

Недостаточность лютеиновой фазы – патогенетические аспекты диагностики и лечения (клиническая лекция)

Г.Ф. Рощина

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Диагностика и ее адекватная коррекция – реальная возможность вступления в беременность. Выбор оптимальных препаратов, контроль во время лечения и продолжительность терапии определяют дальнейшее течение беременности.

Ключевые слова: недостаточности лютеиновой фазы, диагностика и лечение, беременность, гормональные препараты.

Желтое тело (ЖТ) – преходящая структура, формирующаяся и подвергающаяся инволюции в менструальном цикле, является последней стадией дифференцировки примордиального фолликула и одним из главных эндокринных компонентов яичника. Этиопатогенетические факторы развития недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) имеют различные составляющие [2, 3, 5]:

- Эндокринные факторы – гиперандрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз.
- Повреждения эндометрия (аборты, в том числе самопроизвольные).
- Первичная недостаточность гонад – наследственная или приобретенная.
- Пороки развития матки
- Инфекционные факторы (факторы хронического или острого воспаления – цитокины, радикалы O_2 , простагландины, окситоцин).
- Психоневрогенные расстройства.
- Алиментарный фактор, физические нагрузки, производственные факторы.

НЛФ можно рассматривать как одну из форм дисфункции яичников [2–4]. Биологическая целесообразность ЖТ заключается в секреции стероидов и пептидов, необходимых для создания условий благоприятного размещения оплодотворенной яйцеклетки и развития первых месяцев беременности, что и определяет возможность ее дальнейшего пролонгирования [1, 3, 4].

НЛФ обычно характеризуется как отложенное по времени или нарушенное секреторное превращение эндометрия вследствие недостаточной продукции прогестерона corpus luteum (ЖТ).

НЛФ как термин впервые предложил Кастельбаум в 2002 году. НЛФ – состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы менее 11 дней и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на 2 дня [2, 4].

В течение лютеиновой фазы высокий уровень прогестерона способствует превращению секреторной стромы эндометрия в высокоспециализированную децидуальную ткань, продуцирующую экстрацеллюлярный матрикс, цитокины и ростовые факторы, и позволяет сохранить баланс между активацией и ингибированием инвазии трофобласта в эндометрий.

Функция прогестерона в менструальном цикле очень многогранна, он оказывает центральное и местное действие [3, 8]:

- Блокада роста новых фолликулов.
- Секреторная трансформация эндометрия.
- Формирование «окна имплантации».

- Уменьшение порога возбудимости миомерия – токолитический эффект.
- Поддержание тонуса гладкомышечных волокон шейки матки.
- Снижение уровня простагландинов, влияние на соотношение их фракций.
- Предшественник плодовых стероидов начиная с I триместра беременности.

Процесс формирования, функционирования и регресса ЖТ находится под строгим контролем репродуктивной оси – гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а также иммунной системы и некоторых факторов роста. Нарушения в этой системе вызывают неполное завершение развития фолликула и отрицательно сказываются на качестве и продолжительности функционирования ЖТ [1, 3, 4, 6]. ЖТ представляет собой временно существующую железу внутренней секреции диаметром до 2 см, продуцирует прогестерон (до 25 мг/сут) в виде отдельных «выбросов», коррелирующих с пульсаторной секрецией лютеотропного гормона (ЛГ) – главного регулятора функции ЖТ в менструальном цикле. Если в данном менструальном цикле не произошло оплодотворения, продолжительность «жизни» ЖТ ограничивается 10–12 днями. Иммуногистохимическое изучение экспрессии прогестероновых рецепторов (ПР) в тканях эндометрия выявило, что недостаточная продукция прогестерона может привести к подавлению ПР в эпителиальных клетках эндометрия, что влечет за собой снижение или полную потерю его рецептивности к моменту имплантации плодного яйца [6, 7].

