**Сравнительная характеристика прогестерона и синтетических прогестинов в аспекте клинического использования при терапии прогестерондефицитных состояний**

Профессор А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин? МГМСУ им. Н.А. Семашко

<http://www.rmj.ru/index.htm>Наверное, ни у кого не вызывает сомнения, что клиническая практика врача–гинеколога совершенно невозможна без использования прогестинов. Спектр использования этих препаратов несравнимо велик – это проведение прогестероновой пробы, гормональный гемостаз, лечение недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, лечение и профилактика гиперпластических процессов эндометрия, а также устранение угрозы прерывания беременности. В настоящий момент на отечественном фармакологическом рынке существует множество препаратов данной группы, созданных в разное время, а потому имеющих свои недостатки и преимущества. Руководства по лечению гинекологических заболеваний, представляя схемы терапии тех или иных патологий, просто перечисляют ряд прогестинов, не делая акцента на особенностях каждого из препаратов. Вследствие этого у многих врачей складывается неправильное представление о полной идентичности и взаимозаменяемости различных прогестинов, что сказывается на эффективности и переносимости проводимого лечения. Кроме этого, одним из немаловажных аспектов проблемы является отсутствие у многих гинекологов данных об экстрагенитальных эффектах прогестинов.

Уже с середины 70–х годов было известно, что изолированное повышение концентрации эстрогенов в крови или экзогенное введение только эстрогенов в значительной степени повышает риск развития рака эндометрия. В связи с этим с начала 80–х годов основной целью клинического использования прогестерона стала защита эндометрия. В частности, был хорошо известен тот факт, что рецепторы эстрогенов, расположенные в ядрах клеток, контролируют клеточный цикл эпителия желез эндометрия, то есть эстрогены индуцируют начало клеточного цикла, а прогестерон блокирует этот процесс, при этом экзогенно введенные синтетические прогестины также обладают этой способностью, но только в другой дозе.

В процессе подбора оптимальной дозы прогестагенов основное значение придавалось их способности вызывать у женщины в постменопаузе такую же гамму морфологических и биохимических изменений в эндометрии, как во время лютеиновой фазы менструального цикла женщины пременопаузального возраста.

Начало кровотечения после 11 дней введения прогестагенов являлось доказательством эффективной защиты эндометрия и наилучшим свидетельством клинической эффективности.

Однако в процессе накопления опыта фармакологические критерии эффективности и надежности различных прогестагенов претерпели существенные изменения. В контролируемых исследованиях на животных и человеке было показано, что концентрация натурального прогестерона, находящаяся в физиологических рамках лютеиновой фазы менструального цикла, не приводит к развитию каких–либо побочных эффектов. В то же время множество рандомизированных контролируемых исследований, проведенных на животных и человеке, показали, что некоторые из наиболее часто использующихся в клинической практике синтетических прогестинов в обычных дозах вызывают значительные изменения в концентрациях липидов, метаболизме глюкозы, а также оказывают воздействие на стенку артериальных сосудов.

Для предсказания возможности развития побочных эффектов исследователи сконцентрировали свое внимание на анализе химической структуры стероидных молекул и их способности связываться с различными рецепторами, используя классические опыты на животных. Однако ценность полученной информации была относительно низкой, поскольку результаты было затруднительно экстраполировать на человеческую модель.

По своей сути прогестины являются препаратами, повышающими биодоступность прогестерона при пероральном приеме, сохраняя при этом его эффекты на эндометрий. Метаболизм прогестерона ферментами ЖКТ и печени начинается с редукции 5a (в ЖКТ) и 5b (в печени) кольца А, а на втором этапе – гидроксилирование С–20 и/или С–17. Любое изменение кольца В снижает аффиннитет 5a или 5b–редуктаз и поэтому используется для повышения биодоступности пероральных прогестагенов и улучшения их связывания с рецепторами прогестерона.

Эти изменения включают подавление С–19 (19\_нор–тестостерон и прегнина дериватов), добавление 4,6–диеновой структуры (дидрогестерон, ципротерон ацетат) или метильного радикала к С–6 (медроксипрогестерон). Все эти препараты способны вызывать прогестагенные эффекты на организм в дозе, в 10 раз меньшей по сравнению с пероральным прогестероном.

