение** – приводит к тому, что в эндометрии наблюдается высокая концентрация прогестерона, однако в сыворотке она низкая, что является результатом действия такого механизма, как вагинально-маточная вторичная система (селективная дистрибуция непосредственно из влагалища в матку) [8]. **Вагинальное введение прогестерона в форме таблетки приводит к более чем 10-кратному возрастанию содержания гормона в эндометрии при более низком содержании в сыворотке, которое в 7 раз уступает уровню содержания гормона по сравнению с внутримышечным введением.** Баклер с сотрудниками вводили пациенткам прогестерон вагинальным путем по 100 мг 2 раза в день, в среднем достигая его концентрации в сыворотке в 16 нг/мл по истечении 4 дней [16]. Другие исследования фармакокинетических свойств показали, что при вагинальном пути введения 100 мг прогестерона гормон достигает максимальной концентрации в сыворотке спустя 6–7 часов, при среднем значении такого уровня в  $10,1 \pm 4,7$  нг/мл.  $AUC^1$  (*area under the curve*) для прогестерона, вводимого этим же путем при той же дозировке, составляет  $77,16 \pm 49,02$  нгч/мл. Период полудействия этого гормона в сыворотке крови составляет около 13 часов. Абсорбция через слизистую оболочку влагалища может измениться в зависимости от степени эстрогенизации и зависит от формы лекарственного средства (таблетки, суппозитории, гель, крем) [8, 9, 17, 44]. Такой путь введения связан с меньшей нагрузкой прогестерона и его метаболитов на общее состояние организма по сравнению с другими путями введения и лишь иногда (в 6% случаев) может вызывать местное раздражение и дискомфорт у некоторых пациентов [9, 13, 28].

**Прогестерон, вводимый пероральным путем, характеризуется более низкой биологической доступностью** [8, 16, 20]. Он абсорбируется в тонкой кишке, поступает в печень через вторичное кровообращение и очень быстро метаболизируется. Проявляет сильный эффект первого прохождения. Метаболизм прогестерона происходит, в основном, в печени (где примерно 90% гормона подлжет эффекту первого прохождения), а также в почках и в остаточном количестве в других органах, например, в мышцах. При введении пероральным путем кристаллический прогестерон характеризуется очень низкой биодоступностью (< 10%) в связи с немедленным метаболизмом. Также существует большая переменчивость абсорбции из пищеварительного тракта после перорального введения прогестерона. На фармакокинетические параметры прогестерона, вводимого пероральным путем, влияет рацион питания и принимаемая пища [8].

Недавно были разработаны микронизированные пероральные препараты прогестерона, которые немного лучше абсорбируются из желудочно-кишечного тракта [16, 20, 30]. Для производства микронизированной формы требуется

<sup>1</sup> – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения (прим. ред.).

трансформация субстанции в очень измельченный порошок и суспензирование в маслянистой среде, что способствует повышению биодоступности лекарственного средства [16]. Однако несмотря на микронизацию, всасывание из желудочно-кишечного тракта все равно остается ограниченным, поскольку и далее составляет только около 10% и требует применения больших суточных доз [9]. Более того, по-прежнему имеются индивидуальные расхождения в абсорбировании гормона [16]. Клинические исследования говорят о хорошей переносимости длительного лечения микронизированным прогестероном по сравнению с синтетическими прогестагенами [28].

После перорального введения прогестерон метаболизируется в активные производные, отвечающие за побочные эффекты его применения. Психоактивные метаболиты, такие как 5- $\alpha$ -прегненолон и 5- $\beta$ -прегненолон, могут вызывать побочные эффекты со стороны ЦНС, такие как головокружение, сонливость [30]. В результате быстрого метаболизма наблюдается низкий уровень прогестерона в сыворотке крови, вследствие чего необходимо часто применять высокие дозы [16], что приводит к повышению концентрации метаболитов. Более того, абсорбция пероральных препаратов приводит к росту уровня таких метаболитов, как дезоксикортикостерон, эстрон (фолликулин) и эстрадиол.

