

Натуральный прогестерон или синтетические прогестины?

Применение у женщин репродуктивного возраста

А.Е. Дубчак, А.В. Милевский

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Представлены данные литературы, свидетельствующие о роли прогестерона в организме женщины. Продемонстрирована его способность связываться с рецепторами, превращаться в метаболиты, воздействовать на различные органы и ткани. Описаны ситуации, при которых можно устранить относительный или абсолютный дефицит прогестерона с помощью экзогенных прогестагенов у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: прогестерон, прогестагены, применение, репродуктивный возраст.

Впервые значение прогестерона было определено в XX веке: в 1900 г. установлено, что развитие беременности возможно без желтого тела, в 1934–1935 гг. определена формула этого стероида, дано название «прогестационный стероидный кетон» или прогестерон, а в 1935 г. группа авторов во главе с А.Ф. Вутенандт была удостоена Нобелевской премии за расшифровку структуры прогестерона [1].

Гестагены относятся к группе стероидных гормонов и включают в себя как натуральный прогестерон, синтезируемый яичниками и плацентой, так и синтетические стероиды, или прогестины (прогестагены), которые оказывают действие, подобное прогестерону [2]. В настоящее время известно около 22 различных прогестагенов [3]. Согласно классификации, представленной в Российском Национальном руководстве по гинекологии (2011), все прогестагены подразделяются на натуральные (прогестерон) и синтетические [3].

Термин натуральности касается не способа получения, а идентичности препарата природному гормону, который используется. То есть, не источник сырья определяет термин «натуральность», так как практически все стероидные гормоны производятся из сои или ямса, а полное совпадение химического строения молекул [4]. Синтетические гестагены также производятся из натурального сырья путем синтеза, но они имеют химическую структуру, которая отличается от эндогенного прогестерона. Это чужеродные для организма молекулы.

К натуральным относится прогестерон в любой лекарственной форме, в том числе микронизированный прогестерон и масляный раствор прогестерона, а также 17-гидроксипрогестерон [4]. В Украине также выпускают инъекционный прогестерон, в котором масляная основа заменена раствором этилолеата, благодаря которому при введении не образуются инфильтраты и отсутствует болезненность в месте инъекции.

Синтетические прогестины:

Ретропрогестерон – дидрогестерон.

Производные 17-ОП – медроксипрогестерон, мегестрол, хлормадинон, ципротерон.

Производные 19-нортестостерона:

- эстраны – норэтистерон, левоноргестрел, норэтинодрел;

- гонаны – норгестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат, диенгест.

Производные спиронолактона – дроспиренон.

Побочные эффекты прогестинов зависят от химической структуры стероида, поскольку любые изменения в химической структуре молекулы прогестерона могут привести к радикальным изменениям его биологических свойств [5, 6].

Побочные эффекты также зависят от способа введения (различия в метаболизме и его способности связываться с прогестероновыми рецепторами и с мембранными прогестинными рецепторами (mPRu, mPRp и mPR-v), которые могут быть ответственными за опосредование быстрых негеномных действий прогестагенов в разных тканях-мишенях, а также с другими рецепторами стероидных гормонов, например рецепторами глюкокортикоидов и минералокортикоидов [7]). Также существуют различия в связывании с белками сыворотки (например, секс-стероидсвязывающий глобулин или кортикоидсвязывающий глобулин) [8]. Большинство синтетических прогестинов не способны к превращению в необходимые метаболиты, которые регулируют ряд процессов во время беременности и, исключив их, мы вмешиваемся в естественный процесс, что может иметь свои отдаленные последствия [4, 5]. То есть, в отличие от большинства синтетических прогестинов натуральный прогестерон превращается в функционально активные метаболиты:

- 20 α -гидроксипрогестерон и 17-гидроксипрогестерон – продлевают фармакологические эффекты прогестерона;
- 5 β -прегнандион – блокирует утеротоническое действие окситоцина;
- 5 α -прегнандион – конкурирует с тестостероном за рецепторы, ослабляя его действие;
- прегненолон и аллопрегненолон – являются агонистами рецепторов ГАМК, а γ -аминомасляная кислота, как известно, является главным тормозным медиатором [4].

