

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра оперативной гинекологии ИПО

Реферат

«Фармакологические аспекты заместительной гормональной терапии»

Выполнила: Червонная М.А.,
ординатор 2- го года обучения,
специальность «Акушерство и гинекология»

Красноярск, 2017

Оглавление

- Вступление
- Структурная основа и метаболизм половых стероидных гормонов
- Фармакокинетика и фармакодинамика эстрогенов
 - Критерии действия эстрогенов
 - Натуральные и синтетические эстрогены
 - Пути введения и формы применения
- Фармакокинетика и фармакодинамика прогестагенов
 - Классификация прогестагенов
 - Пути введения
- Заключение

Вступление

Основным методом профилактики и коррекции климактерических расстройств является заместительная гормональная терапия (ЗГТ) различными аналогами половых стероидных гормонов. Гормонотерапия в климактерии не преследует цель полного "замещения" утраченной гормональной функции яичников, а назначаются минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов для профилактики и лечения климактерических расстройств.

В настоящее время ЗГТ в том или ином виде в пери-и постменопаузе получают 20 млн из 470 млн женщин нашей планеты. Частота и вариант, используемой ЗГТ, варьируют в значительных пределах (10-40%) и обусловлены как социально-экономическими факторами, так и подготовленностью медицинского общества и населения в целом. В Германии 40% женщин используют гормональные препараты, в основном в виде таблеток, в Скандинавских странах ими пользуются 30-40% женщин, в США - от 15 до 25%, в Англии - 10%, в Европе - 20%. Американцы, безусловно, предпочитают конъюгированные эстрогены, в Европе - эстрадиол-валерат. Число женщин, принимающих гормональные средства в перименопаузе, в России составляет 1-2%.

В нашей стране, к сожалению, до сих пор среди женщин и части врачей доминирует ложная точка зрения о том, что не следует вмешиваться в естественный биологический процесс старения организма и пассивном наблюдении за инволюционными процессами. Нередко отмечается осторожное или негативное отношение к заместительной терапии гормонами, особенно назначаемой с профилактической целью. Однако число женщин, получающих гормонотерапию в пери-и постменопаузе, постоянно увеличивается, так как, с одной стороны, снижается негативное отношение медицинской общественности к гормонотерапии и, с другой стороны, достигнуты значительные успехи при применении данной терапии. Решение о том, каких женщин следует лечить, какими препаратами и в течение какого периода, зависит от таких факторов, как возраст женщины, история ее болезни, показания и противопоказания к проведению лечения, стоимость лечения и возможные побочные действия.

В зависимости от состояния пациенток перед врачом стоит непростая задача, заключающаяся в подборе заместительной терапии, что требует четкого прагматичного подхода, подкрепленного знаниями определенных принципов фармакологии ЗГТ. Несмотря на имеющийся широкий спектр гормональных препаратов, в клинической практике приходится учитывать эффекты эстрогенных и прогестагенных компонентов и их доз на сердечно-сосудистую и костную системы, метаболические процессы и функцию печени, так как одни из сочетаний могут быть благоприятны для профилактики кардиоваскулярных заболеваний, а другие могут оказывать нежелательный эффект на функцию печени и вызывать менструальноподобные выделения.

При обсуждении фармакокинетики половых гормонов с учетом различных способов применения и их потенциального клинического значения в заместительной гормональной терапии полезно иметь в виду некоторые характеристики физиологической модели циркулирующих эстрогенов и прогестерона.

В пременопаузе продукция эстрогенов яичниками в течение менструального цикла отличается большой изменчивостью. Уровень 17β -эстрадиола в плазме, самого активного эстрогена, секретлируемого яичником, может в десятки раз увеличиваться в период между ранней фолликулярной и преовуляторной фазами менструального цикла (от 40 пг/мл (170 пмоль/л) или ниже и до 400 пг/мл (1400 пмоль/л) или выше). Наряду с этими циклическими изменениями в уровне эстрогенов отмечаются важные кратковременные колебания их концентрации (в течение часов), при которых изменения продукции и клиренса гормонов играют определенную роль. Уровень эстрона тоже изменяется циклично. Эстрон образуется главным образом в результате метаболизма 17β -эстрадиола, и, как правило, его концентрация остается ниже концентрации 17β -эстрадиола. Продукция последнего резко снижается до уровня 30 пг/мл после наступления менопаузы, в то время как уровень эстрона остается относительно высоким - в среднем около 40 пг/мл. Эстрогены, циркулирующие в крови женщин в постменопаузе, образуются главным образом в результате ароматизации андрогенов надпочечникового происхождения, в основном андростендиона, который превращается в эстрон, способный в дальнейшем к превращению в 17β -эстрадиол. Процессы ароматизации происходят в основном в жировой ткани, и таким образом концентрация эстрогенов остается относительно высокой у женщин с нарушением жирового обмена в постменопаузе.

У женщин, получающих ЗГТ, наблюдаются значительные колебания уровня эстрогенов в плазме крови. Эти различия не только индивидуальны, но и у каждой конкретной пациентки изменения уровня эстрогенов выражены в зависимости от времени. Хотя большинство фармакологических эффектов эстрогенов, в определенных пределах, зависит от их концентрации в плазме, часто невозможно точно определить и универсально оценить их "эффективный терапевтический уровень". В этом контексте уместно отметить, что доза эстрогенов, которая должна обеспечить эффективное предотвращение или лечение последствий постменопаузального дефицита эстрогенов, может быть разной в зависимости от выраженности климактерических расстройств. Например, у многих женщин вазомоторные симптомы удовлетворительно купируются при применении меньшей дозы эстрогенов, чем та, что необходима для эффективной профилактики потери массы костной ткани в постменопаузе.

Следовательно, возникает необходимость выбора оптимальных режимов ЗГТ с учетом системных изменений на фоне менопаузы, несмотря на то, что у всех женщин реакция репродуктивной системы однотипна - снижение функции яичников. Цель любой гормонотерапии должна, таким образом, состоять в определении наиболее приемлемой дозы, типа и пути введения

стероидных гормонов, которые обеспечат оптимальный клинический успех с минимальными побочными действиями.

В данном пособии представлены основные фармакологические характеристики препаратов, используемых в качестве ЗГТ у женщин в климактерии, с акцентированием внимания на различные формы выпуска, пути введения, дозовые режимы и схемы назначения. Знание фармакологии различных видов эстрогенов и прогестагенов позволяет клиницистам индивидуально подобрать препараты и режимы их назначения для лечения климактерических расстройств в зависимости от соматического и гинекологического статуса пациентки и возможных факторов риска.

Структурная основа и метаболизм половых стероидных гормонов

Половые гормоны продуцируются в основном в гонадах-яичниках женщин и яичках мужчин. Половые гормоны, о которых пойдет речь ниже, относятся по структуре к классу стероидов. Структурной основой всех стероидных гормонов является C_{17} -стерановый (циклопентанпергидрофенантрен) скелет, имеющий трехмерную структуру. Стерановое ядро состоит из 4-х взаимосвязанных колец, три из которых имеют 6 сторон и одна-пять сторон. На каждом углу структурной формулы расположены атомы углерода. В соответствии с международными правилами химической номенклатуры кольца деноминированы буквами А, В, С и Д. 17 атомов углерода, расположенные по углам колец, пронумерованы, начиная с номера 1 в кольце А (рис. 1). По химической структуре и характеру физиологического действия стероидные гормоны подразделяют на 4 основных ряда:

1. производные прегнана (C_{21}), они включают в себя семейства прогестинов и кортикостероидов; последние в свою очередь подразделяются на глюко-и минералокортикоиды;
2. производные андростана (C_{19}), представленные андрогенами;
3. производные эстрана (C_{18}), представленные эстрогенами;
4. производные холестана (C_{27}), включающие в себя гормональные формы витамина D_3 и экдизоны (20).