Падвик с сотрудниками оценивали абсорбцию и метаболизм прогестерона, вводимого пероральным путем в дозировке 100 мг с утра и 200 мг вечером [26]. Фармакокинетические исследования доказали существенный рост концентрации прогестерона в сыворотке крови у пациенток с пиком спустя примерно 2 часа и постепенным снижением содержания прогестерона на 4–5 часу введения, при этом период полудействия составлял 6–7 часов [6, 9]. Уровень гормона был пропорционален применяемой дозировке. В течение первых 4 часов после введения 100 мг средний уровень гормона находился в диапазоне 3,15–6,30 нг/мл, а после введения 200 мг составлял от 6,30 нг/мл до 11,95 нг/мл [16]. В других фармакокинетических исследованиях максимальная концентрация прогестерона в сыворотке наблюдалась в течение 4 часов после введения [26]. После введения 200 мг микронизированного прогестерона среднее содержание в сыворотке достигалось по истечении 2–4 часов и оставалось на значительно повышенном уровне на протяжении 6–7 часов [24].

**Подводя итоги**, можно утверждать, что низкий уровень прогестеронемии после перорального введения прогестерона в кристаллической форме одновременно связан с относительно высоким содержанием в сыворотке продуктов редукции этого стероида в положении 5- $\alpha$  и 5- $\beta$ , которые отвечают за нейропсихологические неблагоприятные эффекты прогестеронотерапии (ощущение усталости и утомленности, ухудшение настроения, головные боли и депрессия), т. е. связан с нагрузкой этого гормона и его метаболитов на весь организм в целом. Более того, фармакокинетические исследования, в которых оценивалась абсорбция прогестерона после перорального введения, однозначно свидетельствовали о значительной разнице в абсорбции у пациентов [9, 26,

41]. На фармакокинетические параметры этого гормона, вводимого пероральным путем, оказывают влияние различные факторы, в том числе рацион питания и принимаемая пища [8]. Проблемы, связанные с пероральным применением прогестерона, состоят в быстром метаболизме (90% гормона подвергается эффекту первого прохождения) и, следовательно, низкой биодоступности [39, 41]. Пероральный путь введения стероида является, по сути, более удобной формой его приема, однако связан с низкой клинической эффективностью, при которой имеются неблагоприятные эффекты [41].

С целью повышения биодоступности прогестерона рекомендуется вводить лекарственный препарат **сублингвальным путем** [9, 28]. Слизистая оболочка ротовой полости является альтернативным путем введения гормона. В пользу этого свидетельствует тот факт, что она сильно пронизана сосудами, и хорошее течение крови не ограничивает абсорбцию лекарства таким образом. Дополнительным преимуществом является то, что прогестерон попадает из эпителия ротовой полости в сонную артерию в обход печени, благодаря чему он не подвергается метаболизму первого прохождения. Сублингвальное введение гарантирует, что большая часть лекарственного средства быстрее попадет в кровь [9].

Прогестерон хорошо абсорбируется после **введения под язык**, и это удобная форма приема лекарства для пациенток. После подачи 50–100 мг прогестерона в 1 мл суспензии **под язык** содержание прогестерона в сыворотке крови спустя 30–60 мин. составляло в среднем  $17,61 \pm 3,78$  нг/мл [16, 37]. В других фармакокинетических исследованиях доказано, что после введения под язык 100 мг прогестерона гормон достигал максимальной концентрации в плазме уже спустя 1–4 часа, что в среднем составляло 13,5 нг/мл. После введения гормона этим же путем в дозировке 200 мг  $t_{max}$  составляло 2–6 ч, а  $t_{1/2}$  – 6–7 ч. Дозировка прогестерона в форме таблеток под язык должна всегда определяться индивидуально, в зависимости от показаний и реакции на лечение, однако для удержания соответствующей концентрации в сыворотке требуется 3–4-кратное введение в течение дня. Предварительные данные исследований в рамках Iowa Assisted Reproduction Program говорят о необходимости введения 400 мг прогестерона под язык каждые 8 часов, чтобы достичь такой же концентрации, как и при внутримышечном введении 100 мг этого гормона [16].