Многие синтетические аналоги прогестерона могут взаимодействовать с рецепторами прогестерона, противодействовать утеротоническому действию эстрогенов, влиять на синтез простагландинов, однако у естественного прогестерона гораздо больше механизмов токолитического действия – влияние через ЦНС, синтез оксида азота (NO₂), изменение возбудимости мембраны миоцитов, антагонизм с эстрогенами и окситоцином [4].

Прогестагенная активность значительно отличается и очень часто выражается в дозе, необходимой для секреторной трансформации эстрогенстимулированного эндометрия человеку, такая доза называется дозой трансформации [7].

Прогестерон в своей ощутимой концентрации проявляется в организме женщины только после овуляции, то есть овуляция – «входные ворота для прогестерона». Появляясь в организме, прогестерон начинает готовить организм женщины к беременности, это его единственная основная задача. Эффект его воздействия на организм сравним с проявителем для отснятой пленки: он «проявляет» функциональный потенциал ткани, подготовленный эстрогенами. Как и проявитель, он не способен коренным образом изменить свойства, он способен лишь усилить или ослабить их [5].

Прогестерон – это единственный гормон в организме, основная функция которого – развитие и поддержание бе-

ременности, другие же его свойства дублируются другими гормонами [4]. В связи с тем что развитие и поддержание беременности требуют мобилизации практически всех систем организма, прогестерон прямо или косвенно способен запускать и контролировать множество разносторонних биологических процессов.

Прогестерон воздействует на матку, грудные железы и мозг [5], он может взаимодействовать с эстрогенами как синергист или антагонист. В зависимости от ткани или клетки прогестерон может стимулировать пролиферацию клеток (например, в грудной железе), или ингибировать пролиферацию и индуцировать дифференцировку (например, в эндометрии) [7].

Во время менструального цикла прогестерон необходим для секреторной трансформации эндометрия и возникновения менструального кровотечения, которое является кровотечением отмены прогестерона [7].

Биологические процессы, находящиеся под контролем прогестерона:

- Матка и яичники – участие в механизме овуляции, обеспечение имплантации, поддержание беременности.
- Грудная железа – развитие лобулярно-альвеолярной структуры для осуществления лактации, супрессия синтеза молока перед родами.
- Головной мозг – модуляция полового поведения.
- Выделительная система – антиминералокортикоидная активность.
- Костная система – стимуляция активности остеобластов.
- Стимуляция гликогенеза.
- Циклический метаболизм нуклеотидов.
- Синтез и секреция белка.
- Регуляция клеточного цикла.
- Регуляция внутриклеточных ферментов, метаболизирующих ER и эстрогены.
- Регуляция цАМФ-зависимой киназы второго типа.
- Индукция секреции ферментов для метаболизма белков и простагландинов.
- Индукция секреции гидролаз, фосфотаз, простагландинов, активатора плазминогена и пролактина [5].

Хотя прогестерон способен воздействовать на множество процессов в организме, основной его функцией является подготовка репродуктивной системы для инициации и поддержания беременности. На уровне матки эти эффекты проявляются в следующем:

- Дифференцировка стромального компонента эндометрия.
 - Стимуляция секреции желез и накопление в них базальных вакуолей.
 - Изменение паттерна секреции белков эндометрием.
- Обеспечение «покоя» миометрия:
- увеличение потенциала покоя;
 - уменьшение поступления в клетку экзогенного кальция за счет уменьшения экспрессии гена, кодирующего субъединицу кальциевого канала;
 - блокирование возможности эстрогенов индуцировать экспрессию α -адренергических рецепторов на клетках миометрия [5].

Таким образом, начало и продолжение беременности невозможно без адекватного воздействия прогестерона на организм женщины. Как отмечалось выше, основным источником прогестерона является желтое тело.

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 [5].

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, который бы 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 5α - и 5β -редуцированные метаболиты, необходимые для реализации перечисленных выше физиологических эффектов прогестерона (частичный антиандрогенный, токолитический и анксиолитический) [5].

При создании различных синтетических прогестинов особый акцент делали 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.