Основным побочным эффектом различных синтетических прогестинов является остаточная андрогенная активность (дериваты 19–нор–тестостерона). Несмотря на уменьшение дневной дозы (по сравнению с прогестероном) некоторые прогестины, отличные по структуре от 19–нортестостерона, могут влиять на метаболизм глюкозы и холестерина, а также индуцировать дисфункцию эпителия. Имевшие место ранее предположения о том, что факторами, обеспечивающими надежность и эффективность прогестинов, могут быть более выраженный эффект при меньшей дозе и низкая андрогенная активность, в настоящий момент не могут быть использованы в качестве критерия для выбора оптимального прогестагена.

Прогестагены классифицируются на основании их способности связываться с рецепторами прогестерона в эндометрии, а также с рецепторами эстрогенов, кортизола, тестостерона и альдостерона. Однако эта классификация непригодна для предсказания основных побочных эффектов. К примеру, in vitro медроксипрогестеронацетат и прогестерон обладают приблизительно одинаковыми связывающими способностями, в то время как in\_vivo эти препараты имеют различные влияния на сердечно–сосудистую систему. Открытие рецепторов прогестерона в других тканях – эндотелии сосудов, гладкой мускулатуре артериальной стенки, рецепторов GABA (ГАМК) в головном мозге позволило пролить свет на эту ситуацию. Например, независимые исследования показали, что в сосудистой стенке и миокарде антагонистическое влияние на рецепторы альдостерона предпочтительнее, нежели подавление регуляции рецептора эстрадиола прогестинами.

В целом основные эффекты прогестерона на кожу, мозг и миометрий обусловлены его двумя метаболитами.

Частичный антиандрогенный эффект осуществляется посредством конкурентного ингибирования процесса метаболического превращения андрогенов в более активные формы (имеется в виду конкуренция за фермент 5-a редуктазу), а также за счет конкурентного ингибирования связывания наиболее активного андрогена – дигидротестостерона с его рецептором, что обусловлено действием 5-a прегнандиона (5-a редуцированного метаболита прогестерона). Надо отметить, что эти механизмы не способны оказывать влияние на прямые эффекты тестостерона, однако ингибирование 5-a редуктазы имеет большее значение, поскольку именно этот фермент играет ключевую роль в половой дифференцировке плода с 12 по 28 неделю гестации. Кроме этого, указанный выше фермент регулирует также синтез дигидротестостерона в мозговой ткани, который, в свою очередь, определяет такие эмоциональные явления, как злость и агрессивность.

Релаксирующий эффект (вероятнее всего имеет значение при высоких концентрациях эстрадиола в плазме крови) обусловлен активностью 5-a прегнанолона, который связывется с рецепторами ГАМК в головном мозге. Этот метаболит прогестерона обладает антидисфорической активностью, участвует в регулировании процессов сна и бодрствования и, возможно, оказывает нейропротективный эффект после повреждения мозговой ткани.

Токолитический эффект осуществляется 5-b метаболитом прогестерона (5-b прегнандион и прегнанолон).

В почках, и в особенности в миометрии и артериальной стенке, прогестерон проявляет антиальдостероновый эффект, основанный также на конкурентном механизме.

Немалое значение имеет способность прогестерона противодействовать эффектам эстрогенов на эндотелий сосудов, при этом синтетические прогестины (за счет своего более выраженного прогестагенного эффекта) способны в значительной степени усиливать проявление этого свойства прогестерона. В частности, известно, что прогестерон угнетает пролиферацию эндотелиальных клеток, таким образом, избыточный прогестагенный эффект, обусловленный действием синтетических прогестинов, приводит к нарушениям функций эндотелия (вазодилатация, отложение холестерина, адгезия различных молекул и т.д.) с последующим изменением морфологии сосудистой стенки.

В то же время прогестерон в своей физиологической концентрации оказывает благоприятный эффект на активность различных цитокинов, пролиферацию гладкомышечных клеток артерий и накопление липидов в макрофагах.