**Сопоставление пероральной и сублингвальной форм свидетельствует о более высокой эффективности сублингвального пути введения** (табл. 2).

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГЕСТЕРОНОТЕРАПИИ

### *Недостаточность лютеиновой фазы после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)*

Гормоны, применяемые при стимулировании овуляции, т. е. аналоги и антагонисты гонадолиберина, в рамках процедур ЭКО ингибируют выделение лютеотропина и приводят ко вторичной недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), в связи с чем необходимо применение прогесте-

Таблиця 2. Пути введения прогестерона: пероральный и сублингвальный – сравнение

Путь введения	Недостатки	Преимущества
Сублингвальный	3–4-кратное введение в течение суток	Отсутствие эффекта первого прохождения Более высокая биодоступность
Пероральный	Низкая биодоступность кристаллического прогестерона (< 10%) Немедленный метаболизм – эффект I прохождения Большая переменчивость абсорбции из пищеварительного тракта, зависящая от многих факторов (например, пищи) Быстрый метаболизм в активные производные, отвечающие за неблагоприятные действия (головокружение, сонливость, тошнота) Частое введение больших доз	Удобная для пациенток форма приема лекарственного средства

рона. Он используется очень часто в случае проведения вспомогательных методов оплодотворения [5, 6, 8]. Во многих клинических исследованиях доказана эффективность применения прогестерона (большой процент беременностей, рождения живых детей, низкий процент выкидышей) в качестве поддержки лютеиновой фазы цикла и ранней беременности, возникшей в результате вспомогательных методов оплодотворения [5, 6, 8]. В случае лечения НЛФ при ЭКО этот гормон имеет сопоставимую эффективность с хорионическим гонадотропином, однако характеризуется большей безопасностью ввиду более низкого риска синдрома гиперстимуляции [5]. После ЭКО используются различные пути применения прогестерона. Одним из них является сублингвальный путь, где дозировка лекарства составляет от 100 до 150 мг 3–4 раза в сутки, другой путь – вагинальный, при котором вводится от 50 до 150 мг прогестерона 2 раза в сутки. Клинические данные говорят о том, что многократное введение стероидного гормона является эффективной альтернативой внутримышечному введению при подготовке эндометрия к имплантации зародышей [37]. В этих исследованиях коэффициент имплантаций в группе женщин, получающих гормон под язык, составлял 9,5%, при этом 10% пациенток вводили препарат внутримышечно [37].

### Привычные выкидыши

НЛФ и недостаточность желтого тела встречается у многих женщин с привычными потерями беременности [5, 8]. В связи с тем, что материнские причины имеют наибольшее значение в появлении привычных выкидышей, Польское гинекологическое общество рекомендует, чтобы при следующей беременности у пациенток с НЛФ в качестве вероятной причины потери предыдущей беременности применялось замещение прогестероном сразу же после того, как они забеременеют в следующий раз [5]. При привычных выкидышах применяется 100 мг прогестерона под язык 3–4 раза в сутки или 50–150 мг интравагинально 2 раза в сутки.

### Угроза потери беременности

Без сомнения, недостаточность желтого тела яичника и низкая выработка прогестерона может помешать имплантации или привести к расстройствам на раннем сроке беременности [8, 29]. При угрозе потери беременности применяется 100 мг прогестерона под язык 3–4 раза в сутки или 50–150 мг интравагинально 2 раза в сутки.

### Профилактика и лечение преждевременных родов

Преждевременные роды по-прежнему являются серьезной проблемой, затрагивающей до 10% беременных. Прогестерон применяется при профилактике и в качестве вспомогательного препарата в ходе лечения преждевременной сократительной деятельности матки при одноплодной беременности [5, 9, 29]. При многоплодной беременности положительное влияние прогестерона на профилактику преждевременных родов не выявлено [5, 13]. Возможны различные механизмы, с помощью которых этот гормон способствует сохранению беременности. Одним из них может быть изменение в экспрессии прогестероновых рецепторов, модуляция экспрессии генов, отвечающих за преждевременное созревание шейки матки, снижение содержания провоспалительных цитокинов, а также замедление деятельности ингибиторов оксида азота [29]. Ранее проводившиеся клинические исследования свидетельствовали о клинической пользе прогестерона в профилактике преждевременных родов, а также в снижении показателей родовой смертности и смертности новорожденных [5, 6, 9].

