

## КЛАСС ПРЕПАРАТОВ «ПРОГЕСТАГЕНЫ»

**В лекции рассмотрены вопросы синтеза, классификации, дозирования, фармакокинетики, фармакодинамики, показаний и противопоказаний к применению класса препаратов «прогестагены».**

Осознание роли женских половых стероидных гормонов в решении многих проблем репродуктивного возраста, пери- и постменопаузы способствовало бурному развитию производства их синтетических аналогов. Характерно, что синтез эстрогенов, пройдя через этап создания пролекарства местранола, фактически остановился в течение ряда лет на производстве его активного метаболита этинилэстрадиола (1939 год, *Inhoffen et al.*), который используется во всех препаратах оральной контрацепции, но с постепенным снижением дозы. В то же время индустрия синтетических аналогов прогестерона - прогестагенов (прогестинов, гестагенов) оказалась чрезвычайно динамичной и интенсивной, что понятно, так как именно они, блокируя овуляцию, обеспечивают надежный контрацептивный эффект, а также широко используются для лечения многих гинекологических заболеваний.

Понимание отличительных особенностей и свойств большого числа различных прогестагенов невозможно без обращения к структуре стероидных гормонов. Эта структура, берущая начало из холестерина (холестерина), представлена тремя шестичленными и одним пятичленным циклами (кольцами), расположенными в двух горизонтальных плоскостях, обозначаемых как А, В, С и D (рис.1). Основу структуры составляют 17 атомов углерода, занимающие каждый угол и имеющие стандартную нумерацию. В дополнение к ним атомы углерода могут располагаться в положениях 10 (атом С-19), 13 (атом С-

18) и в виде боковой цепи к С-17 (атомы С-20 и С-21).

Различия в свойствах стероидных гормонов определяются числом и типом заместителей (химических групп), располагающихся по структуре молекулярного скелета, по числу и положению двойных связей и стереохимической конфигурации. Пространственную ориентацию стереоизомеров обозначают приставками или буквами «цис» или «β» и «транс» или «α».

Номенклатура половых стероидных гормонов зависит от числа и положения метиловых групп: одна в месте С-18 - эстр-ан, две в положении С-19 - андростан, две угловые, т.е. в положениях С-18 и С-19 плюс боковая цепь в положении С-17 - Pregnан, у которого 21 атом углерода.

Синтез прогестагенов, впервые начатый в конце 40-х годов, получил промышленное развитие в 60-х - 70-х годах. Первым был модифицирован тестостерон в прогестаген этистерон за счет введения в положение С-17 этиниловой группы. В дальнейшем для снижения побочного андрогенного действия прогестагенов была удалена метиловая группа из позиции С-19 (19-nor). Прогестагены, молекула которых была лишена метиловой группы в положении С-19 и имела этиниловую группу в положении С-17, стали называться норстероидами или норпрогестагенами: нор-этистерон, норэтинодрел, норгестрилон и др. (рис.2).

Введение в молекулу дополнительной этиниловой группы в позиции С-13 способствовало созданию

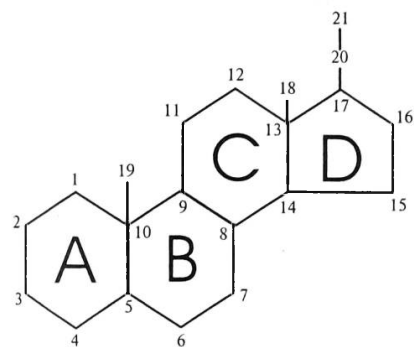


Рис.1 Скелет стероидных гормонов

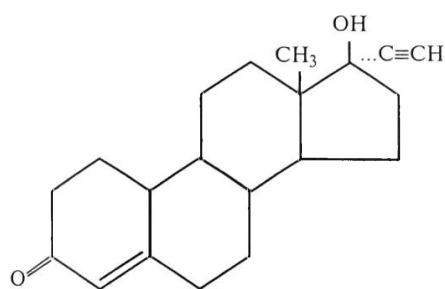


Рис.2. Норэтистерон

поколения более активных нор-стероидов, которые назвали го-нанамидом левоноргестрела, дезогес-трела, гестагена, норгестимата (рис.3).