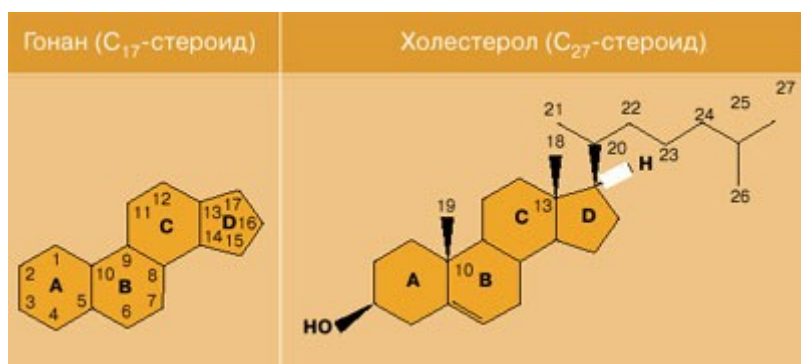


Рис. 1. Структурная основа стероидов

Индивидуальные стероиды могут быть определены по следующим характеристикам:

- количество атомов углерода;
- функциональные и метиловые группы в дополнение к основной стероидной структуре;
- тип связи между атомами углерода;
- пространственное устройство колец и дополнительных функциональных групп.

Несмотря на то, что холестерин является предшественником всех стероидных гормонов, гормональной активностью он не обладает. В соответствии с количеством атомов углерода холестерин является С-27 стероидом. К основной системе колец молекулы холестерина прикреплены 4 группы: две метиловые группы (-CH₃) у 10 и 13 атомов углерода (C₁₀ и C₁₃), гидроксильная группа (-OH) у C₃ и цепочка, состоящая из 8 атомов на C₁₇. Углерод на позициях 5 и 6 в кольце В связан двойной связью (>C=C<) (рис. 1).

На рис. 2 представлен процесс прямой и поэтапной конверсии холестерина, являющегося предшественником эндогенных половых гормонов, а также основные этапы биосинтеза, метаболизма и экскреции половых стероидов.

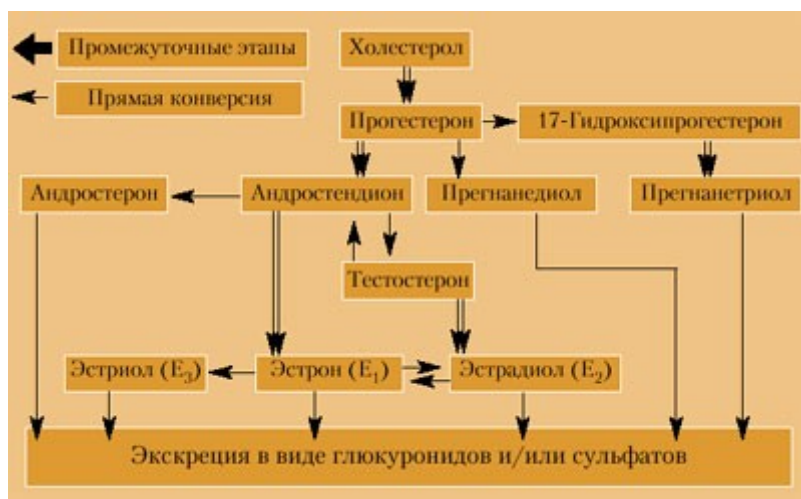


Рис. 2. Биосинтез, метаболизм и экскреция половых гормонов

На основании своей биологической активности они обычно классифицируются как эстрогены, прогестагены и андрогены.

Молекула полового стероида прогестерона имеет 21 атом углерода (C₂₁) (рис. 3). Особенностью структуры молекулы прогестерона являются следующие характеристики: прогестерон имеет короткую (два углерода) цепь на 17-ом атоме углерода (C₁₇) с двумя группами - кето (>C=O) и метильной. В отличие от молекулы холестерина у прогестерона гидроксильная группа на 3-ем атоме углерода в кольце А снижена до кето-группы. Двойная связь сдвинута из кольца В в кольцо А, что является основным шагом, увеличивающим гормональную активность. Метаболическая конверсия катализируется ферментным стероидом \square^4 и \square^5 - изомеразой.

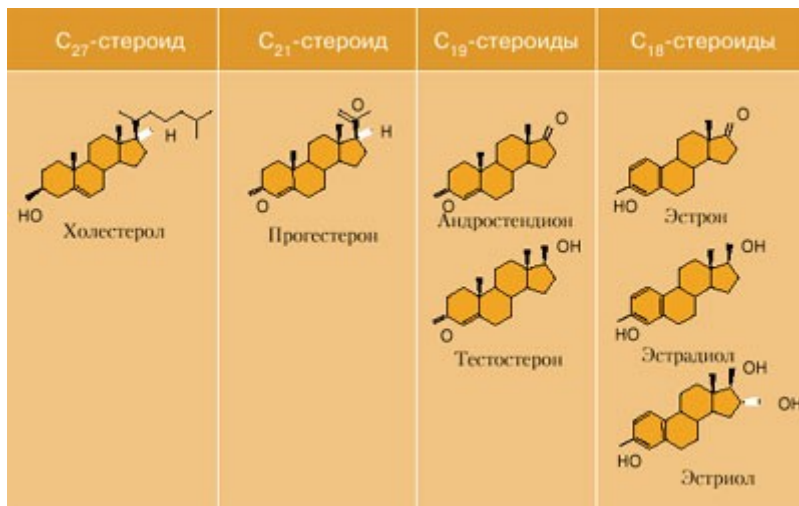


Рис. 3. Химическая структура эндогенных половых стероидных гормонов

Помимо своей основной активности в качестве полового гормона, прогестерон является также промежуточным или прогормоном в биосинтезе других половых стероидов у обоих полов. Прогестерон метаболизируется в андрогены, в основе которых лежит стерановый скелет, имеющий 19 атомов углерода (C₁₉-стероиды). Отличительной особенностью андрогена андростендиона от прогестерона является наличие кетогруппы вместо цепочки, а тестостерона -гидроксильной группы на 17 атоме углерода. Помимо своей андрогенной стероидной активности, андрогены участвуют в качестве промежуточного гормона в синтезе эстрогенов (C₁₈-стероиды) (рис. 3).

Эстрогены являются биогенетическими производными Δ^4 -3-кетоандрогенов. Принципиальное отличие эстрогенов наряду с отсутствием 19С обусловлено ароматизацией кольца А и присоединением к нему кислого фенольного гидроксила (рис. 4). Среди природных эстрогенов наиболее активен 17 β -эстрадиол. Эстрон обладает прямой эстрогенной активностью в 5-15 раз уступающей эстрадиолу-17 β . Присоединение к кольцу D эстрадиола дополнительного 16 β -гидроксила с образованием структуры эстриола снижает гормональную активность стероида (20).

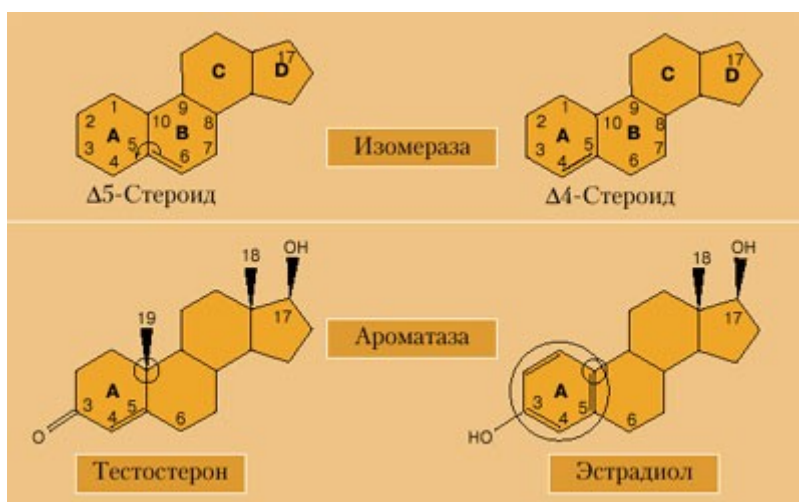


Рис. 4. Основные этапы метаболизма половых гормонов: изомеризация и ароматизация

Три естественных эстрогена часто имеют сокращение как заглавная буква E с соответствующим номером:

- эстрон (E_1 с кето-группой на C_{17} ,
- 17 β -эстрадиол (E_2) с приставкой, указывающей на переднюю проекцию гидроксильной группы на C_{17} ,
- эстриол (E_3) с другой гидроксильной группой на C_{16} .