С внедрением молекулярных технологий в репродуктологию началась новая эра научных исследований, принесшая принципиально новое понимание многих процессов и позволившая говорить об имплантации как о «диалоге между эндометрием и плодным яйцом» в специфический период «окна имплантации». Было выявлено, что имплантация бластоцисты возможна только в период «окна имплантации», которое «открывается» в строго определенное время в менструальном цикле [3, 8]. Этот период характеризуется максимальной восприимчивостью эндометрия к сигналам – у человека он длится в среднем 4 дня – с 6-го по 10-й день после пика секреции (ЛГ), т.е. овуляции, или на 20–24-й день менструального цикла (при 28-дневном цикле). Репродуктивные клиники, работая с протоколами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), четко ориентируются на даты введения ЛГ, практические врачи – на дни менструального цикла.

Имеется возможность представить современную модель этапов имплантации.

Этапы имплантации

- Ориентация (оппозиция) бластоцисты.
- Адгезия.
- Инвазия.

Готовность бластоцисты к имплантации завершается после так называемого процесса hatching на 5-е сутки после оплодотворения. В это время бластоциста освобождается от

zona pellucida (глагол «hatch» – выводиться, вылупливаться) и приобретает структурность – имеет место обособление трофобласта и эмбриобласта. Далее происходит ориентация бластоцисты по отношению к эндометрию – клетки эмбриобласта занимают позицию строго в направлении слизистой оболочки матки [3, 6–8].

Гистологически «окно имплантации» соответствует концу ранней секреторной и началу средней секреторной фазы. Считается, что эндометрий может быть рецептивным, если соответствующие маркеры выявляются точно в среднюю фазу секреторной трансформации. Одним из ключевых ультраструктурных образований, участвующих в формировании рецептивности эндометрия, являются «пиноподии». Первое их описание «как структур адаптации эндометрия к имплантации» появилось в 1971 г. [6–8]. Пиноподии – микроскопические выпячивания на апикальной поверхности эпителиальных клеток эндометрия, выступающие в полость матки. Пиноподии являются трансформацией микровосинков центральной зоны апикальной поверхности эпителия эндометрия после овуляции.

Хронология развития трансформации

- 17-й день менструального цикла (ранняя фаза секреции) – микровосинки имеют максимальную длину, толщину и направлены в сторону полости матки.
- 19-й день менструального цикла – микровосинки уменьшаются в количестве, сливаются, уменьшаются в длину и начинают образовывать пиноподии.
- 20-й день менструального цикла – развитие пиноподии, похожие на грибы, – срок их жизни не превышает 48 ч.
- 21-й день менструального цикла – пиноподии в состоянии регресса, начинают появляться микровосинки.
- 23–24-й день менструального цикла (поздняя секреторная фаза) – клетка имеет куполообразную форму, апикальная часть полностью покрыта короткими микровосинками.

Предполагают, что основные рецепторы для прикрепления бластоцисты располагаются на поверхности пиноподий.

Таким образом, имея самые современные данные по основам репродуктологии [3, 6–8], можем сделать определенное заключение – для успешной имплантации необходимы следующие составляющие:

- Овуляция – зависит от гормональной полноценности менструального цикла.
- Созревание эндометрия и/или способность к имплантации («рецептивность») – зависит от работы ЖТ и выработки прогестерона.
- Образование пиноподий и/или возможность имплантации («окно имплантации») – зависит от работы ЖТ и выработки прогестерона.

Необходимо подчеркнуть существенное влияние прогестерона на уровни различных фракций простагландинов во II фазу менструального цикла [4, 7]. В менструальном цикле без оплодотворения уровень простагландина $PGF_{2\alpha}$ возрастает во II фазу менструального цикла в связи с участием данного простагландина в отторжении эндометрия во время менструации. Избыток его приводит к чрезмерному повышению сократительной функции миометрия и может быть причиной первичной дисменореи. Кроме того, избыточная продукция $PGF_{2\alpha}$ вызывает угнетение функции ЖТ, т.е. приводит к развитию НЛФ.

Для успешного продвижения оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе также необходима эффективная работа ЖТ. Это обусловлено тем, что физиологическая моторная функция труб зависит от соотношения $PGE_2/PGF_{2\alpha}$.

– В преовуляторную фазу и в момент овуляции $PGF_{2\alpha}$ способствует моторной функции трубы в направлении от матки.

– Транспорт оплодотворенной яйцеклетки требует конверсии: угнетается выработка простагландина $PGF_{2\alpha}$ и усиливается – PGE_2 .