Целый ряд гинекологических заболеваний требуют восполнения недостаточности эндогенного прогестерона. Широко применяющиеся с этой целью препараты имеют достаточное количество отрицательных свойств, которые проявляются наличием выраженных побочных эффектов, неудобством приема или высокой стоимостью, что во многом обусловлено недостаточным сродством входящих в них активных компонентов с натуральным прогестероном [5].

Приведенные выше факты во многом определяют очевидную целесообразность более широкого использования в клинической практике натурального прогестерона [5].

Концентрация натурального прогестерона, которая находится в физиологических рамках лютеиновой фазы цикла, не приводит к развитию каких-либо побочных эффектов [5]. В то же время результаты многих рандомизированных контролируемых исследований, выполненных с участием животных и человека, свидетельствуют, что некоторые из наиболее часто используемых в клинической практике синтетических прогестинов в обычных дозах вызывают значительные изменения в концентрациях липидов, метаболизме глюкозы, а также оказывают воздействие на стенки артериальных сосудов [5].

Основным побочным эффектом различных синтетических прогестинов является остаточная андрогенная активность (дериваты 19-нортестостерона) [5]. Несмотря на снижение 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 более низкой дозе и низкая андрогенная активность, в настоящий момент не могут быть использованы в качестве критерия для выбора оптимального прогестерона [5].

Большое количество разнообразных гестагенов, которые синтезированы на сегодняшний день, позволяет индивидуально выбрать гормональный препарат с учетом как его гестагенной активности, так и выраженности андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного эффекта. Производные 17-ОП, 19-нортестостерона и спиронолактона применяют в составе контрацептивов и препара-

тов для заместительной гормональной терапии. Контрацептивное действие гестагенов обусловлено их способностью замедлять перистальтику маточных труб, вызывать раннюю секреторную трансформацию эндометрия, что оказывает антимплантационное действие и повышает вязкость цервикальной слизи. В составе заместительной терапии гестагены оказывают протекторное действие на эндометрий. Это их действие используют также при лечении гиперпластических процессов эндометрия [1].

Прогестагены могут вводиться различными путями:

- парентерально (масляные растворы могут вызывать развитие инфильтратов, болезненность в месте введения, инъекционный прогестерон на основе этилолеата не оказывает таких побочных действий);
- вагинально (но 15–80% женщин имеют специфические или неспецифические вагиниты и вагинозы, в результате чего нарушается усвояемость препарата, кроме того, вагинальные формы могут вызывать зуд, жжение во влагалище, отек наружных половых органов, дискомфорт – вытекание препарата);
- перорально (почти у каждой второй пациентки (50%) – гастриты и другие заболевания пищеварительного тракта, что затрудняет получение ожидаемого эффекта от применения препарата);
- трансдермально – требуется значительная поверхность, неудобства, связанные с этим;
- имплантаты, внутриматочные системы.

Недостаток прогестерона в организме является одной из причин нарушений менструального цикла, бесплодия и спонтанного прерывания беременности [1]. Это связано с тем, что снижение продукции прогестерона желтым телом (гипофункция желтого тела) приводит к недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и подавлению прогестероновых рецепторов в эпителиальных клетках эндометрия. Это вызывает ухудшение рецептивности эндометрия к моменту имплантации плодного яйца, что имеет огромное значение, поскольку существует «окно имплантации», которое открывается между 20-м и 24-м днями цикла (от 6-го до 10-го дня с момента овуляции). Отложенное по времени развитие эндометрия является одной из главных причин снижения фертильности у женщин с НЛФ, поскольку очень важным фактором для развития и сохранения беременности является синхронность между процессами созревания эндометрия и имплантацией. Патогенез бесплодия и невынашивания у женщин с НЛФ реализуется двумя путями: с одной стороны, не запускаются иммунные механизмы защиты трофобласта (за счет снижения синтеза прогестерониндуцированного блокирующего фактора – ПИБФ), а с другой – снижается рецептивность эндометрия и происходит неадекватная секреторная трансформация пролиферативного эндометрия [1, 10, 11].

Для поддержки функции желтого тела и, как следствие, лечения бесплодия, вызванного НЛФ, как в естественном цикле, так и в циклах стимуляции овуляции, наиболее широко используют прогестерон. Прогестерон назначают не позднее дня пункции (в программах ЭКО) или через 24–72 ч после введения триггера овуляции в циклах естественной фертильности и продолжают их введение до срока беременности 10–12 нед [13].