Часто используемое различие между мужскими и женскими половыми гормонами на самом деле не совсем точное, так как оба типа гормонов продуцируются у обоих полов. Это стало ясно после того, как было доказано, что женский половой гормон - прогестерон - является метаболическим предшественником мужских гормонов. Последние, в свою очередь, являются прогормонами других женских половых гормонов, в частности эстрогенов, которые также продуцируются в организме мужчин. Хотя классификация половых гормонов не вполне верна, она также и не вполне неверна, поскольку в крови женщины содержится больше женских половых гормонов, чем у мужчин, в то время как содержание мужских половых гормонов в крови у мужчин преобладает над женскими. Следовательно, половое различие не качественное, а количественное.

Фармакокинетика и фармакодинамика эстрогенов

Критерии действия эстрогенов

Эстрогены оказывают специфическое действие на множество клеток-мишеней, которые содержат специфические внутриядерные рецепторы к ним. При достижении фармакологического эффекта половыми стероидами печень занимает особое место, так как, с одной стороны, она оказывает влияние на фармакокинетику эстрогенов посредством синтеза циркулирующих эстроген-связывающих протеинов и играет доминирующую роль в биотрансформации эстрогенов, в то время как, с другой стороны, она является органом-мишенью с очень важными эстроген-зависимыми метаболическими превращениями с возможными побочными эффектами. Действие эстрогенов на клетки-мишени и на гепатоциты зависит от природы (неотъемлемая изначальная активность) эстрогенов, воздействующих на эти клетки, и от достигаемой концентрации внутри клетки. Недавние исследования выявили гораздо более сложное действие эстрогенов на уровне рецепторов, чем считалось ранее. В действительности рецепторы к эстрогенам в сочетании с различными эстрогенными соединениями регулируют несколько элементов ДНК-ответа, что дает возможность эстрогенным соединениям вызывать различные эффекты в разных эстроген-зависимых тканях, благодаря активации специфических процессов.

Прохождение эстрогенов через клеточную мембрану зависит от целой серии факторов, включая следующие:

- физико-химические характеристики молекул (быстрое проникновение в основном сильных липофильных эстрогенов, ограниченное прохождение большинства водорастворимых конъюгированных эстрогенов),
- проницаемость клеточной мембраны (более выраженной у гепатоцитов, чем у классических клеток-мишеней),
- градиент концентрации (зависимость от содержания белковых соединений в плазме и внутри клетки),
- величину контактного пространства и продолжительность контакта между эстрогеном и клеточной мембраной (важность связывания с белками и микроциркуляции).

Биотрансформация эстрогенов

После приема эстрогенов в общем кровотоке вместе с исходным соединением определяется ряд метаболитов. Часть этих соединений формируется до того, как исходное соединение достигает кровотока, другая часть появляется в результате биотрансформации молекулы исходного вещества и метаболитов, уже присутствующих в кровотоке. Существуют общие значимые различия в биологической активности между молекулами исходного вещества и метаболитами. 17 β -эстрадиол, без сомнения, относится к более сильным эстрогенам по сравнению с эстроном - его основным метаболитом, в то время как его конъюгация до эстрон-сульфата ведет к образованию неактивного эстрогена.

Метаболизм эстрогенов представляет собой частично обратимые реакции, способствующие поддержанию градиента концентрации. Эстрон и эстрон-сульфат являются одновременно и метаболитами, и предшественниками 17 β -эстрадиола; высокие концентрации циркулирующих в крови эстрона и эстрон-сульфата служат также резервом для образования более активного 17 β -эстрадиола. Действие, достигаемое благодаря применению эстрогенов, является, таким образом, отражением сложных взаимодействий между молекулами исходного вещества и ряда метаболитов.

Центральная роль печени

Существует очень важный феномен "первого прохождения через печень", заключающийся в значительных метаболических превращениях, происходящих в стенке тонкого кишечника и в печени после перорального применения эстрогенов до того, как молекулы достигают общего кровотока. При этом происходит стимуляция синтеза ряда протеинов, таких как:

1. транспортные белки гормонов, включая половые стероиды связывающий глобулин (ПССГ);
2. белки, участвующие в регуляции гемостаза;
3. субстраты ренина. Другим примером влияния на печень служит изменение липидного метаболизма.

Помимо феномена первого прохождения, который важен для осуществления биотрансформации и метаболизма при пероральном применении эстрогенов, печень также участвует в биотрансформации эстрогенов после того, как они попадают в общий кровоток. В этом случае печень отвечает за формирование конъюгированных метаболитов, которые определяются в плазме в больших концентрациях и выводятся с мочой и желчью. Циркулирующие конъюгаты эстрогенов могут подвергаться регидролизу и, таким образом, служить резервом для образования биологически активных эстрогенов. Гидролиз конъюгатов также возможен в кишечнике после экскреции эстрогенов с желчью, в результате чего они опять поступают в кишечно-печеночный кровоток (рециркуляция). Способность печени к биотрансформации эстрогенов зависит от индивидуальных особенностей, гормональных факторов и применяемых препаратов, включая гестагены.

Связывание эстрогенов с белками

Роль связывания с белками при поступлении эстрогенов в ткани из кровотока сложна и еще не полностью понята. Эстрогены, циркулирующие в крови, могут поступать в ткани, если они не связаны с глобулинами или слабо связаны с альбуминами.

Динамическое равновесие между свободными и связанными фракциями эстрогенов достигается при большем сродстве к связыванию с ПССГ. Степень связывания с белками различна и зависит от вида эстрогенов: 17 β -эстрадиол связывается с большим сродством с ПССГ, в то время как способность к связыванию у эстрона довольно слаба; степень связывания эстриола или этинил-эстрадиола с ПССГ незначительна. Гестагены могут повлиять на синтез ПССГ в печени и таким образом косвенно воздействовать на связь эстрогенов с белками.

Натуральные и синтетические эстрогены

Для терапии существуют различные препараты эстрогенов. Они делятся на натуральные и синтетические. К натуральным эстрогенам относятся:

- натуральные, человеческие;
- натуральные, эфиры;
- натуральные, лошадиные конъюгированные.

Несмотря на то, что используемые в лечебных целях эстрогены получают синтетическим путем, их называют натуральными, так как их химическая структура и биологические эффекты идентичны эндогенным эстрогенам - эстрадиолу (E₂), эстрону (E₁) и эстриолу (E₃).

Среди натуральных - 17 β -эстрадиол, эстрон, эстриол и конъюгированные эстрогены, такие как эстрон-сульфат; есть также эфирные соединения эстрадиола - эстрадиол-валерат, эстрадиол-ципионат, эстрадиолфенилпропионат и эстрадиол-бензоат. Отдельное место занимает

смесь конъюгированных эстрогенов, выделяемых из мочи жеребых кобыл. Эта смесь представляет собой сложное сочетание по крайней мере девяти различных эстрогенов, включая эстрон-сульфат, и серию эстрогенов, которые считаются натуральными, но не встречаются у человека; например, эквилин-сульфат и 17 β -дигидроэквилин-сульфат. Широко используются синтетические (стероидные и нестероидные) эстрогены, включая этинилэстрадиол и в меньшей степени местранол, который не связывается с эстрогенными рецепторами, но быстро превращается в этинил-эстрадиол *in vivo* после приема внутрь (табл. 1, рис. 5).