Простагландин PGE_2 не только изменяет направление моторики трубы на противоположное – от ампулярной части к матке, он также способствует ее дилатации, что обеспечивает беспрепятственное продвижение делящейся яйцеклетки. Этому процессу также помогает простагландин $PGF_{2\alpha}$, выполняя роль «поршня», продвигая бластоцисту по маточной трубе.

Именно такое соотношение $PGE_2/PGF_{2\alpha}$, с преобладанием компоненты PGE_2 , обеспечивает физиологическую моторную функцию труб во II фазу менструального цикла, снижая возможность ее эктопической имплантации в трубе.

В последние годы появилось много работ, посвященных иммуномодулирующей и иммуносупрессивной активности прогестерона. В середине лютеиновой фазы цикла и при наступлении беременности на лимфоцитах появляются рецепторы к прогестерону. Т-хелперные лимфоциты (CD4+) под влиянием прогестерона начинают продуцировать прогестерониндуцированный блокирующий фактор (ПИБФ) (англ. progesteroneinduced blocking factor – PIBF), который ингибирует цитотоксичность естественных киллеров (ЕК). Выработка ПИБФ повышается с увеличением срока беременности [9–11].

Механизм действия ПИБФ

- Нарушение синтеза простагландинов – подавляет выработку арахидоновой кислоты, связываясь с фосфолипазой А4.
- Меняет иммунную реакцию организма матери в сторону образования менее активных ЕК.
- Эффективно защищает плод от иммунной агрессии со стороны материнского организма, смещая баланс цитокинов в сторону продукции регуляторных цитокинов, а не провоспалительных.

При снижении уровня прогестерона у женщин с НЛФ, связанной как с гормональными расстройствами, так и с нарушениями рецептивности эндометрия, увеличивается агрессивный клон клеток и продукция провоспалительных цитокинов, что ведет к прерыванию беременности [6, 7].

Диагностика НЛФ

Тесты функциональной диагностики:

1. Базальная температура

Van de Velde (1904 г.) впервые ввел в практику возможность определить длительность лютеиновой фазы с помощью измерения базальной температуры (БТ), в настоящее время можно использовать специальные тест-системы. Метод, основан на «термогенных» свойствах прогестерона, подтверждающих наличие пика ЛГ в середине цикла. Повышение БТ, как правило, отмечается через 1–2 дня после пика ЛГ в середине цикла, если оно продолжается менее 11 дней (начало менструации менее чем через 12 дней после повышения БТ), это свидетельствует о короткой лютеиновой фазе.

2. Прогестероновый индекс (ПИ)

Некоторые авторы относят уровень прогестерона (Пр) в сыворотке крови в течение всей лютеиновой фазы к наиболее надежному методу оценки функции ЖТ, но ежедневное определение этого гормона в клинической практике затруднительно и экономически невыгодно. Однократное определение Пр в утренние часы в середине лютеиновой фазы в с учетом длительности лютеиновой фазы по БТ дает хороший механизм ее оценки.

ПИ = концентрация Пр × количество дней лютеиновой фазы;

ПИ = $177 \pm 35 = N$ ПИ $\leq 107 =$ НЛФ.