Роль прогестерона в профилактике преждевременных родов была описана в кокрановских обзорах [9, 10, 43]. Результаты свыше десяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с двойной слепой пробой показали, что применение 100 мг прогестерона интравагинально между 24 и 34 неделями беременности снижало риск преждевременных родов [9]. Также были проанализированы результаты пяти рандомизированных исследований, сравнивающих применение внутримышечной формы прогестерона и плацебо у пациенток, входящих в группу риска преждевременных родов [9]. Мета-анализ показал, что у женщин, которым часто вводили прогестерон, статистически значимо снижался риск преждевременных родов. Кроме того, зафиксировано меньшее количество новорожденных с массой тела при рождении менее 2500 г по сравнению с группой, принимающей плацебо. Однако ввиду того, что в исследованиях принимали участие немногочисленные группы женщин, эти результаты должны быть подтверждены рандомизированными исследованиями [23].

### Гиперплазия эндометрия

Длительная и чрезмерная подверженность влиянию эстрогенов без антипролиферационного противодействия прогестерона может привести к развитию новообразования эндометрия [3, 25, 38]. Во многих клинических исследованиях доказана клиническая эффективность прогестеро-

на в профилактике гиперплазии эндометрия у женщин, принимающих эстрогены [5, 15, 41]. У свыше 90% пациенток, принимающих этот стероидный гормон, наблюдается регрессия гиперпластических изменений эндометрия [5, 15, 38]. Фармакотерапия обычно проводится путем введения в сутки 200–300 мг прогестерона интравагинально или 150–200 мг сублингвально [6].

Прогестерон, оказывая влияние на клетки эндометрия, ингибирует их деление, тем самым предотвращая чрезмерную гипертрофию слизистой оболочки тела матки [3, 27, 38]. Таким образом, он проявляет функциональный антагонизм по отношению к эстрогенам. Эффектом антиэстрогенного действия прогестерона является уменьшение количества эстрогенных рецепторов: ER $\alpha$  и ER $\beta$ . Прогестерон нивелирует действие эстрогенов, уменьшает синтез ДНК, модифицирует активность факторов роста, индуцирует активность ферментов (17- $\beta$ -гидростероид-дегидрогеназы и сульфотрансфераз) и пути инактивации эстрогенов по направлению к формам с низкой пролиферационной активностью, что в результате снижает онкогенный потенциал эстрогенов по отношению к эндометрию, который является высоко эстрогенозависимой тканью [3, 15, 27, 35, 41]. Кроме того, прогестерон повышает синтез и активирует белок, связывающий фактор роста (IGF-1), с помощью которого эстрогены оказывают митогенное влияние на эндометрий [15].

### **Заместительная гормональная терапия**

Данные литературы последних лет свидетельствуют о преимуществах введения прогестерона в рамках ЗГТ [5, 30, 41]. Это относится как к эффективности, так и к хорошей переносимости гормонозамещения такого рода, поскольку появились сообщения о более благотворном влиянии натурального прогестерона на молочную железу по сравнению с синтетическими прогестагенами [30]. В ЗГТ применяется прогестерон в сублингвальной или пероральной форме с дозировкой 50 мг, 3–4 раза в день, а также его вагинальная форма [6].

### **Нарушения менструального цикла**

Предменструальный синдром (ПМС) – это группа нарушений, характеризующихся физическими и эмоциональными симптомами, которые появляются в лютеиновой фазе МЦ и прекращаются после менструации [14]. Одна из гипотез, объясняющих этиологию этого состояния, говорит о сниженном уровне прогестерона и его метаболитов [14]. Гипофункция лютеиновой фазы

МЦ особенно часто наблюдается в период ПМС у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), который характеризуется хроническим отсутствием овуляции и олигоовуляции [14, 16]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с двойной слепой пробой, проведенном на 60 женщинах с СПКЯ в период ПМС, доказана эффективность ЗГТ [12, 14]. В группе пациенток, которые получали прогестерон в дозировке 100 мг три раза в день с 15 по 25 день цикла, выявлено статистически существенное уменьшение таких симптомов ПМС, как депрессия, раздраженность, беспокойство, перепады настроения, вздутие живота, бессонница, чувствительность груди [14].