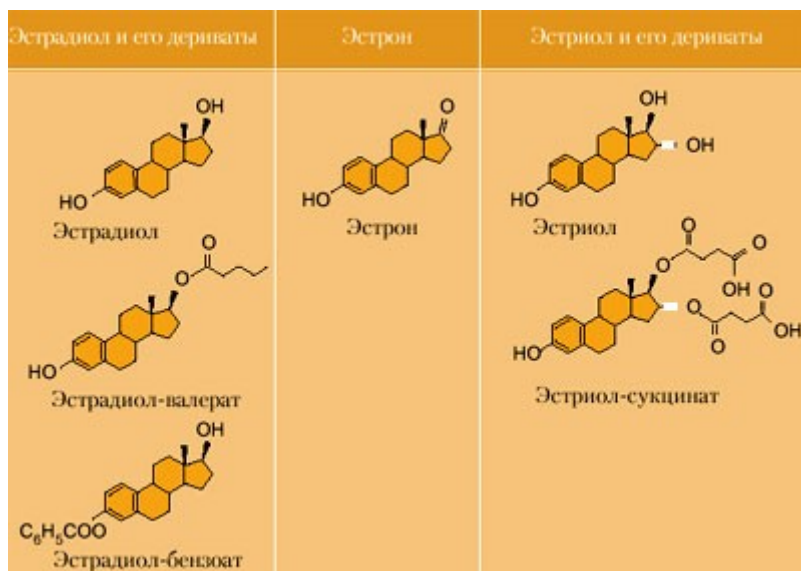


Рис. 5. Химическая структура натуральных эстрогенов и их эфиров

Таблица 1. Классификация эстрогенов

Натуральные	Синтетические
<i>Человеческие:</i>	<i>Стероидные:</i>
эстрадиол	этинил-эстрадиол
эстриол	местранол
эстрон	Нестероидные
<i>Эфиры:</i>	диенестрол
эстрадиол-валерат	
эстрон-сульфат	
пиперазин эстрон-сульфат	
<i>Конъюгированные:</i>	
эстрон-сульфат натрия	
эквилин-сульфат натрия	

Обычно натуральные эстрогены рекомендуют для ЗГТ, тогда как этинил-эстрадиол является классическим компонентом оральной контрацепции из-за его воздействия на гепатоциты, что объясняется фармакокинетикой данного соединения. Присутствие этиниловой группы в позиции 17 β изменяет его метаболизм в сторону медленного образования неактивных метаболитов, и при пероральном применении во время "первого прохождения" через печень наблюдается высокая концентрация этинилэстрадиола; более того, в процессе

его биотрансформации образуются высокореактивные метаболиты, которые могут инактивировать некоторые энзимы печени и способны необратимо связываться с микросомальными протеинами.

Оральный прием эстрогена приводит к таким концентрациям гормонов в крови печеночного синуса, которые в 4-5 раз превышают их концентрацию в периферической крови (14). Этот так называемый "эффект первого прохождения" ускоряет печеночный синтез и секрецию нескольких факторов коагуляции и субстратов ренина, что может оказаться нежелательным, а также секрецию липидных апопротеинов, что может оказаться полезным. Воздействие на печень синтетических эстрогенов в 4-18 раз выше, чем натуральных эстрогенов. Хотя конъюгированные эстрогены оказывают нежелательное действие на печень в значительно меньшей степени, чем синтетические, тем не менее оно в 2-3 раза больше, чем при использовании нативных эстрогенов. Другими словами, натуральные оральные эстрогены имеют лучшую толерантность при метаболизме в печени (12).

Эстрогены по своей эффективности могут быть разделены на:

- высокоэффективные;
- среднеэффективные;
- малоэффективные.

Эффективность различных эстрогенов зависит от дозы, пути введения, числа эстрогенных рецепторов в различных органах и специфического эффекта (подавление секреции гонадотропинов, метаболизм в печени, влияние на эндометрий) (18). Процесс конверсии, эффективность и средство различных эстрогенов к собственным рецепторам и стандартные дозы, которые эффективны для лечения КС, профилактики остеопороза и атеросклероза, представлены в таблицах 2, 3 и рис. 6.



Рис. 6. Процесс конверсии эстрогенов

Эстрадиол

17 β -эстрадиол встречается у всех млекопитающих особей, независимо от пола и возраста. 17 β -эстрадиол оказывает разнообразные эффекты на репродуктивную функцию, гипоталамо-гипофизарную ось и т. д. Во время беременности 17 β -эстрадиол способствует росту матки, плаценты и молочных желез. Эстрогены содержатся в молоке кормящих матерей, поддерживают процесс минерализации в костях, оказывают положительный

эффект на липиды и углеводный метаболизм в сосудистой стенке. Экзогенный 17 β -эстрадиол оказывает аналогичный эффект (18).

Изменение молекулы эстрадиола и перемещение этиниловой группы к позиции С-17 (получается этинил-эстрадиол) означает, что дегградация молекулы невозможна, так как 17 β -дегидрогеназа не способна окислять гидроксильную группу из-за наличия ковалентной связи у 17-го атома углерода. В результате мощность этинил-эстрадиола значительно повышается, что, как уже указывалось, ограничивает область использования синтетического эстрадиола только в составе оральных контрацептивов (14).

Наиболее важный эстроген, используемый для ЗГТ, по крайней мере в Европе, - 17 β -эстрадиол или его предшественник - эстрадиол-валерат. При оральном применении большая часть его быстро всасывается и метаболизируется в слизистой оболочке кишечника и печеночными факторами при прохождении через печень. Так как после приема внутрь эстрадиола валерат быстро гидролизуется, его доза эквивалентна дозе эстрадиола, а фармакокинетика и эффекты обоих препаратов идентичны. Биологическая полезность орального эстрадиола составляет около 5% (12).

Фармакология 17 β -эстрадиола

17 β -эстрадиол (oestra-1,3,5(10)-triene-3, 17 β -diol): молекулярная формула C₁₈H₂₄O₂ с молекулярным весом 272.

Таблица 2. Биоэквивалентность различных доз эстрогенов

Конъюгированный эстроген	0,625 мг
Эстрадиол-17 β (микронизированный)	1 мг-2 мг
Эстрадиол-валерат	2 мг
Эстрадиол-17 β (кристаллический)	2 мг
Эстрадиол-17 β (трансдермальный)	0,050 мг
Эстрадиол (имплантант) подкожный	20 мг-30 мг

Таблица 3. Сродство эстрогенов к рецепторам

Эстрогены	Сродство	Сила связывания
Эстрадиол	10 ¹⁰ M ⁻¹	6-8 ч
Эстрон	10 ⁹ M ⁻¹	6-8 ч
Эстриол	10 ⁹ M ⁻¹	1-4 ч
Этинил-эстрадиол	2-5x ⁹ M ⁻¹	24 ч

Используемый при заместительной гормонотерапии 17 β Р-эстрадиол является аналогом человеческого эстрогена, вырабатываемого яичниками. Он синтезируется из растений и не содержит добавок животного происхождения.

Помимо натурального 17 β -эстрадиола в кристаллической форме, существует и микронизированный 17 β -эстрадиол. "Первичный эффект прохождения" в печени зависит от индивидуальной активности цитохром Р450 оксидазной системы. Основными метаболитами 17 β -эстрадиола являются эстрон и эстрон-сульфат (70%), образующиеся под влиянием 17 β -дегидрогеназы, которые частично вновь превращаются в 17 β -эстрадиол (18).

Фармакокинетика 17 β -эстрадиола

Абсорбция (поглощение) 17 β -эстрадиола зависит от размера частицы молекулы. После приема внутрь 2 мг 17 β -эстрадиола в сутки концентрация его в плазме крови колеблется на уровне между 80 и 150 пг/мл в течение нескольких часов и снижается до 40-50 пг/мл через 24 часа. Соотношение эстрон/эстрадиол увеличивается у женщин в постменопаузе приблизительно с 2:1 до 4:1 на фоне перорального применения эстрадиола.

Период полувыведения эстрадиола составляет приблизительно один час (независимо от пути введения), при этом его клиренс колеблется между 650 и 900 л/день/м².

Концентрация 17 β -эстрадиола в портальной вене в 3-4 раза выше, чем в циркулирующей крови после перорального приема эстрогенов. Около 2/3 циркулирующего эстрадиола связывается с ПССГ и альбумином. Свободные гормоны оказывают свой эффект путем связывания со специфическими рецепторами эстрогенов, расположенными в клетках различных тканей.

Метаболизм

Эстрон и эстрон-сульфат - основные неконъюгированные и конъюгированные метаболиты эстрадиола. Оба они являются эстрогенами и прямо или после конверсии превращаются в 17 β -эстрадиол (рис. 7): первоначально под влиянием 17 β -дегидрогеназы происходит его окисление в 17 β -эстрон, а затем под воздействием сульфатазы эстрон превращается в эстрон-сульфат. Водорастворимый эстрон-сульфат покидает клетку и проникает в интерстициальную жидкость. Оба эти ферментативные этапы обратимы, но превалирует путь: эстрадиол -> эстрон -> эстрон-сульфат. Таким образом, между 17 β -эстрадиолом, эстроном и эстроном сульфатом существует обратимое равновесие, которое контролируется соответственно концентрацией и эффектом прогестагенов (рис. 7).