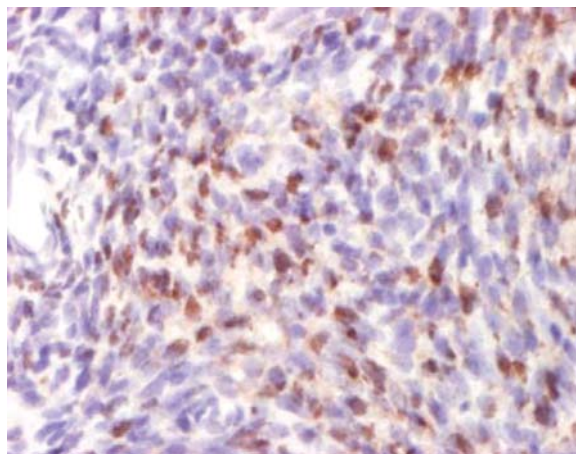


Рис. 1

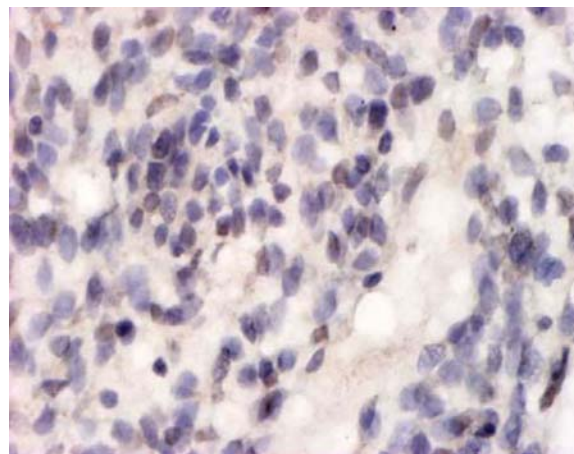


Рис. 2

3. Исследование гормонов крови

- Фолликулиновая фаза (4–6-й день менструального цикла)

ФСГ/ЛГ (N – 1,5:1, 1:1).

- Перiovуляторный период (12–14-й день менструального цикла)

Э2, ЛГ.

- Лютеиновая фаза (21–22-й день менструального цикла)
Пр, Пролактин, ТТГ, Т4, ДЭАС, 17αОН, тестостерон

4. УЗИ и доплерометрия:

- Фолликулометрия на 7–8, 9–10, 11–12, 13–14, 15–17 дни менструального цикла N – Ø 18–21 мм перед овуляцией.
- Толщина эндометрия – соответственно этим же дням цикла (N – 12–14 мм в период овуляции).
- Повышение эхогенности только в периферических отделах или его трехслойное строение.
- Соотношения объема ЖТ к объему яичника (N – 0,3 и более, НЛФ – 0,22 и менее).
- Структура ЖТ: НЛФ – наличие кистозной полости, занимающей 1/4–1/2 объема ЖТ; N – отсутствие кистозной полости.
- Толщины стенки ЖТ – N – 2,5–0,5 мм, НЛФ – 1,2±0,5 мм.
- Снижение кровотока в a.ovarica, a.uterina.

5. Гистологическое строение эндометрия (рис. 1–3)

Недостаточно подготовленный, нерцептивный эндометрий имеет следующие характеристики (рис. 1–2):

- плотность стромы более выражена, отсутствуют признаки прецидуальной реакции вокруг спиральных артерий;
- снижение накопления эндометриальных белков, синтеза энергетических субстратов (АДФ, АТФ, гликогена и др.);
- недостаточность рецепторного аппарата эндометрия (функционального и/или органического характера).

Исходя из понимания этиопатогенетических моментов НЛФ, по мнению международных экспертов [3–5], коррекция недостаточной работы ЖТ возможна только при экзогенном введении прогестинов (гестагенов) – большой группы синтетических прогестагеноподобных веществ, имитирующих все эффекты прогестерона. Учитывая репродуктивные планы пациенток, используются строго определенные гестагены – гестагены, обладающие свойствами натурального, эндогенного прогестерона. Поддержка лютеиновой фазы предполагает спонтанное вступление в беременность на фоне этого гестагена и необходимость поддержки данной беременности этим же гестагеном на протяжении определенного времени.

К группе натуральных гестагенов, зарегистрированных в Украине, относятся – микронизированный прогестерон (Эндометрин, Утрожестан, Лютеина), масляный раствор

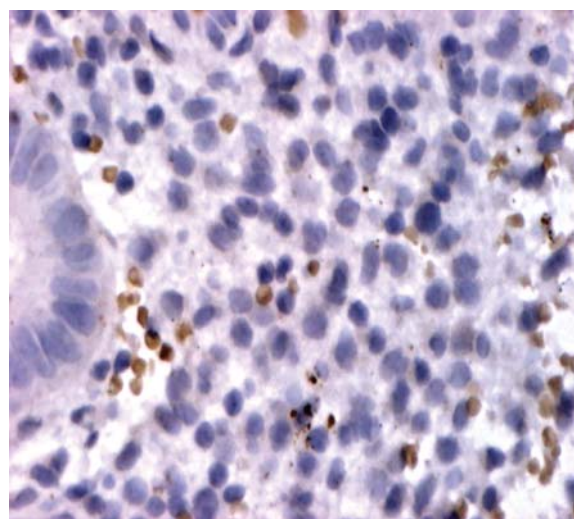


Рис. 3. Нормальное строение рецептивного эндометрия

прогестерона (инъекционные растворы прогестерона 1% и 2,5%) и 8% вагинальный гель прогестерона (Крайнон).