В фармакотерапии при введении прогестерона во II фазе МЦ с целью лечения ПМС, регулирования МЦ или стимуляции менструальных выделений основное значение имеет общее воздействие на организм и достижение высокой концентрации гормона в сыворотке крови [9]. Среди многих способов введения прогестерона в течение МЦ клиническим ожиданиям соответствует сублингвальный путь из-за его более высокой биодоступности по сравнению с пероральным. Обычно при таком состоянии вводится сублингвально 50 мг прогестерона 3–4 раза в сутки, однако в циклах без овуляции и при индуцированных циклах применяется 100 мг прогестерона под язык 3–4 раза в сутки.

Подводя итоги, можно сказать следующее: наличие доступной литературы о роли прогестерона в современной акушерско-гинекологической практике говорит о том, что после 80 лет применения этого стероида он имеет все шансы и дальше использоваться в клинической практике. Замещение экзогенного прогестерона считается признанным методом лечения гормонального дефицита, наблюдающегося во II фазе МЦ и при находящейся под угрозой беременности, а его будущее в гинекологии и акушерстве не вызывает сомнений. Наоборот, можно сказать, что он пользуется вниманием, особенно с учетом появления новых возможностей при вагинальном или сублингвальном пути введения. Дополнительным преимуществом являются новые направления воздействия этого гормона, применяемые в медицине – противосудорожный, нейрозащитный и противомигренозный эффекты. Обзор литературы подтверждает, что лечение НЛФ с помощью натурального, а не синтетического прогестерона характеризуется более высокой безопасностью, говоря о хорошей переносимости такого гормонозамещения.



Обзор литературы подтверждает, что лечение НЛФ с помощью натурального, а не синтетического прогестерона характеризуется более высокой безопасностью, что говорит о хорошей переносимости такого гормонозамещения



## ВЫВОДЫ

1. Применение прогестерона в современной медицине включает многочисленные показания.
2. Наиболее безопасным способом лечения НЛФ является введение натурального прогестерона.
3. При выборе пути введения следует руководствоваться целью лечения:
  - при беременности – это увеличение концентрации прогестерона и его метаболитов в матке, при низкой кон-

центрации гормона в периферической крови – бесспорно лучший эффект достигается при введении лекарственного средства во влагалище;