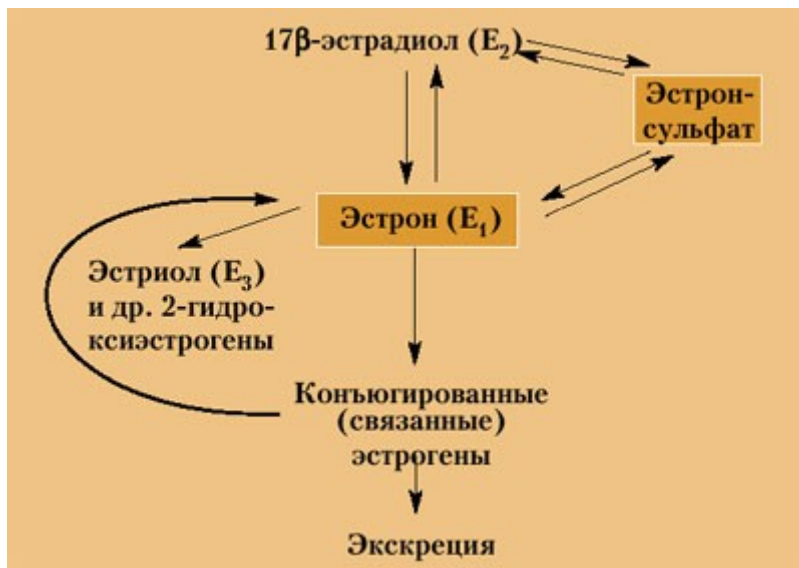


Рис. 7. Метаболизм эстрадиола

Эстрадиол выделяется из организма главным образом с мочой (90-95%) в виде биологически неактивных глюкуронидов 17β -эстрадиола и эстрона или с калом (5-10%). Элиминация (выделение) 17β -эстрадиола и его метаболитов обычно происходит в течение 72 часов после приема. (18). Эстрогены, выделяющиеся с желчью, могут повторно попасть в кровоток после гидролиза в кишечнике.

Конъюгированные эквин-эстрогены

Смесь конъюгированных эстрогенов, выделенных из мочи жеребых кобыл, безусловно, предпочитают, и он является наиболее широко применяемым эстрогеном в США, по использованию которого имеются наиболее долгосрочные эпидемиологические данные.

Сложный состав используемой в клинике смеси сульфатов эстрогенов, выделенных из мочи жеребых кобыл, делает крайне сложным изучение фармакокинетики этих препаратов. Данные о различных компонентах этой смеси эстрогенов практически отсутствуют. После перорального применения часть конъюгатов всасывается в виде неизмененных сульфатов, оставшаяся подвергается гидролизу в толстом кишечнике и ресульфатируется после всасывания. Сульфаты эстрогенов и соответствующие неконъюгированные формы могут подвергаться метаболизму в печени и в органах-мишенях. Высокие концентрации конъюгатов, связанных с альбумином, находясь в крови, являются резервом для образования соответствующих неконъюгированных эстрогенов.

Главными компонентами смеси конъюгированных эстрогенов, выделенных из мочи жеребых кобыл, являются эстрон-сульфат (50-60%), эквипин-сульфат (22,5-30%) и дегидроэквипин-сульфат (15%). После перорального применения наблюдается активная биотрансформация; подъем концентраций конъюгированных и неконъюгированных эстрона, эстрадиола и специфических эквин-эстрогенов в сыворотке определяется сразу после приема препарата. Быстрому метаболизму в печени способствует высокая

проницаемость мембран гепатоцитов для эстроген-сульфатов и гепатотропное действие эквин-эстроген-сульфатов, содержащих ненасыщенные В-кольца. Благодаря длительному периоду полувыведения конъюгированные эстрогены могут быть обнаружены в кровотоке даже через несколько недель после прекращения лечения. Конъюгированные эстрогены также хорошо всасываются слизистой оболочкой влагалища с менее выраженным промежуточным метаболизмом.

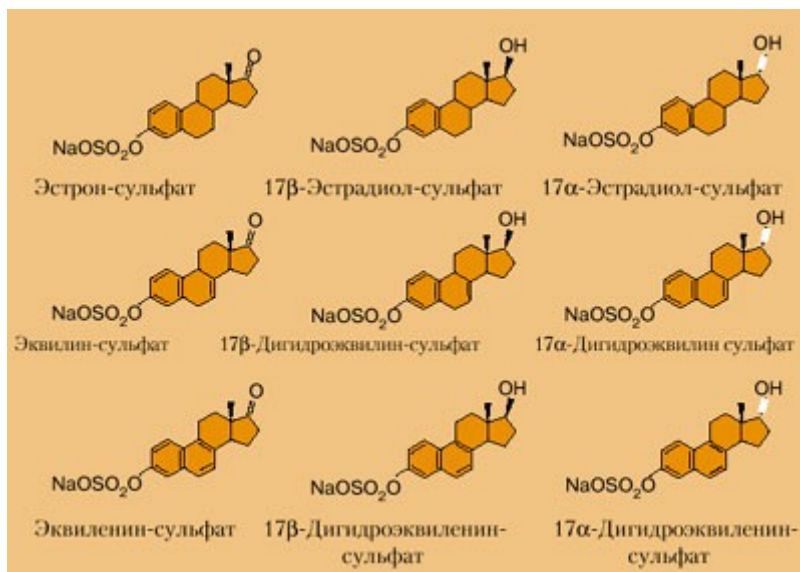


Рис. 8. Химическая структура конъюгированных эквин-эстрогенов

Эстриол

Эстриол используется преимущественно местно, так как в силу высокого кольпотропного эффекта демонстрирует хороший эффект при атрофических процессах влагалища. В нескольких странах имеются оральные препараты, имеющие в основе эстриол. В отличие от эстрона, эстриол не может превращаться в эстрадиол. Эстриол сам по себе имеет низкую эстрогенную потенцию, так как на короткое время сохраняется на эстрогенных рецепторах. В обычной оральной дозе 2-4 мг эстриол не оказывает стимулирующего действия на эндометрий. Тем не менее, при применении высоких доз (8 мг в день) гормональная активность эстриола повышается (2, 12). Этому может также способствовать назначение во время еды путем увеличения внутрипеченочной циркуляции эстриола. Поэтому для того, чтобы избежать стимуляции эндометрия, рекомендуется его назначение вечером. Если эстрадиол и эстриол назначаются одновременно, никаких изменений действия на эндометрий не замечено. При приеме внутрь эстриол почти полностью конъюгируется в желудочно-кишечном тракте до глюкуронидов (80-90%) и сульфатов (10-20%). Только 1-2% орально принимаемого эстриола достигает кровообращения.

При применении влагалищных аппликаций эстриола (крем, овули) могут быть достигнуты неожиданно высокие системные концентрации гормона. Действительно, после всасывания слизистой оболочкой влагалища метаболизм эстриола в значительной степени ограничен. Концентрация

эстриола в сыворотке при применении влагалищных аппликаций в дозе 0,5 мг сравнима по действию с пероральным применением 8 мг эстриола.

Пути введения и формы применения

В клинической практике наиболее распространенным является оральный метод назначения гормонотерапии. Это объясняется простотой и более высокой осведомленностью пациенток и врачей.

При парентеральном назначении эстрогенов используются различные способы введения. Системное действие эстрогенов достигается при внутримышечном (инъекции), чрезкожном (пластырь), накожном (гель, мазь) введении и имплантации гранул эстрадиола (подкожно). Местный эффект достигается при вагинальном введении эстрогенов в виде мазей, свечей, колец, пессариев (табл. 4).

Таблица 4. Пути введения эстрогенов

Пероральный	Парентеральный
-драже	-внутримышечный
-таблетки	-интраназальный
	-подкожный имплантант
	-трансдермальный
	-интравагинальный (ампулы, спрей, свечи, крем, кольца, пластырь, гель)

Различия между пероральным и трансдермальным применением эстрогенов

В последние годы уделяется особое внимание различиям в применении гормонов оральным и трансдермальным способами. Основное отличие между ними состоит в том, что в случае трансдермального применения, как и в случае других пероральных методов (подкожного или вагинального), удастся избежать выраженного метаболизма при "первом прохождении" через печень и тонкий кишечник. Это означает, что печеночный метаболизм гораздо менее выражен при трансдермальном пути введения. Колебания относительных концентраций метаболитов и исходного стероидного соединения в кровотоке также зависят от пути введения; так, например, гораздо большие концентрации эстрогена в плазме определяются после перорального приема эстрадиола по сравнению с его трансдермальным применением.