Другим источником синтеза прогестагенов явилась молекула прегнана, что обеспечило их боль-шее сходство с прогестероном (рис.4).

Классификация прогестагенов представлена в табл.1.

Развитие синтеза прогестаге-нов из двух разных источников - молекулы тестостерона, лишен-ной основных андрогенных свойств, и молекулы прегнана - привело к мысли о целесообразно-сти комбинации их наиболее удач-ных характеристик за счет уда-ления из положения C-17 молеку-лы 19-норстероида этиниловой группы, отсутствующей в фор-муле прегнана.

Полученные таким образом гибриды обладают высоким срод-ством к рецепторам прогестеро-на (промегестон), не проявляют выраженных андрогенных свойств и обладают достаточно хорошей антигонадотропной активностью (альтrenoгест, гестринон). Эти свойства препаратов определили области их применения: промеге-стон используют для лечения не-

достаточности лютеиновой фазы, гестринон - для лечения эндометриоза (Oettel et al., 1995).

В начале 1980-х годов создан еще один прогестаген такого пла-на - диеногест (препарат STS-557), являющийся 19-норстерои-дом без этиниловой группы в по-зиции 17α.

Исследования фармакокинети-ки, биотрансформации, биодоступности и других пара-метров показали, что даже не-большие изменения в структуре прогестагена способствуют за-метным отличиям в их характе-ристиках и активности.

Было установлено, что неко-торые прогестагены активны как в своей естественной форме, так и в виде метаболитов. Другие же по существу являются прогормо-нами или пролекарствами, так как действуют через своих мета-болитов. Например, норгестимат обладает непосредственной ак-тивностью, но и активен через метаболит 17-дезацетилноргес-тимат. Пролекарством факти-чески является дезогестрел, так как биологически активным он становится, метаболизируясь в 3-кетодезогестрел. То же касает-ся линестренола, который, про-ходя первичный путь через пе-чень, быстро превращается в ак-тивный норэтистерон.

Характеризуя прогестаген, учитывают его биологическую потенцию, сродство (аффини-тет) к рецепторам прогестеро-на и андрогенов, сродство к транспортным белкам: секс-гормон связывающему глобулину (СГСГ) и кортизол связывающе-му глобулину (КСГ), влияние на метаболизм липопротеинов, угле-водный обмен, сопутствующие эстрогенное, антиэстрогенное, андрогенное, антиандрогенное и другие свойства, которые могут проявляться как побочные при клиническом использовании пре-парата. Отслеживают характе-ристики, касающиеся метаболизма и экскреции препарата, его пери-од полураспада, токсичности и

др.

Чрезвычайно важным свой-ством прогестагена, фактически определяющим целесообразность его назначения, является биоло-гическая потенция препарата. Биологическую потенцию опреде-ляют с помощью различных ме-тодов, исследуя связывание рецеп-торов половых стероидов, исполь-зуя биологические и клинические тесты.

Понятно, что степень связы-вания рецепторов к прогестеро-ну и другим половым стероидам, то есть конкуренция за облада-ние рецепторами, содержащими-ся в ядрах клеток эндометрия, будет во многом определять кли-нический эффект того или иного препарата. Сродство или аффи-нитет к рецепторам прогестеро-на обычно оценивают по отноше-нию к таковому у прогестерона или другого контрольного препа-рата (например, стероида R-5020), принимая его аффинитет за 100%.