При дисфункциональных маточных кровотечениях у женщин с ановуляторными циклами применение препаратов прогестерона с 14-го по 29-й день менструальноподобной реакции вызывает профилактику кровотечения [13].

Женщины с аменореей вследствие НЛФ и нормальным или высоким уровнем эстрадиола имеют повышенный риск гиперплазии эндометрия и рака матки [13], по-

этому применение препаратов прогестерона по 12–14 дней в каждом цикле (с 14-й по 25-й день цикла) может защищать эндометрий от действия некомпенсированного эстрогена, имитируя продолжительность функции желтого тела.

При трубно-перитонеальном бесплодии показано назначение прогестерона, так как воспалительный процесс половых органов приводит к значительному нарушению функции гипоталамо-гипофизарной системы: снижению секреции половых гормонов (20%), НЛФ, ановуляции (30%) [14].

Проблема бесплодия у женщин с преждевременным истощением функции яичников, у пациенток в менопаузе перед проведением вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ) с использованием ооцитов доноров предусматривает назначение прогестерона. После достаточной предварительной подготовки эндометрия эстрогенами применение прогестерона позволяет добиться синхронности развития эндометрия, более высоких концентраций прогестерона, снижения ЛГ, ФСГ.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – фактор риска пролиферативных изменений эндометрия в результате хронической ановуляции, поэтому 2-я фаза цикла должна поддерживаться прогестероном (гестагенами). При дисменорее легкой и средней степени с клиническими признаками ваготонии рекомендовано назначение прогестерона (гестагенов) во 2-ю фазу менструального цикла.

По рекомендации Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) при эндометриозе рекомендуется применять агонисты ГнРГ, даназол, КОК и прогестерон (прогестагены) в качестве гормональных методов лечения для женщин с подтвержденным эндометриозом; КОК или прогестагены – для эмпирического лечения симптомов без точного диагноза эндометриоза [15]. Прогестагены – наиболее оптимальный вариант, поскольку эффективно уменьшают количество баллов при оценке симптомов, облегчают боль, стоят недорого, вызывают меньше побочных эффектов [15].

Доказано различное влияние прогестагенов на клетки рака грудной железы: прием прогестерона, дигидрогестерона или тиболона в монотерапии или в комбинации с эстрогенами вызывает апоптоз, а прием МПА, норэтистерона ацетата или диеногеста – в монотерапии или комбинации с эстрогенами – стимулирует пролиферацию клеток рака грудной железы [16].

Таким образом, многообразие прогестагенов, которые значительно отличаются друг от друга, позволяют провести тщательный индивидуальный подбор препарата для каждой пациентки. Назначение стероидов на основании их более низкой дневной дозы («возросшая сила») или с учетом их химической структуры («ближе к прогестерону, чем к тестостерону») не может гарантировать действительно оптимального соотношения эффективности и безопасности [9].

Учитывая основную функцию прогестерона, его относительная или абсолютная недостаточность (НЛФ) приводит к нарушению репродуктивной функции или менструального цикла. Дефицит прогестерона по отношению к эстрогенам может привести к гиперплазии эндометрия и повышению риска развития рака эндометрия, например у женщин в период постменопаузы, которые принимают исключительно эстрогены для лечения климактерических симптомов или для профилактики постклимактерического остеопороза [1, 6].

С помощью экзогенных прогестагенов можно устранить относительный или абсолютный дефицит прогесте-

рона. В настоящее время их используют для лечения различных гинекологических патологий: бесплодия, угрозы выкидыша, привычного невынашивания, аменореи, дисфункциональных маточных кровотечений, дисменореи, предменструального синдрома, эндометриоза и гиперплазии эндометрия [6]. При заместительной гормональной терапии (ЗГТ) добавляют прогестагены для противодействия пролиферативным эффектам эстрогенов на эндометрий, поскольку монотерапия эстрогенами связана с повышенным риском гиперплазии эндометрия [12].