При пероральном введении эстрогены абсорбируются в портальной системе и проходят через печень до попадания в систему кровообращения.

При трансдермальном пути введения эстрогены непосредственно попадают в кровяное русло подкожной ткани и распределяются в организме прежде, чем произойдет метаболизм в печени. Схематично это отражено на рис. 9. При

этом может возникнуть неправильное понимание клинического значения некоторых различий между двумя методами применения препаратов. Поэтому часто делают выбор в сторону более "физиологичного" соотношения эстрадиола и эстрона, которое наблюдается при трансдермальном применении, так как при этом более точно воспроизводится ситуация характерная для яичникового цикла. Тем не менее, не имеется указаний на то, что высокие уровни эстрона в плазме, являющегося гораздо более слабым эстрогеном по сравнению с эстрадиолом, могут оказать хоть какое-то вредное воздействие. Как было сказано ранее, высокие концентрации эстрона и биологически неактивного эстрон-сульфата способствуют поддержанию адекватного уровня эстрогенов, благодаря реакциям, способствующим поддержанию равновесия. Кроме того, прогестаген может оказывать значительное влияние на метаболизм эстрогенов.

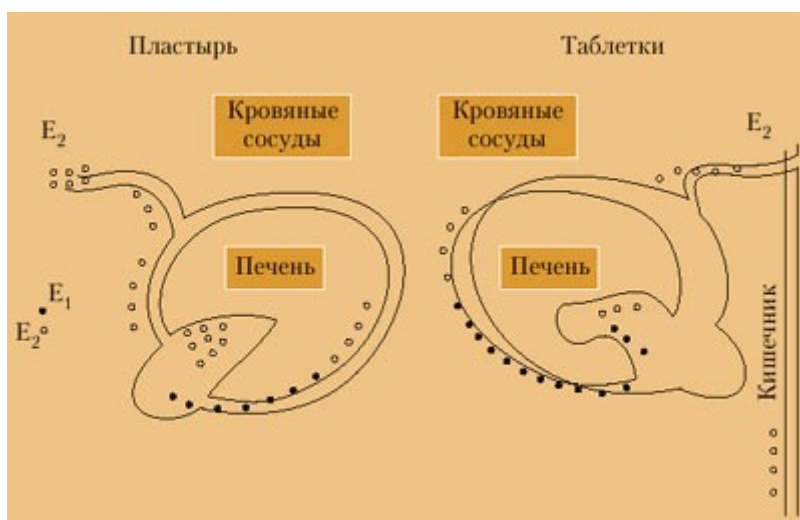


Рис. 9. Абсорбция и метаболизм эстрогенов

Ограничение метаболических эффектов при трансдермальном применении (т. е. менее выраженный эффект на систему гемостаза), безусловно, теоретически дает преимущества при назначении определенным группам пациенток. Тем не менее, спорным и неподтвержденным оказывается мнение, что благоприятное действие эстрогенов на метаболизм липидов (снижение общего холестерина, повышение ХС-ЛПВП) менее выражено при трансдермальном применении по сравнению с пероральным приемом. В настоящий момент не существует текущих исследований о преимуществах той или иной формы применения ЗГТ.

Парентеральные формы применения

С помощью подкожной имплантации капсулы или пиллюли, содержащей кристаллизированный эстрадиол, поддерживается довольно постоянный уровень препарата в течение нескольких, обычно 4-6 месяцев. Колебания уровня гормона в сыворотке могут быть менее выраженными по сравнению с трансдермальным введением препарата. Тем не менее, при применении капсулы наблюдаются значительные колебания уровня эстрогенов в течение всего периода лечения, в связи с чем этот метод применения оставляет

меньше возможностей для индивидуального подбора дозы. Если новая капсула, содержащая 20-30 мг эстрадиола, имплантируется до того, как уровень эстрогенов возвратился к своему исходному значению (с возвращением также климактерических симптомов), может наблюдаться явление аккомодации с повышением концентрации эстрогенов в сыворотке. Иногда бывает очень трудно удалить пилюлю при необходимости прервать лечение. Все перечисленные факторы ограничивают область применения капсул, содержащих эстрогены в качестве ЗГТ.

Инъекции эфиров эстрогенов в масляном растворе (депо-формы) в настоящее время редко используются. При введении одного и того же препарата концентрация, достигаемая при этом, очень изменчива в зависимости от времени, с высоким пиковым уровнем препарата в течение первых дней после инъекции.

Эстрадиол может всасываться с поверхности любого эпителия, и в частности со слизистой оболочки влагалища. Влагалищные аппликации микронизированного эстрадиола способны вызывать высокую концентрацию в сыворотке с небольшой степенью метаболизма в эстрон, но при этом быстро происходит ее снижение. Влагалищные кольца с эстриолом в полимере с постоянным высвобождением эстрогена позволяют поддерживать относительно постоянную концентрацию в сыворотке в течение недель или месяцев, хотя уровень в сыворотке может быть изначально высоким. Эстрадиол так же хорошо всасывается через носовую и сублингвальную слизистую оболочки.

Трансдермальное применение

В практике существуют две формы парентерального применения эстрадиола через неповрежденную кожу, а именно, с помощью нанесения гидроалкогольного геля либо с использованием трансдермального пластыря или наклейки с контролируемым высвобождением эстрадиола. В наклейках первого поколения спиртовой раствор эстрадиола содержится в резервуаре и отделен от кожи с помощью специальной контролирующей мембраны. В появившихся в последнее время наклейках современного типа эстрадиол непосредственно растворен в адгезивном, специально созданном матриксе, который контролирует степень его высвобождения. При нанесении на кожу эстроген-содержащего геля эстрогены проникают в роговой слой кожи в течение нескольких минут, где происходит накопление препарата, а затем в течение последующих часов путем диффузии через капиллярные сплетения дермы он достигает общего кровотока. Около 10% дозы нанесенного препарата попадает в кровь в состоянии равновесия. Ежедневное нанесение от 1,5 до 3 мг эстрадиола (0,6 мг эстрадиола/грамм геля) приводит к повышению уровня эстрадиола в сыворотке в течение первых 3-5 дней, после чего образуется плато с приблизительной концентрацией около 70-80 пг/мл и 120-150 пг/мл соответственно, но тем не менее со значительными межиндивидуальными колебаниями (коэффициент отклонений до 40-45%); наблюдаемые различия в уровне концентраций эстрадиола в сыворотке крови

у одной и той же пациентки также очень значительны, но менее выражены, чем межиндивидуальные различия. При использовании трансдермального пути введения удастся избежать выраженного печеночного метаболизма, при этом соотношение эстрон/эстрадиол в сыворотке составляет 1 или ниже, что является более низким показателем по сравнению с нелечеными женщинами в постменопаузе. Биодоступность эстрадиола улучшается и снижается вариабельность концентраций препарата в сыворотке в той же степени, в которой идет высвобождение дозы на определенной площади поверхности кожи; сокращение площади поверхности кожи для высвобождения вещества с 750 до 400 см² приводит к 50% сокращению уровня достигнутой стабильной концентрации. Выбор места на поверхности кожи для нанесения препарата не имеет клинического значения.