Трансдермальные формы прогестерона в практике не используются, так как необходима достаточно большая поверхность кожи для достижения физиологических концентраций гормона в крови. Следует помнить о различном влиянии на организм женщин микронизированного прогестерона в зависимости от перорального или вагинального пути введения. Данные литературы свидетельствуют [12], что локальное/вагинальное применение прогестерона может иметь преимущества по сравнению с пероральной формой, в связи с высокой скоростью метаболизма последней вследствие эффекта «первичного пассажа через печень», тогда как при вагинальном применении удается добиться более высокой биодоступности гормона и его поступления в матку при минимальном системном воздействии и хорошей переносимости. За последние годы проведено множество работ, включая те из них, где использовались вспомогательные репродуктивные технологии [13], в которых не было выявлено неблагоприятного влияния на плод доз прогестерона, применяющихся для лечения НЛФ.

Как известно, прогестерон, а точнее его активные метаболиты – прегнанолон (3-альфа-гидрокси-5-бета-прегнан-20-он) и аллопрегнанолон (3-альфа-гидрокси-5-альфа-прегнан-20-он), воздействуя на ГАМК-ергические механизмы, оказывают анксиолитическое действие, сходное с таковым бензодиазепиновых транквилизаторов [14].

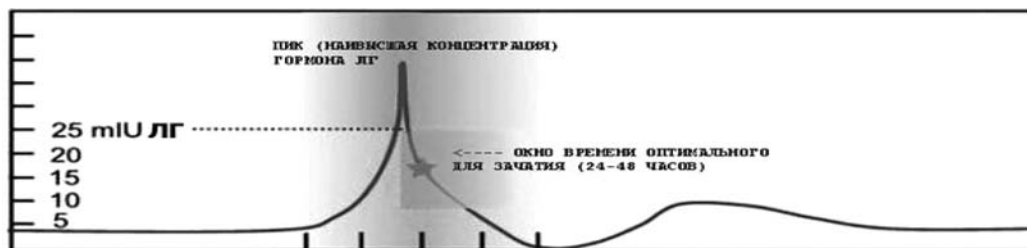


Рис. 4

Алгоритм ведения пациенток с НЛФ и подготовка к беременности

1. Диагностика НЛФ.

2. Поддержка II фазы менструального цикла – Эндометрин® вагинально с 16-го до 28-го дня менструального цикла по 100 мг утром и вечером однократно – прямой утеротропный эффект.

Эндометрин® – препарат, содержащий прогестерон натурального происхождения, полученный путем экстракции из *Dioscorea mexicana* (мексиканский батат). Натуральный микронизированный прогестерон в виде быстрорастворимой лекарственной формы – таблетки для вагинального применения. Аппликатор позволяет избежать инфицирования при введении таблетки и обеспечивает дополнительное удобство при применении.

3. Констатация овуляции (БТ, тесты на овуляцию (тесты SOLO и SOLO mini) и определение длительности лютеиновой фазы (БТ).

Скрининг-тесты не определяют пороговый уровень концентрации ЛГ (в фазу менструации, фолликулиновую и лютеиновую фазы). Во время овуляции повышение концентрации превышает пороговый уровень теста, поэтому появляются тестовые линии – результат положительный (рис. 4). Кроме того, скрининг-тесты определяют момент для реализации зачатия – запас времени составляет 24–48 ч.

4. Констатация беременности за 2–3 дня до ожидаемой менструации (тесты на беременность – Duet, Sezam, Ultra) – чувствительность составляет 10 мМЕ/мл с 7-го дня после оплодотворения

Алгоритм ведения пациенток в ранние сроки беременности

Продолжение приема Эндометрина – вводят вагинально по 1 таблетке 2 раза в день, начиная со дня идентификации беременности или имплантации эмбриона.

Диагностика благополучия беременности и поддержка беременности в ранние сроки – количественное определение хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) дважды с интервалом 48 ч.