Оценка биологической потен-ции прогестагенов с этих позиций свидетельствует о заметных раз-личиях в их способности связы-вать рецепторы матки к прогес-терону: очень высоким сродством,

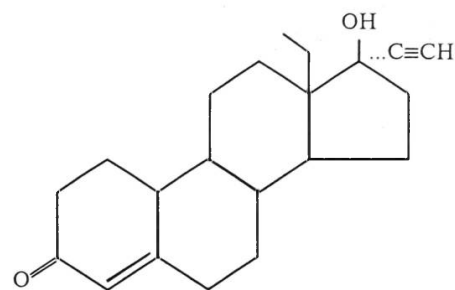


Рис.3. Левоноргестрел

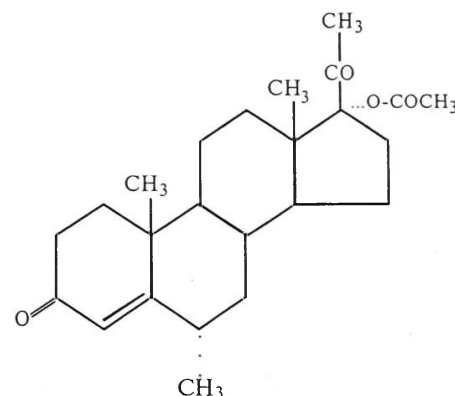


Рис.4. Медросипрогестерон ацетат

Натуральные	Синтетические		
Прогестерон	<b>1. Структурно связанные с прогестероном (derivаты прегнана)</b> а. ацетиловые медроксипрогестерон ацетат ципротерон ацетат хлормадион ацетат медрогестон б. неацетиловые дидрогестерон (дуфастон)	<b>2. Структурно связанные с тестостероном (этинилловые 19-нортестостероиды)</b> а. derivаты эстрана норэтиндрон норэтинодрел норэтиндрон ацетат этинодиол диацетат норэтистерон линестренол б. derivаты гонана левоноргестрел дезогестрел гестоден норгестимат	<b>3. Структурно связанные с тестостероном и прогестероном (неэтинилловые derivаты норпрегнана)</b> промегестон норгестринон гестринон альтреногест диеногест

превышающим в 2,5 и более раза таковое у прогестерона, обладают медроксипрогестерона ацетат и левоноргестрел. Достаточно высокая степень сродства у гестодена. Низким сродством обладают дезогестрел и норгестимат (1/40 и менее от сродства прогестерона), а также - диеногест (10% от такового у прогестерона).

Низкая способность к связыванию рецепторов прогестерона при выраженном клиническом действии характерна для прогестагенов - пролекарств, действующих через свои активные мета-

болиты. В то же время исследования, выполненные в этом направлении для диеногеста, имеющего большое число метаболитов, исключили для него принцип пролекарства.

Прогестагены отличаются и по сродству к андрогенным рецепторам в матке: derivаты 19-норэтистероидов, как правило, обладают достаточно высоким аффинитетом к андрогенным рецепторам, тогда как диеногест и derivаты прегнана не обладают или обладают очень низким аффинитетом к этим рецепторам.

Биологическая потенция про-

гестагенов отражается и в дозах, необходимых для: а) полной секреторной трансформации эндометрия, б) подавления овуляции.

Полная секреторная трансформация эндометрия не должна сопровождаться сколько-нибудь значимыми повреждениями его структуры: отеком, микрокровотечениями, микротромбозами, другими нарушениями микроциркуляции. Состояние желез эндометрия должно приближаться к физиологическому, сопровождаться достаточной секреторной активностью.