При нереализованной репродуктивной функции, при лечении бесплодия только экзогенный прогестерон может восполнить отсутствие или недостаток эндогенного, поскольку только так можно достичь баланса прогестерона, эстрадиола, дигидротестостерона, альдостерона, кортизола и ГАМК-рецепторов [9]. В перименопаузальном возрасте, когда желателен антигонадотропный эффект (контрацепция, СПКЯ), – показаны синтетические прогестины.

Натуральный прогестерон або синтетичні прогестини? Застосування у жінок репродуктивного віку
А.Є. Дубчак, А.В. Мілевський

Наведені дані літератури, що свідчать про роль прогестерону в організмі жінки. Продемонстрована його здатність зв'язуватися з рецепторами, перетворюватися на метаболіти, впливати на різні органи та тканини. Описані ситуації, за яких можливо усунути відносний чи абсолютний дефіцит прогестерону за допомогою екзогенних прогестагенів у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: прогестерон, прогестагени, застосування, репродуктивний вік.

Natural progesterone or synthetic progestins? Treatment of reproductive age women
A.E. Dubchak, A.V. Milevsky

The article deals with the scientific data about the role of progesterone in the organism of a woman. Its abilities to bind to receptors, turn into metabolites, influence different organs and tissues are presented. The situations when the absolute or relative deficiency of progesterone can be removed with the help of exogenic progestagens of reproductive age women are described.

Key words: progesterone, progestagens, reproductive age.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснополяская К.В. Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности / К.В. Краснополяская, О.С. Горская, Д.И. Кабанова, Е.В. Кретич // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 21–23.
2. Репина М.А. Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности / М.А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 3. – С. 130–135.
3. Кулаков В.И. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1088 с. (Серия «Национальные руководства»).
4. Резников А.Г. Лекарственная терапия во время беременности с точки зрения безопасности для плода / А.Г. Резников // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 6 (46). – С. 37–41.
5. Тихомиров А.Л. Практическая гинекология: Руководство для врачей / А.Л. Тихомиров. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2009. – 432 с.
6. Шиндлер А.Е. Прогестагенные эффекты дидрогестерона / А.Е.Шиндлер // Здоровье женщины. – 2011. – № 3 (59). – С. 49–56.
7. Wardell S.E. Mechanisms controlling agonist and antagonist potential of selective progesterone receptor modulators (SPRMS) / S.E. Wardell, D.P. Edwards // Semin Reprod. Med. – 2005; 23: 9–21.
8. Classification and pharmacology of progestins / Shindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et.al. // Maturitas. – 2008: 61: 171–80.
9. Академия Безен. – 2011. – № 2 (12). – С. 3–8.
10. Сухих Г.Т. Молекулярные механизмы дидрогестерона (дюфастона). Часть 1. исследование селективности взаимодействия дидрогестерона с прогестероновыми рецепторами методами молекулярной механики / Г.Т. Сухих, О.А. Громова, И.Ю. Торшин // Пробл. репрод. – 2010. – № 1. – С. 14–23.
11. Молекулярные механизмы дидрогестерона (дюфастона). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов / И.Ю.Торшин, О.А.Громова, Г.Т.Сухих и др. // Гинекология.-2009.-Т.11, № 5.-С.9-16.
12. Writing Group for the PEPi Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen / progestin intervention trial. JAMA 1996; 275: 370-5.
13. Назаренко Т.А. Современные подходы к применению прогестинов у женщин репродуктивного возраста / Т.А.Назаренко, Э.Р.Дуринян, Н.А.Ревшвили, Н.Г.Мишьева // Вестник МСИ.-2008.-№ 4.-С.29-31.
14. Дубчак А.Е. Обоснование назначения КОК женщинам с бесплодием воспалительной этиологии / А.Е.Дубчак, Е.И.Довгань, И.А.Мандзий, В.Е.Дубчак // Зб.наукових праць асоціації акушер-гінекологів України.-К.: "Інтермед".-2011.-С.307-310.
15. Petraglia F. Роль прогестагенов при лечении эндометриоза / F.Petraglia, L.Lazzeri, M.Bonis, S.Luisi // Здоровье женщины.-2011.-№ 3 (59).-С.43-48.
16. Werner H.M. Apoptosis and proliferation in breast cancer cells, cultured in vitro: effects of SERMs / H.M.Werner, H.R.Franke, I.Vermes // Climacteric.- 2005; 8: 294-9.