ХГЧ – аналог ЛГ во время беременности, выполняет ту же роль в плане работы ЖТ и выработки прогестерона. ХГ прогрессивно увеличивается в своей концентрации при благополучном размещении (место имплантации) и развитии беременности. До 8-й недели беременности ХГЧ является маркером благополучия хориона/трофобласта – его уровень увеличивается в 2 раза каждые 48 ч, соответственно увеличивается и продукция прогестерона ЖТ. В сроке 7–8 нед беременности продукция ХГЧ начинает снижаться – ЖТ предстоит завершить свою работу к сроку 10–12 нед гестации. Это обусловлено тем, что формирующаяся плацента перебирает гормональную продукцию и поддержку беременности на себя. Именно эти сроки

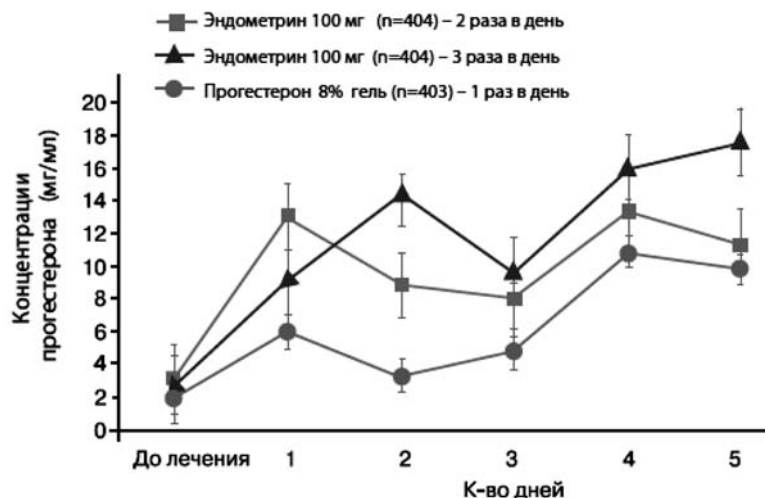


Рис. 5

считаются «критическими сроками» в развитии беременности. Беременность индуцированная гормональной поддержкой при НЛФ препаратом Эндометрин, требует продолжения приема микронизированного прогестерона в поддерживающей дозе Эндометрина до 12 нед гестации – до момента установления стабильной секреции прогестерона плацентой.

При наличии клинической картины угрозы прерывания беременности (боли, кровянистые выделения), доза Эндометрина не увеличивается, она остается прежней – 200 мг/сутки. Это обусловлено уникальными особенностями высвобождения активного микронизированного прогестерона в препарате Эндометрин, обеспечивающее быстрое всасывание и стабильную концентрацию.

Профилактика и лечение привычного невынашивания беременности

- При отсутствии объективных признаков угрозы прерывания беременности, но высокой степени риска невынашивания необходимо назначение Эндометрина в поддерживающей дозе – 200 мг/сут.
- Особое внимание уделяют лечению в критические сроки – 7–8 нед и 11–12 нед – при необходимости повышение дозы Эндометрина до 400 мг/сут.
- Лечение Эндометрином проводят на протяжении 10–12 нед гестации.

Фармакокинетика и фармакодинамика Эндометрина®1

Вагинальное введение Эндометрина (в других странах препарат имеет название Lutinus) создает стабильную концентрацию прогестерона в течение 24 ч при применении 100 мг 2 раза в день [16]. Прием Эндометрина 3 раза в день (рис. 5) обеспечивает более предсказуемый фармакокинетический профиль с постоянной концентрацией C_{max} и AUC_{0-24} .

Концентрация Эндометрина и инъекционного прогестерона в месте их действия

Показатель	Эндометрин		Инъекционный прогестерон	
	100 мг 2 раза в день	200 мг 1 раз в день	200 мг 2 раза в день	50 мг в день
Стабильная концентрация в сыворотке (нг/мл)	12,5	13,2	13,0	30,3
Уровень прогестерона в тканях (нг/г белка)	7,1	14,3	91,1	0,71

Минимальная концентрация остается стабильной на протяжении ≥ 10 дней при постоянном режиме приема.

Эндометрин также обеспечивает значительно более высокую концентрацию прогестерона в месте действия – прямой утеротропный эффект, чем инъекционный прогестерон (таблица).

