

Гестагены: структура, действие, практическое применение.

В.В. Корхов, М.А. Петросян

ФГБУ “НИИАГ им. Д.О. Отта” СЗО РАМН

Менделеевская линия, д.3, Санкт-Петербург, 199034

Гестагены – это стероидные гормональные препараты, которые вызывают секреторную трансформацию эндометрия и сохраняют беременность. Родоначальник прогестерономиметических соединений – прогестерон – быстро инактивируется в печени и обладает слабой гестагенной активностью в сравнении со многими синтетическими прогестагенными препаратами. Однако, способность связываться с рецепторами (аффинность) не является достаточно приемлемым критерием для оценки гестагенной активности стероидных соединений. Например, прогестерон, медроксипрогестерон, норэтистерон, норгестрел характеризуются высоким сродством к рецепторам, обеспечивая их 100%-ное связывание. Однако, по другим тестам и результатам клинических наблюдений, эти препараты значительно отличаются по гестагенной активности.

Биологические эффекты гестагенов обусловлены их взаимодействием со стероидными рецепторами (В.И. Кулаков, В.Н. Серов, 2005). Взаимодействие с мембранными рецепторами определяет негеномные эффекты гестагенов. Внутри клетки гестагены связываются с цитозольными рецепторами, представляющими собой ядерные белки. В результате проявляются так называемые геномные (медленные) эффекты, а именно: физиологические и морфологические изменения в органах-мишенях.

Гестагены, имеющие норстероидную структуру, могут взаимодействовать не только с прогестероновыми рецепторами, но и с рецепторами других стероидных гормонов (андрогенными, глюко- и минералокортикоидными, эстрогенными), медиаторными катехоламинергическими, ГАМК-ергическими системами и др. С другой стороны, производные прогестерона, как правило, лишены указанных побочных эффектов. Так, аналог 17 α -гидроксипрогестерона – ацетомепрегенол, обладающий высокой гестагенной активностью, не оказывает андрогенного, анаболического, глюко- и минералкортикоидного, антиэстрогенного и тимолитического действия.

Некоторые авторы, не являющиеся фармакологами, утверждают, что по гестагенной активности производные 17 α -гидроксипрогестерона примерно равны и незначительно превосходят эффект натурального прогестерона (М.Л. Полина, 2011). Это не соответствует действительности. Так, медроксипрогестерон значительно активнее прогестерона; ацетомепрегенол, разработанные нами, в опытах на инфантильных кроликах в тесте Клауберга-

МакФейла при энтеральном введении примерно в 25 раз активнее прогестерона. Особо следует отметить отсутствие у этого стероидного препарата прегнанового ряда эстрогенной активности, которая присуща в той или иной степени 19-норстероидам.

Особенности в химическом строении синтетических гестагенных соединений могут существенно влиять на распределение стероидов в органах-мишенях и в комплексообразовании их с биологически важными молекулами в клетках. Следует отметить, что фармакологическое действие стероидов зависит не только от химических и физических свойств молекулы соединения, но и от возможных продуктов его метаболизма.

Наиболее важными представителями гестагенов являются производные 17 α -гидроксипрогестерона (медроксипрогестерона ацетат, ацетомепрегенол, мегестрола ацетат, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат), производные ретропрогестерона (“дюфастон” – дидрогестерон), производные 19-нортестостерона (норэтистерона ацетат, левоноргестрел, гестоден, дезогестрел, норгестимат, диеногест и др.), производные спиролактона (дроспиренон).

Для практического врача химическая классификация гестагенов не имеет большого значения. С клинической точки зрения важно разделение гестагенов на андрогенные и антиандрогенные, метаболически активные, сильные и слабые гестагены. Точным и информативным методом определения гестагенной активности является классический метод Клауберга-МакФейла, выполняемый на инфантильных кроликах самках. В настоящее время М.А. Петросян и другими разрабатываются новые методы оценки активности гестагенных препаратов на клеточных культурах.

Остановимся на некоторых препаратах. Ципротерона ацетат оказывает гестагенное и антиандрогенное действие, конкурентно блокируя тканевые рецепторы андрогенов и понижая уровень андрогенов в крови. Терапевтический эффект проявляется при андрогенозависимых состояниях у женщин. Наиболее активным из перечисленных производных 17 α -гидроксипрогестерона является ацетомепрегенол, разработанный В.В. Корховым, Г.М. Кадатским, Г.С. Гриненко. Производные прогестерона используют для лечения дисфункциональных маточных кровотечений и некоторых форм вторичной аменореи. Другой областью применения гестагенов является заместительная гормональная терапия. Гестагены в этом случае применяют с целью защиты эндометрия от пролиферативного действия эстрогенов и, следовательно, профилактики развития гиперплазии и рака эндометрия.

Интересно, что особыми свойствами среди производных 19-нортестостерона обладает диеногест. Ему присущи свойства производных 19-нортестостерона и прогестерона. Поэтому диеногест выделяется в особый класс «гибридных» гестагенов. Он лишен андрогенных свойств и, более того, обладает антиандрогенным действием, благодаря чему метаболически нейтрален.

Другой стороной применения гестагенов является их включение в состав комбинированных оральных контрацептивов, а также в некоторых случаях – моногормональных препаратов.

Перспективным препаратом является дроспиренон из группы спиролактона. Этот препарат известен давно, но некоторые авторы (М.Л. Полина, 2011) преподносят его как новое явление в современной гинекологии. Однако, можно согласиться с тем, что этот препарат имеет интересные особенности действия, что позволяет его использовать в медицинской практике по различным показаниям.

Уникальный механизм действия дроспиренона помимо влияния на рецепторы прогестерона обусловлен его мощным антиминералкортикоидным и антиандрогенным действием. Кроме того, дроспиренон лишен эстрогенной и глюкокортикоидной активности, высокоселективен как гестаген за счет активации прогестероновых рецепторов. Поэтому он приемлем как контрацептивный препарат, а также лечебное средство, которое обеспечивает стабильность менструального цикла и проявляет антипролиферативное действие на эндометрий в постменопаузе.

В составе одной таблетки комбинированного орального контрацептива “Мидиана” имеется 3мг дроспиренона и 30мкг этинилэстрадиола. Назначают препарат в обычном циклическом режиме.

Дроспиренон эффективен при терапии акне, гирсутизма, предменструального синдрома, улучшает свойства кожи и волос. Оказывает некоторое кардиопротективное и антигипертензивное действие (М.Л. Полина, 2011)

Гестагены применяют и в акушерской практике при невынашивании беременности, как сохраняющую терапию. Имеются исследования, подтверждающие целесообразность использования гестагенов с целью прегравидарной подготовки в программах вспомогательных репродуктивных технологий (В.В. Корхов, Н.И. Тапильская, 2005).

Литература:

1. Корхов В.В., Тапильская Н.И. Гестагены в акушерско-гинекологической практике. СПб, Спец. Лит., 2005.
2. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. М., Издат. ‘Литтерра’, 2005.
3. Полина М.Л. Гестаген IV поколения Дроспиренон: новое явление в современной гинекологии. Москва: Редакция журнала Status Praesens, 2011, 20 с.