В настоящий момент не существует ни одного синтетического прогестагена, включая и дидрогестерон, который при введении в рекомендуемой дозе мог бы проявлять антиальдостероновый эффект (исключение составляет только дроспиренон). Кроме этого, ни один синтетический прогестин не способен генерировать в организме 5-a и 5-b редуцированные метаболиты, необходимые для реализации перечисленных выше физиологических эффектов прогестерона (частичный антиандрогенный, токолитический и анксиолитический).

При создании различных синтетических прогестинов особый акцент делался на более высокий, чем у прогестерона, аффинитет молекулы к рецептору прогестерона, что помимо положительных моментов несет в себе и отрицательный, обусловленный повышением риска развития сердечно–сосудистых заболеваний по механизму, описанному выше.

Указанные выше факты во многом подчеркивают очевидную целесообразность более широкого использования в клинической практике натурального прогестерона, который представлен на отечественном рынке препаратом Утрожестан.

Утрожестан представляет натуральный микронизированный прогестерон, выпускающийся в виде капсул для перорального и интравагинального применения.

При интравагинальном введении Утрожестана абсорбция микронизированного прогестерона происходит быстро, и высокий уровень прогестерона в плазме наблюдается уже через 1 час после введения капсулы. При введении более 200 мг Утрожестана концентрация прогестерона в плазме крови соответствует I триместру беременности и поддерживается около 24 часов.

Целый ряд гинекологических заболеваний требует восполнения недостаточности эндогенного прогестерона. Широко применяющиеся с этой целью препараты несут в себе достаточное количество неудобств для пациентки, проявляющихся наличием выраженных побочных эффектов, неудобством приема или высокой стоимостью, что во многом обусловлено недостаточным сродством входящих в них активных компонентов с натуральным прогестероном.

Утрожестан в отличие от синтетических аналогов имеет выгодные преимущества, заключающиеся в первую очередь в том, что входящий в его состав микронизированный прогестерон полностью идентичен натуральному, что обусловливает практически полное отсутствие побочных эффектов.

Физиологическое действие Утрожестана обусловлено сохранением в его молекуле первых двух колец и наличием между этими кольцами двойной связи между 4 и 5 атомами углерода. У всех остальных прогестинов имеют место изменения в расположении колец и двойных связей в молекуле, что отражается на их способности связываться с рецепторами. Уникальное строение молекулы Утрожестана позволяет ему воздействовать на метаболизм андрогенов по описанному выше механизму, что оказывает положительное воздействие на течение беременности и проявляется получением хорошего косметического эффекта. Воздействие на рецепторы андрогенов имеет большое значение в первые 3 месяца беременности.

В связи с этим назначение с целью поддержания беременности прогестинов, обладающих андрогенной активностью, опасно вследствие возможного отрицательного влияния на плод.

Применение Утрожестана в этом случае является наиболее приемлемым и целесообразным.

Может возникнуть логичный вопрос – существует ли угроза снижения уровня андрогенов на фоне приема Утрожестана за счет его антиандрогенного действия на плод мужского пола? Такой возможности нет, потому что существует конкурирующее взаимодействие между прогестероном и тестостероном.

Еще одним уникальным для Утрожестана механизмом сохранения и поддержания беременности является его способность ингибировать эффекты окситоцина на миометрий, за счет активности двух основных метаболитов Утрожестана – 5 b-прегнандиона и 5 b-прегнанолона. Особенно выражен токолитический эффект Утрожестана при его пероральном применении.

Обычная доза Утрожестана составляет 200–300 мг в сутки, при этом может быть использован любой из двух путей введения препарата – интравагинальный или внутрь. При купировании угрозы прерывания беременности болеее предпочтительным и эффективным является сочетание интравагинального введения Утрожестана с приемом внутрь. Важно отметить, что первоначально доза Утрожестана при угрозе прерывания беременности составляет 400–600 мг одномоментно с последующей поддерживающей дозой – 400–600 мг в сутки. В случае неэффективности данной терапии доза Утрожестана может быть увеличена до 800–1000 мг в сутки.

Утрожестан имеет полное сходство с молекулой прогестерона, и именно это свойство обеспечивает целый ряд уникальных эффектов, выгодно отличающих его от других препаратов этой группы.

В целом Утрожестан аутентичен процессам инициации и поддержания беременности, полноценно соответствуя принципу «максимум пользы при минимуме вреда».