Проведено исследование по определению концентрации

прогестерона при различных путях его введения [17]. При введении вагинально Эндометрина (100 мг 2 раза в день) отмечается стабильная концентрация прогестерона в тканях – 7,1 нг/г белка. Инъекционный прогестерон (в дозе 50 мг в день) – имеет концентрацию прогестерона 0,71 нг/г белка в тканях.

**Недостатність лютеїнової фази – патогенетичні аспекти діагностики та лікування (клінічна лекція)
Г.Ф. Рощина**

Діагностика та її адекватна корекція – реальна можливість вступу у вагітність. Вибір оптимальних препаратів, контроль під час лікування і тривалість терапії визначають подальший перебіг вагітності.

Ключові слова: недостатність лютеїнової фази, діагностика і лікування, вагітність, гормональні препарати.

**Luteal-phase Defect - Pathogenetic Aspects of Diagnostics and Treatment (clinical lecture)
G.F. Roschina**

Diagnostics and its adequate correction is a real possibility to conceive. The choice of the optimal medical products, treatment control and the duration of the therapy determine further gestation course.

Key words: luteal-phase defect, diagnostics and treatment, gestation, hormonal preparations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Серебрянникова К.Г., Бабаченко И.И. Морфологические и иммунологические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием // Архив патологии. 2008. – №4. – С. 31–34.
2. Гилязутдинова З.Ш., Гилязутдинов И.А. Бесплодие при нейроэндокринных синдромах и заболеваниях. – Казань: Полиграф. – 1998. – 412 с.
3. Гузов И.И. Введение в медицину репродукции. Зачатие у человека. Стероидные гормоны и другие медиаторы имплантации. Введение в репродуктологию. Режим доступа: <http://www.centr-reprodatu.ru>.
4. Ранние сроки беременности /Под ред. Радзинского В.Е. Оразмурадова А.А. – М.: Status Praesens. 2009. – 480 с.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ. – 2004. – 528 с.
6. Kelly RW., King AE., Crichley HO. Cytokine control in human endometrium. Reproduction. – 2001; 21 (1). – P. 3–19.

7. Sugino N., Karube-Harala A., Taketani T. at all. Withdrawal of ovarian steroid stimulates prostaglandine F2a production through nuclear factor kappa B activation via oxygen radicals in human endometrial stromal cells. J. Repr. Dev. 2000; 50:215–25.
8. Quinn C., Casper R.F. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity// J. Reprod. Immunol, 2009. – Vol. 39. – P. 117–131.
9. Nikolaos Vrachnis, Fotodotis M. Malamas, Stavros Sifakis, Panayiotis Tsikouras, Zoe Iliodromiti. Immune Aspects and Myometrial Actions of Progesterone and CRH in Labor // Clin. Rev. Immunol, 2012. – Vol. 2012. article ID 937618.
10. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy //J Steroid Biochem Mol Biol, 2005 Dec; 97 (5): 389–96.
11. Laskarin G, Tokmadzic VS, Strbo N, Bogovix T, Szekeres-Bartho J, Randix L, Podack ER, Rukavina D. Progesterone induced blocking factor (PIBF) mediates progesterone induced suppression of decidual lymphocyte cytotoxicity.// Am J Reprod Immunol, 2002 Oct;48 (4):201–9.
12. Tavanitou A., Smitz J., Bourgain C., Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments //Human Reproduction Update 2000, Vol. 6, № 2. – P. 139–148.
13. Doody K.J., V.L. Schnell, et al. Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, open-label, prospective in-vitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation// Fertil Steril, 2009, 91 (4): 1012–1017.
14. Freeman EW, Purdy RH, Coutifaris C, Rickels K, Paul SM. Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers.// Neuroendocrinology 1993, Oct. 58 (4), 478–84.
15. C. Di Renzo, A. Rosati. A. Mattei et al. The changing role of progesterone in preterm labour. BJOG; vol.112, no.1 pp. 57–60, 2005.
16. Blake E.J., P.M. Norris et al. «Single and multidose pharmacokinetic study of a vaginal micronized progesterone insert (Endometrin) compared with vaginal gel in healthy reproductive-aged female subjects». Fertil Steril. 2009.
17. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by i.m. and vaginal routes: a comparative study. Fertil Steril 1994;62:485–90.