Доза, защищающая эндомет-

Дозы прогестагенов, необходимые для блокады овуляции и секреторной трансформации эндометрия

Таблица 2

Прогестаген	Доза, трансформирующая эндометрий, мг/цикл	Доза, блокирующая овуляцию, мг/сут
Прогестерон натуральный	200	400
Микронизированный прогестерон	200-300	300
Медроксипрогестерон ацетат	80	10
Ципротерон ацетат	20	1.0
Хлормадион ацетат	20	1.0-2.0
Дидрогестерон	150	30
Норэтистерон	100	0.4
Норэтистерон ацетат	50	0.5
Линестренол	70	2.0
Левоноргестрел	6	0.06
Гестоден	2-3	0.03
Дезогестрел	2	0.06
Норгестимат	8	0.2
Диеногест	6.5-7	1.5-2.0

Гормон	СГСГ, кд, ммоль $\times 10^9$	КСГ, кд, ммоль $\times 10^9$
Эстрадиол	5	>10
Эстрон	>10	>100
Тестостерон	2	>100
Дигидротестостерон	1	>100
Прогестерон	>100	2
Кортизол	>100	3

\* - Siiteri R., Febres F., 1979

рий от действия эстрогенов, должна быть оптимально-минимальной, то есть самой низкой из эффективных для обеспечения секреторной трансформации. Необходимость такого подхода к подбору дозы прогестагенов диктует не совсем благоприятное их влияние на спектр липопротеинов и углеводный обмен. Поэтому желательна максимальная сбалансированность дозы прогестагена с таковой у эстрогенного компонента, чтобы в препаратах для ЗГЛ доминировало метаболическое действие эстрогенов и местное (на эндометрий) прогестагенов.

Подбор дозы, обеспечивающей адекватную трансформацию эндометрия с последующим кровотечением отмены, проводят на женщинах, подвергшихся операции удаления яичников или находящихся в мено- постменопаузе (тест Каупмана). В табл.2 представлены дозы различных прогестагенов, необходимые для достаточной секреторной трансформации эндометрия у женщин, получающих эстрогены. Они достаточно высоки как у дериватов прегнана, так и 19-норстероидов. Исключение составляют прогестагены-гонаны (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат), а также диеногест.

Чрезвычайно важна потенция прогестагенов в отношении блокады овуляции, что необходимо для надежной контрацепции. Степень антигонадо-тропной активности или способность ингибировать предовуляторное освобождение ЛГ очень различна у прогес-

тагенов, дериватов 19-нортестостерона и прегнана. Оптимальными для этих целей являются этиниловые 19-норстероиды - гонаны: левоноргестрел, дезогестрел, норгестимат, гестоден, обеспечивающие максимальный контрацептивный эффект. Доза, блокирующая овуляцию, у них составляет лишь 0.03-0.2 мг/сут (табл.2).

В то же время антигонадо-тропный эффект значительно слабее у производных прегнана и диеногеста: эти препараты предпочтительнее как компоненты программы заместительного гормонального лечения в пери- и постменопаузе.

Очень значимой характеристикой прогестагена является степень сопутствующей андрогенной активности. С точки зрения клинического применения прогестагенов даже предложено классифицировать их с учетом побочного андрогенного эффекта: низкий, средний, высокий. Подобный подход объясняется связью между андрогенами и неблагоприятными метаболическими сдвигами в организме, развитием атеросклеротических и тромботических сердечно-сосудистых заболеваний. Полагают, что прогестагены с низкой или отсутствующей андрогенной активностью не оказывают такого отрицательного влияния на метаболизм липопротеинов, как большинство дериватов 19-норстероидов. Тем не менее нежелательное действие на спектр липопротеинов есть и у некоторых производных прегна-

на, но отрицается у микронизированного прогестерона и диеногеста. В целом же этот вопрос недостаточно изучен, выводы часто строятся на небольшом числе непродолжительных наблюдений, не всегда выдержана методическая база исследований.

Помимо неблагоприятного влияния на метаболизм, прогестагены с сопутствующим андрогенным эффектом способствуют появлению симптомов андрогенизации - гирсутизма, алопеции, акне и др. Существует зависимость между эффектом андрогенизации и длительностью приема препарата. Этот эффект отмечен и при использовании норстероидных имплантов или инъекций (например, норгестрела, норэтиндрона), что доказывает его независимость от первичного прохождения препаратов через печень.