- при лечении других заболеваний, например, при нарушениях МЦ, где важно общее воздействие на организм и достижение соответствующего уровня прогестерона в сыворотке крови, рекомендуется применять лекарственное средство сублингвальным путем ввиду его более высокой биодоступности по сравнению с пероральным путем введения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al-Asmakh, M. "Reproductive functions of progesterone." Middle East Fertility Society Journal 12 (2007): 147–52.
2. Andréen, L., Nyberg, S., Turkmen, S., et al. "Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABA modulators." Psychoneuroendocrinol 34 (2009): 1121–32.
3. Biela, A., Pacholska-Bogalska, J. "Nowotwory hormonozależne u kobiet." Nowa Medycyna 4 (2012): 76–81.
4. Brazert, M., Korman, M.P., Pawelczyk, L.A. "Zastosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego w leczeniu mięśniaków macicy oraz ich przyszłość w ginekologii." Ginekol Pol 84 (2013): 794–800.
5. Bomba-Opoń, D. "Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie." Ginekol Pol (2012).
6. Bomba-Opoń D. "Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie." Ginekol Pol 86 (2015): 234–8.
7. Chakmakjian, Z.H., Zachariah, N.Y. "Bioavailability of progesterone with different modes of administration." J Reprod Med 32 (1987): 443–8.
8. Chelmiecki, A., Skrzypulec-Plinta, V., Chelmiecki, Z. "Dopochwowe stosowanie progesteronów." Przeg Menopauz 5 (2010): 344–8.
9. Czajkowski, K. "Współczesne poglądy na stosowanie gestagenoterapii w ciąży zagrożonej poronieniem." Ginekol Prakt 2 (2003): 54–64.
10. Dodd, J.M., Flenady, V., Cincotta, R., Crowther, C.A. "Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth." Cochrane Database Sys Rev 1 (2006): CD004947.
11. Doll, A., Abal, M., Rigau, M., et al. "Novel molecular profiles of endometrial cancer – new light through old windows." J Steroid Biochem Mol Biol 3–5 (2008): 221–9.
12. Ford, O., Lethaby, A., Roberts, H., et al. "Progesterone for premenstrual syndrome (Review)." The Cochrane Collaboration 11 (2010): 1–35.
13. Kalinka, J. "Progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego." Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia 4 (2011): 6–10.
14. Karaca, I., Kurt, S., Toz, E., et al. "Treatment of premenstrual syndrome with progesterone in women with polycystic ovary syndrome." Ginecol Obstet 3 (2013): 1–6.
15. Kaźmierczak, W. "Rak endometrium – aspekty hormonalne." Ginekol Prakt 2 (2004): 13–6.
16. Krzysiek, J., Krzyczkowska-Sendrakowska, M., Milewicz, T. "Podstawy stosowania i drogi podaża progesteronów w zespole policystycznych jajników." Endokrynol Pol 6 (2005): 1002–7.
17. Levy, T., Gurevitch, S., Bar-Hava, I., et al. "Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet." Hum Reprod 14 (1999): 606–10.
18. Maguire, J., Mody, I. "GABA(A)R plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression." Neuron 59 (2008): 207–13.
19. Malinowski, A., Wilczyński, J.R. "Immunologiczne mechanizmy utrzymania ciąży." Ginekol Prakt 11 (2003): 47–56.
20. Mazurek, A., Paweł Kuć, P., Ludański, T. "Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej i antykoncepcji." Przeg Menopauz 4 (2003): 40–5.
21. Mitan, A., Grzesiak, M. "Ciężko żółte – mały gruczoł o wielkim znaczeniu." Prob Nauk Biol 2 (2015): 247–59.
22. Motta, E., Gola, A., Ostrowska, Z., et al. "Progesterone therapy in women with epilepsy." Pharmacol Rep 65 (2013): 89–98.
23. Norman, J.E., Marlow, N., Messow, C.M., et al. OPPTIMUM study group. "Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial." Lancet 387 (2016): 2106–16.