При использовании наклеек "резервуарного" типа небольшое количество эстрогенов высвобождается через контролирующую мембрану в относительно постоянном режиме и поступает в довольно малое пространство на коже в соответствии с размером самой наклейки. Продолжительное, хотя не совсем постоянное поступление препарата обеспечивается в течение 3,5 дней, и, таким образом, достаточно двух аппликаций в неделю. Общее поступление эстрадиола зависит от поверхности наклейки, возможно введение около 25, 50 или 100 μ г эстрадиола в день. Пиковый уровень эстрадиола достигается через 2-8 часов, после чего он имеет тенденцию к прогрессивному снижению в течение оставшегося времени аппликации. Приблизительная концентрация эстрадиола в сыворотке около 40 пг/мл достигается с помощью постоянного применения аппликаций и смене пластыря с высвобождением 50 μ г/день два раза в неделю; значение соотношения эстрон/эстрадиол сходно со значением при применении геля. Межиндивидуальные колебания в концентрации вещества в данном случае тоже очень велики (коэффициент отклонений около 50%); место аппликации не имеет особого значения. Концентрация в плазме быстро снижается при удалении пластыря (или ослаблении его фиксации). Концентрация снижается еще более выражено при прекращении применения геля, что обусловлено основным его запасом в роговом слое кожи. Этот запас эстрадиола в коже также объясняет наблюдаемые меньшие внутрииндивидуальные различия в концентрациях в сыворотке при использовании геля по сравнению с наклейками резервуарного типа.

В наклейках последнего поколения "матричного" типа эстрадиол содержится в прилипающем матриксе и высвобождается постепенно в подлежащий слой кожи; поверхность, занимаемая наклейкой, в данном случае также пропорциональна заданному высвобождению препарата (приблизительно 25, 50 или 100 μ г/день). Уровень концентрации в сыворотке быстро возрастает после нанесения наклейки (пластыря), со значениями около 90% от максимальной концентрации, которая обычно наблюдается через 12 часов; концентрация в сыворотке поддерживается на уровне максимальных значений в течение 1-2 дней, затем постепенно снижается в течение оставшихся 7 дней применения данной наклейки и возвращается к изначальному значению через 12 часов после удаления наклейки. Пиковая

концентрация при применении наклейки, содержащей 50 μ г/день, составляет около 59 пг/мл с последующим установлением стабильной концентрации в среднем около 30-40 пг/мл; в этом случае наблюдаются меньшие колебания концентрации. Соотношение эстрон/эстрадиол, как и ожидалось, составляет примерно 1. Во время постоянного применения последовательное приклеивание наклеек либо на одну сторону, либо на противоположную сторону имеет одинаковую фармакокинетику. Колебания уровня эстрадиола в сыворотке у одной пациентки на протяжении длительного периода времени будут менее выражены при применении пластыря, рассчитанного на одну неделю (матриксная система), чем при применении пластыря, меняющегося два раза в неделю (резервуарная система).

В противоположность желудочно-кишечным побочным эффектам, которые устраняются при парентеральном приеме, при назначении пластыря можно ожидать местную непереносимость: от слабой до умеренной реакции кожи (до 20%). Изредка случается, что тяжелые кожно-токсические или аллергические реакции вызывают необходимость прекращения терапии пластырем. Однако использование пластыря широко принято.

Тот факт, что трансдермальное поступление лекарства оказывает меньшее действие на метаболизм в печени, может быть, как оказалось, и невыгодным. При использовании натуральных эстрогенов печеночный эффект, в основном, благоприятен. Вызванные эстрогеном изменения в липопротеинах, как предполагают, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны - трансдермальная терапия является альтернативной при ЗГТ.

С фармакологической точки зрения трансдермальное поступление прогестагенов могло бы быть более разумным, так как вызываемые ими иногда печеночные побочные эффекты нежелательны.

Фармакокинетика и фармакодинамика прогестеронов

Широко распространенные термины "прогестагены", "прогестины" и "гестагены" используют для обозначения различных препаратов, оказывающих действие, подобное эффекту гормона желтого тела. Современные прогестагены представляют собой синтетические аналоги естественных половых стероидов. По своей химической структуре они стоят близко к прогестерону, а по основному биологическому гестагенному эффекту превосходят его во много раз, что дало возможность применять их перорально в очень небольших дозах с хорошим гестагенным эффектом (табл. 5).

Таблица 5. Классификация прогестагенов

Прогестины	Примеры
Натуральный прогестерон	-
Производные прогестерона	Медрогестон

Производные ретропрогестерона	Дидрогестерон
Производные 17-гидроксипрогестерона	Медроксипрогестерон ацетат Мегестрол ацетат Хлормадион ацетат Ципротерон ацетат
Производные 19-норпрогестерона	Демегестон Промегестон
Производные 17-гидрокси- 19-норпрогестерона	Номегестрол ацетат
Производные тестостерона	Этистерон
Производные 19-нортестостерона	Норэтистерон ацетат Линестренол Левоноргестрел Гестоден Дезогестрел Норгестимат Диеногест

Известные еще в 40-х годах нашего столетия синтетические аналоги прогестерона и тестостерона и созданные на их основе препараты достаточно глубоко изучены и получили широкое применение в клинической практике.

История применения прогестерона при заместительной гормонотерапии начинается с 1934 года, когда Butenandt В. выделил чистый прогестерон, а Kaufmann С. впервые применил комбинацию эстрогена и прогестерона для лечения женщин с синдромом постовариэктомии. В настоящее время синтетические пероральноактивные прогестагены используются в оральных контрацептивах, препаратах для заместительной гормонотерапии и для лечения гинекологических заболеваний.

Фармакологические свойства и спектр биологического действия прогестагенов зависят от химической структуры их молекулы. Считается, что специфическая структура 17 β -боковой цепи стеранового ядра и его кольца А имеют наибольшее значение для проявления активности гестагенов. Введение гидрофильных заместителей в различные пункты стероидов снижают активность прогестинов, а введение дополнительных двойных связей или гидрофобных радикалов несколько ее повышает. По химической структуре препараты гестагенов относятся в основном к двум классам соединений: производным 17 β -оксипрогестерона (C₂₁ - в основе лежит прегнанный скелет) и производным 17 β -этинилтестостерона (C₁₉-норстероиды).

Прогестагены могут оказывать различные метаболические эффекты, в частности, в печени, которые различаются в зависимости от типа и дозы препарата (15). Более того, прогестагены вызывают широкий спектр агонистических, антагонистических и синергических эффектов,

взаимодействуя с рецепторами прогестерона, андрогенов, эстрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов. С учетом этих особенностей прогестагены разделяют на: прегнаны, норпрегнаны, гонаны и эстраны.

В кровотоке прогестагены находятся, в той или иной степени, в связанном состоянии со специфическими белками с большим сродством, но меньшей активностью (ПССГ и КССГ) и/или с альбуминами с низким сродством, но высокой активностью, которые могут изменять их эффективность и выведение (14). Кишечно-печеночный кровоток не играет значимой роли в фармакокинетике прогестагенов, так как реакции конъюгации в основном касаются редуцированных и гидроксильированных метаболитов, которые в большинстве случаев гормонально неактивны (14). При применении высоких доз некоторые из гестагенов аккумулируются в подкожной жировой клетчатке, что ведет к появлению эффекта депонирования.

По спектру биологической активности дериваты прогестерона отличаются от производных 19-нортестостерона. Помимо их гестагенного и антиэстрогенного действий прогестагены ряда прогестерона могут выступать в качестве антиандрогенов (ципротерон ацетат и хлормадион ацетат), хотя медроксипрогестерон ацетат имеет некоторую андрогенную активность. Например, подавление секреции гонадотропинов медроксипрогестероном ацетат, очевидно, зависит от связывания с андрогенными рецепторами в гипоталамусе (9). В противовес этому, дериваты нортестостерона оказывают некоторое андрогенное действие, в то время как слабый эстрогенный эффект, который ощутимо сказывается в экспериментах на животных только при пероральном применении, по-видимому, не связан с ароматизацией стероидов, а в большей степени обусловлен действием определенных метаболитов, которые связываются с эстрогенными рецепторами (3 β -гидроксиметаболиты) (14, 15). Это, возможно, также верно и для андрогенной активности определенных метаболитов с 5 β -дигидроструктурой. Введение 13-этиловой группы в молекулу норстероидов повышает сродство не только к прогестероновым, но также и к андрогенным рецепторам, что, однако, не имеет никакого клинического значения в присутствии потенциальных эстрогенов, так как используемые дозы низки.

При ЗГТ прогестины применяются в основном для предупреждения развития гиперплазии эндометрия. Прогестагены, при условии наличия к ним прогестерон-зависимых рецепторов, синтез которых стимулируют эстрогены, вызывают характерные изменения в эндометрии: подавляют синтез эстрогенных рецепторов, стимулируют синтез ИПФР-Б-1 (инсулиноподобного фактора роста связывающего глобулина), повышают синтез ферментов (17 β -дегидрогеназы), способствующих конверсии более активного эстрадиола в менее активный эстрон, снижают время нахождения эстрогенов в ядре, регулируют процессы апоптоза.