Как известно, половые стероидные гормоны и кортизол присутствуют в сыворотке крови в свободном и связанном состоянии. Связывающими их белками являются продуцируемые в печени  $\beta$ -глобулин или секс-гормон, связывающий глобулин (СГСГ) и  $\alpha$ -глобулин (КСГ), называемый также транскортином. Основная функция связывающих белков - ограничение концентрации свободных тестостерона (для СГСГ) и кортизола (для КСГ) в сыворотке крови и, следовательно, ограничение их влияния на организм.

Действие стероидных гормонов проявляется через их связь с соответствующими рецепторами, расположенными в ядрах кле-

ток тканей-мишеней. Способностью связываться с рецепторами к прогестерону, эстрогенам, андрогенам обладают и прогестагены. Степень связывания соответствующих рецепторов, то есть сродство или аффинитет к рецепторам у прогестагенов чрезвычайно варьирует. Например, сродство к андрогенным рецепторам в матке у прогестагенов с таким разным происхождением, как прогестерон, левоноргестрел и диеногест соответственно составляет 0.01, 53 и 0.84%, в то время как сродство к эстрогеновым рецепторам в той же ткани у всех трех менее 0.01%.

Таким образом, как минимум, два условия необходимы для проявления действия стероидного гормона - его связывание с рецепторами, расположенными в ядрах клеток органов-мишеней, и уровень не связанного с транспортным белком, то есть свободного, способного соединяться с соответствующими рецепторами гормона в сыворотке крови.

Так как емкость и концентрация СГСГ и КСГ ограничены, то за связывание с ними может быть конкурентная борьба, в результате которой вытесняемый гормон (например, тестостерон) оказывается в достаточно высоких кон-

центрациях в сыворотке крови и, следовательно, через рецепторный аппарат проявляет свое усиленное действие.

Несмотря на то, что СГСГ связывает не только тестостерон, но и эстрогены, сродство последних к глобулину значительно меньше (табл. 3). Кроме того, эстрогены влияют на биосинтез СГСГ. Поэтому у женщин уровень СГСГ значительно выше, чем у мужчин. Очевидно, что увеличение уровня СГСГ в сыворотке крови является индикатором уменьшения в ней свободного тестостерона, то есть уровень СГСГ обратно коррелирует со свободным уровнем тестостерона.

Эстрогены оказывают влияние и на биосинтез транскортина (КСГ). Уровень свободного кортизола в сыворотке крови составляет лишь 8% от общего. Помимо кортизола, КСГ связывает лишь прогестерон (см. табл.3).

Прогестагены, обладающие высокой андрогенной активностью, связываются с СГСГ, вытесняя таким образом тестостерон и переводя его в свободное (то есть активное) состояние. Поэтому по уровню СГСГ в сыворотке крови можно судить о степени андрогенных свойств того

или иного прогестагена, о степени его сродства к СГСГ. Высоким сродством к СГСГ обладают некоторые дериваты 19-нортестостерона, включая левоноргестрел и гестоден. С другой стороны, норгестимат, также являясь дериватом 19-нортестостерона, близким по структуре к левоноргестрелу и гестадену, имеет низкое сродство к СГСГ, не вытесняет тестостерон из его связи с белком даже при длительном назначении.

Сродство к СГСГ фактически отсутствует у дериватов прегнана, родственных прогестерону. Не обладает сродством к СГСГ, а также к КСГ, и диеногест. У этих прогестагенов исключается возможность конкурентного замещения и вытеснения тестостерона, следовательно, отсутствует андрогенный эффект. Более того, некоторые из них демонстрируют антиандрогенное действие - от слабого (норгестимат) до умеренного (диеногест) и выраженного (ципротерон ацетат).