24. Norman, T.R., Morse, C.A., Dennerstein, L. "Comparative bioavailability of orally and vaginally administered progesterone." Fertil Steril 56 (1991): 1034–9.
25. Opala, T., Rabięga, D. "Hormonalna terapia zastępcza a nowotwory trzonu macicy." Przeg Menopauz 1 (2003): 23–6.
26. Padwick, M.L., Endacott, J., Matson, Ch., et al. "Absorption and metabolism of oral progesterone administered twice daily." Fertil Steril 46 (1986): 402–9.
27. Paszkowski, T. "Krwawienia z macicy podczas złożonej ciągłej hormonalnej terapii zastępczej – próba oceny klinicznej problemu i propozycja algorytmu postępowania." Przeg Menopauz 3 (2002): 26–32.
28. Paszkowski, T., Kozłowska, J. "Progesteron – druga młodość." Ginekol Prakt 11 (2003): 52–7.
29. Paszkowski, T., Czajkowski, K., Dębski, R. "Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego." Ginekol Pol 80 (2009): 147–9.
30. Paszkowski, T., Woźniakowska, E., Wrona, W., et al. "Zastosowanie mikronizowanego progesteronu w terapii hormonalnej okresu menopauzy w świetle najnowszych wyników badań." Przeg Menopauz 4 (2011): 267–70.
31. Piasecka, D., Składanowski, A.C., Kordek, R., et al. "Aspekty regulacji aktywności receptora progesteronu (PR) – znaczenie w progresji raka gruczołu piersiowego." Post Biochem 61 (2015): 198–206.
32. Posacil, C., Smitz, J., Camus, M., et al. "Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options." Hum Reprod 15 (2000): 129–48.
33. Rapkin, A.J., Akopians, A.L. "Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder." Menopause Int 18 (2012): 52–9.
34. Schiller, C.E., Meltzer-Brody, S., Rubinow, D.R. "The role of reproductive hormones in postpartum depression." CNS Spectr 20 (2015): 48–59.
35. Schindler, A.E. "Progesterone deficiency and endometrial cancer risk." Maturitas 4 (2009): 334–7.
36. Somerville, B.W. "The role of progesterone in menstrual migraine." Neurology 21 (1971): 853–8.
37. Stovall, D.W., van Voorhis, B.J., Mattingly, K.L., et al. "The effectiveness of sublingual progesterone administration during cryopreserved embryo transfer cycles: results of a matched follow-up study." Fertil Steril 65 (1996): 986–91.
38. Szymańska, B., Gardyszewska, A., Pabich, J., et al. "Rozrosty endometrium: skuteczność leczenia naturalnym mikronizowanym progesteronem podawanym dopochwowo." Przeg Menopauz 2 (2006): 75–9.
39. Stopińska-Głuszak, U., Wasilewska-Dziubińska, E., Słowińska-Szrednicka, J. "Progesteron – neurosteroid syntetyzowany w układzie nerwowym." Post Nauk Med 3 (2008): 154–8.
40. Tkaczuk-Włach, J., Sobstyl, M., Syty, K., et al. "Zespół napięcia przedmiesiączkowego." Przeg Menopauz 6 (2009): 339–43.
41. Tomaszewski, J., Baranowski, W. "Progesteron w hormonalnej terapii zastępczej." Przeg Menopauz 1 (2003): 6–13.
42. Warenaik-Szymankiewicz, A., Męczałski, B. "Progesteron mikronizowany. Jego właściwości oraz zastosowanie w ginekologii i położnictwie." Przeg Menopauz 1 (2005): 15–9.
43. Wahabi, H.A., Abed Althagafi, N.F., Elawad, M. "Progesterone for treating threatened miscarriage (Review)." The Cochrane Collaboration 4 (2008): 1–16.
44. Zabel, M., Chuchracki, M. Ocena biodostępności jednorazowej dawki (100 mg progesteronu preparatu luteina niepowlekanie tabletki dopochwowe 50 mg Adamed Sp. z o.o.) u zdrowych ochotniczek. Wyniki udostępnione przez firmę Adamed.
45. Zieliński, K., Gajewska, K., Motyl, T. "Molecular actions of 17β-estradiol and progesterone and their relationship with cellular signaling pathways." Postępy Hig Med Dośw 68 (2014): 777–92. □