Прогестагены могут также обладать сопутствующим эстрогенным и антиэстрогенным действием. Уровень эстрогенного влияния прогестагена оценивают с помощью кольпоцитологии. Эс-

Профиль прогестагенов

Таблица 4

Прогестагены	Эстрогенное	Анти-эстрогенное	Андрогенное	Анти-андрогенное
Прогестерон	-	+	-	-
Дигидростерон	-	+	-	-
Медروксипрогестерон ацетат	-	+	-	(+)
Ципротерон ацетат	-	(+)	-	++
Норэтистерон ацетат	+	+	+	-
Норгестимат	-	(+)	-	(+)
Линестренол	+	+	+	-
Левоноргестрел	-	++	+	-
Дезогестрел	-	+	-	-
Гестоден	-	+	(+)	-
Диеногест	-	(+)	-	+ / ++

нет эффекта - ;  
слабый эффект (+) ;

выраженный эффект + ;  
очень сильный эффект ++

трогенное влияние, присущее прогестагену, будет способствовать усилению биосинтеза в печени транспортных белков - СГСГ и КСГ. Поэтому выраженное побочное эстрогенное действие проявится в повышении их уровня в сыворотке крови на фоне приема соответствующего прогестагена. В то же время по причинам, указанным выше, этот эффект будет подавлен, если прогестаген одновременно обладает сильным андрогенным действием.

Следует отметить, что как и андрогенный, так и заметный эстрогенный эффект у прогестагена, как правило, нежелателен. В оральной контрацепции он может усиливать связанный с этинилэстрадиолом риск тромботических осложнений, в заместительной гормональной терапии - проявлять дополнительное влияние на эндометрий, в любых случаях - затруднять сбалансированное действие гормональных препаратов. То же можно сказать и об антиэстрогенном влиянии, усиливающим неблагоприятный эффект прогестагенов на спектр липопротеинов.

Теоретически идеальный прогестаген должен быть максимально приближен по своим качествам к прогестерону, но обладать значительно усиленным по сравнению с ним антигонадоотропным и трансформирующим эндометрий действием. В то же время многие побочные свойства прогестагенов становятся их достоинствами и широко используются в клинической практике: антиандрогенный эффект ципротерона ацетата помогает при андрогенизации, связанной с поликистозными яичниками (препараты Диане-35, андрокур);

сопутствующий андрогенный и слабый эстрогенный эффект дегривата норэтистерона - тиболона (ливиала) обеспечил ему внеконкурентное место в качестве препарата для заместительного гормонального лечения (лечения и профилактики остеопороза) у женщин с длительной постмено-

паузой. Эти примеры могут быть продолжены.

Фактически все прогестагены оказывают неблагоприятное влияние на метаболизм углеводов. С нашей точки зрения, объяснение этому лежит в физиологических процессах беременности, при которых плацента продуцирует большие количества прогестерона. Прогестерон, снижая востребованность материнскими тканями глюкозы и инсулина (по существу, провоцируя состояние, близкое к диабету II типа), способствует относительно высоким уровням гликемии у беременных женщин и, следовательно, достаточному транспорту глюкозы через плаценту к плоду. Так как плацента непроницаема для инсулина, поступление к плоду глюкозы индуцирует его биосинтез  $\beta$ -клетками поджелудочной железы плода. Продуцируемые инсулин и связанные с ним цитокины - инсулинозависимые факторы роста I и II - обеспечивают свою роль в росте и развитии плода.

«Антагонистические» отношения прогестерона с углеводным обменом фактически переданы прогестагенам. Возможное исключение составляют некоторые прогестагены - гонаны, а также ду-фастон, диеногест. Поэтому назначение прогестагенов предполагает периодический контроль уровня гликемии.

Таким образом, лечащий врач сталкивается в своей практике с большим числом препаратов прогестагенов, имеющих различия в строении и, следовательно, существенные различия в своих свойствах, в фармакокинетике и фармакодинамике. Вместе с тем, есть определенные сходства в прогестагенах, относящихся к одной и той же группе по происхождению, что помогает правильно ориентироваться при выборе того или иного препарата.