**ПРОГЕСТЕРОН – НОВИЙ ВЗГЛЯД НА ДАВНО ІЗВЕСТНЕ ЛЕКАРСТВО**

**Малгожата Зыгмунт**, д. фарм. н., професор Ягеллонського університету, г. Краков, Польща

**Яцек Сапа**, д. фарм. н., відділення попередніх фармакологічних досліджень кафедри фармакодинаміки Collegium Medicum Ягеллонського університету, г. Краков, Польща

На основі обзора літератури представлена роль прогестерону в сучасній медицині з урахуванням різних шляхів введення. Обзор доступної літератури про ролі прогестерону в сучасній акушерсько-гінекологічній практиці говорить про те, що після 80 років застосування цього стероїду він має всі шанси і надалі застосовуватися в клінічній практиці.

Заміщення екзогенного прогестерону вважається визнаним методом лікування гормонального дефіциту, який має місце в II фазі менструального циклу і при вагітності, що знаходиться під загрозою, а його майбутнє в гінекології і акушерстві не викликає сумнівів. Навпаки, можна сказати, що він викликає великий інтерес, особливо з урахуванням появи нових можливостей при вагінальному або сублінгвальному шляху введення.

Додатковим перевагою є нові напрямки дії, що застосовуються в медицині – протисудомна, нейрозахисна і протимігренозна. Обзор літератури підтверджує, що більшою безпекою характеризується лікування лютеїнового недомогання за допомогою натурального, а не синтетичного прогестерону, що говорить про хорошу переносимість такого гормонозаміщення.

Перераховані різноманітні і різноспрямовані ефекти впливу прогестерону, а також селективних модуляторів прогестеронових рецепторів на організм жінки можливі завдяки специфічним ядерним прогестероновим рецепторам, які розташовані в цільових клітинах, в тому числі в слизовій оболонці матки, молочних залозах, центральній нервовій системі і гіпофізі.

**Ключові слова:** прогестерон, біодоступність, шлях введення, ефективність терапії.

**ПРОГЕСТЕРОН - НОВИЙ ПОГЛЯД НА ДАВНО ВІДОМІ ЛІКИ**

**Малгожата Зигмунт**, д. фарм. н., професор Ягелонського університету, м. Краків, Польща

**Яцек Сапа**, д. фарм. н., відділення попередніх фармакологічних досліджень кафедри фармакодинаміки Collegium Medicum Ягелонського університету, м. Краків, Польща

На підставі огляду літератури представлена роль прогестерону в сучасній медицині з урахуванням різних шляхів введення. Огляд доступної літератури про роль прогестерону в сучасній акушерсько-гінекологічній практиці говорить про те, що після 80 років застосування цього стероїду він має всі шанси і надалі застосовуватися в клінічній практиці.

Заміщення екзогенного прогестерону вважається визнаним методом лікування гормонального дефіциту, що має місце в II фазі менструального циклу і при вагітності, що знаходиться під загрозою, а його майбутнє в гінекології і акушерстві не викликає сумнівів. Навпаки, можна сказати, що він викликає великий інтерес, особливо з урахуванням появи нових можливостей за вагінального або сублінгвального шляху введення.

Додатковою перевагою є нові напрямки дії, що застосовуються в медицині – протисудомна, нейрозахисна і протимігренозна. Обзор літератури підтверджує, що більшою безпекою характеризується лікування лютеїнового нездужання за допомогою натурального, а не синтетичного прогестерону, що говорить про хорошу переносимість такого гормонозаміщення.

Перераховані різноманітні і різноспрямовані ефекти впливу прогестерону, а також селективних модуляторів прогестеронових рецепторів на організм жінки можливі завдяки специфічним ядерним прогестероновим рецепторам, які розташовані в цільових клітинах, в тому числі в слизовій оболонці матки, молочних залозах, центральній нервовій системі і гіпофізі.

**Ключові слова:** прогестерон, біодоступність, шлях введення, ефективність терапії.

**PROGESTERONE – A NEW LOOK AT AN OLD DRUG**

**Małgorzata Zygmunt**, MD, professor at the Jagiellonian University, Krakow, Poland

**Jacek Sapa**, MD, professor at the Preliminary Department of Pharmacology Research Department of Pharmacodynamics of the Jagiellonian University Collegium Medicum, Krakow, Poland

On the basis of the literature the role of progesterone in contemporary medicine was described, having regard to different routes of administration. Review of the available literature on the role of progesterone in modern obstetric practice says that after 80 years of application of this steroid, it has the potential to continue to be used in clinical practice.

The replacement of exogenous progesterone is a recognized treatment for a hormonal deficiency, which occurs in the II phase of the menstrual cycle and during pregnancy endangered, and his future in gynecology and obstetrics is not under threat. Conversely, it can be said that it is of great interest, particularly in view of new possibilities for vaginal or sublingual administration route.

An additional advantage is the new direction of action, used in medicine – an anticonvulsant and neuroprotective, antimigraine. Review of the literature confirms that more safety is characterized by the treatment of lutein ailments using natural rather than synthetic progesterone, which indicates good tolerability of the hormone replacement.

These diverse and divergent effects of progesterone as well as selective modulators of the progesterone receptor on the body of a woman possible through specific nuclear progesterone receptor, which are located in the target cell, including a mucous membrane of the uterus, breast, central nervous system and pituitary gland

**Keywords:** progesterone, bioavailability, route of administration, treatment efficacy.