Поскольку некоторые прогестины могут оказывать субъективные и метаболические побочные реакции, рекомендуются минимальные антипролиферативные дозы (10), а идеальный прогестаген, добавляемый к

принимаемым в климактерии эстрогенам, должен противостоять лишь нежелательным эффектам эстрогена на эндометрий (6).

Классификация прогестагенов

Классификация прогестагенов, структурно относящихся к прогестерону (C₂₁-стероиды)

1. Натуральные:
 - прогестерон
2. Синтетические:
 1. Ретропрогестерон (дидрогестерон)
 2. 17-гидроксипрогестерон ацетат
 3. 17-гидроксипрогестерон капроат

Только два из числа прогестагенов этого класса структурно относятся к прогестерону: микронизированный прогестерон и дидрогестерон. Химической структурной основой остальных прогестагенов служит молекула 17-ОН-прогестерона ацетата. К ним относятся: медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, ципротерон ацетат, хлормадион ацетат и медрогестон. И наконец, к норпрегнанам относятся промегестон, номегестрол ацетат и демегестон.

Прогестерон - единственный натуральный биологически важный прогестаген. Однако при приеме внутрь прогестерон быстро инактивируется в печени, в связи с чем используется только в микронизированной форме (10) (рис. 10).

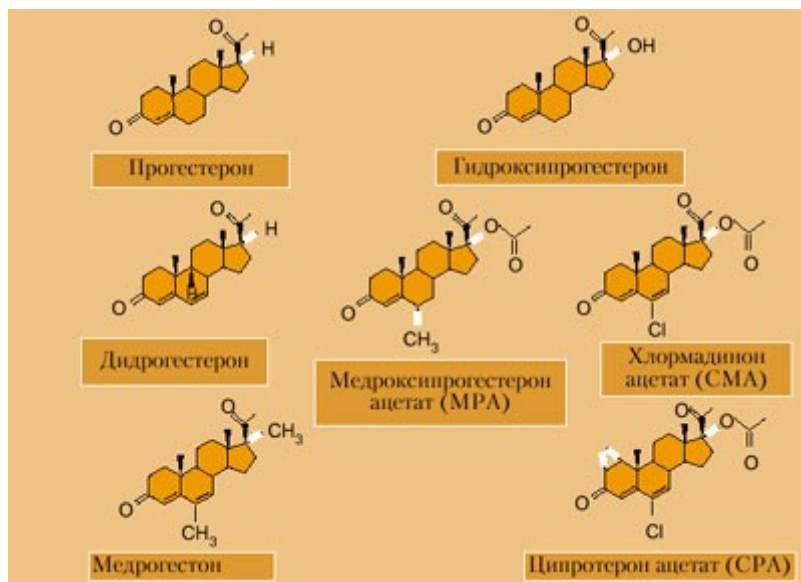


Рис. 10. Прогестагены, производные прогестерона (C₂₁-стероиды)

Фармакология C₂₁-прогестагенов

Прогестерон

Прогестерон - гормон желтого тела продуцируется в яичниках во время лютеиновой фазы менструального цикла женщин репродуктивного возраста, концентрация которого в сыворотке достигает 25 нг/мл. Максимальные значения (200 нг/мл) прогестерона обнаруживаются во время беременности. Циркулирующий в крови прогестерон находится в связанном с КССГ (кортикостероид-связывающий глобулин) состоянии с высоким сродством и низкой активностью, и с альбумином - с низким сродством, но высокой активностью. Тем не менее, период полураспада прогестерона в сыворотке (half-life) составляет лишь 5 минут. Главными этапами метаболизма являются сокращение двойной связи у атома C₄ и окси групп у C₃ и C₂₀, а также гидроксирование атомов C₁₆ и C₂₁. Самыми важными метаболитами, которые циркулируют в крови, являются 17 α -гидроксипрогестерон, 11-дезоксикортикостерон (ДОК) и 20-дигидропрогестерон. Трансформация прогестерона в ДОК происходит в основном в почках, в пропорции равной концентрации прогестерона в сыворотке. ДОК является предшественником синтеза альдостерона и обладает сильным минералокортикоидным действием, которое нивелируется антиминералокортикоидной активностью прогестерона. Антиминералокортикоидное действие 200 мг прогестерона при приеме внутрь приблизительно соответствует 25-50 мг спиронолактона. 10% прогестерона трансформируется в 20-дигидропрогестерон, который обладает 25-50% гестагенной активностью прогестерона.

После приема внутрь прогестерон широко подвергается метаболизму в тонком кишечнике и в печени и также быстро инактивируется. Использование микронизированного прогестерона способствует быстрому всасыванию и приводит к созданию адекватных концентраций прогестерона в крови. После приема внутрь 100 мг прогестерона через 1-4 часа наблюдается подъем его уровня до максимальных значений, приблизительно 10-15 нг/мл, с последующим снижением до 3 нг/мл через 12 часов после приема. Уровни гормонально-активных метаболитов меняются параллельно уровню прогестерона и достигают пиковых значений; равных 1,5-3 нг/мл 20-дигидропрогестерона, 150-350 нг/мл ДОК и 2 нг/мл 17 α -гидроксипрогестерона. При приеме внутрь дозы 200 мг максимальная концентрация прогестерона в сыворотке достигает более 20 нг/мл через 2 часа, со снижением до 5 нг/мл через 8 часов. Основными метаболитами прогестерона, определяющимися в моче, являются конъюгаты в виде сульфатов и глюкуронидов, среди которых превалирует 5 α -прегнандиол-глюкуронид.

После местного (накожного) применения гидроалкогольного геля с прогестероном 10% дозы подвергается метаболизму в коже до образования 5 α -дигидропрогестерона с помощью фермента 5 α -редуктазы. Ежедневное применение 50 мг прогестерона приводит к созданию местной концентрации 5 мг в ткани молочной железы, в то время как уровень прогестерона плазмы остается низким.

Прогестерон может использоваться в виде прозрачного вагинального геля, непрерывно высвобождающего прогестерон и выпускаемого в трех

дозировках: 45, 90 и 180 мг. Ежедневное трансвагинальное применение в течение 13 дней циклично на фоне использования пластыря, выделяющего в сутки 100 мкг эстрадиола, вызывает секреторную трансформацию эндометрия, несмотря на низкий уровень прогестерона в крови (от 2,4 до 3,6 ± 0,2 нг/мл). Это, по-видимому, обусловлено так называемым "first uterine pass effect" (5). Возможная гипотеза механизма проникновения прогестерона в матку при использовании геля с прогестероном заключается в межклеточной диффузии его из вагины в матку или при этом включаются более тонкие локальные транспортные механизмы, включающие в себя как местный артерио-венозный кровоток, так и локальную лимфатическую систему верхней трети влагалища и матки.

Дидрогестерон (ретропрогестерон)

Дидрогестерон представляет собой ретропрогестерон. Это сильный и активный при пероральном применении прогестаген, молекулярная структура и фармакологическое действие которого сходны с эндогенным прогестероном. В то же время в отличие от большинства других синтетических прогестагенов он не обладает эстрогенным, андрогенным, анаболическим и другими нежелательными эффектами. По своей молекулярной структуре дидрогестерон весьма близок к природному прогестерону. Однако в молекуле дидрогестерона атом водорода у 9-го углеродного атома находится в бета-положении, а метильная группа у 10-го углеродного атома занимает альфа-положение, что противоположно их положению в молекуле прогестерона (отсюда название "ретро" прогестерон, или зеркальное отражение молекулы прогестерона). Кроме того, структура дидрогестерона характеризуется наличием второй двойной связи между 6-м и 7-м углеродными атомами (4, 6-диен-3-он конфигурация). Сочетание этих особенностей метаболически стабильно и, как полагают, позволяет объяснить высокую его активность и отсутствие эстрогенных свойств при пероральном применении. Дидрогестерон быстро всасывается при приеме внутрь, экскреция метаболитов с мочой начинается через 20 минут после приема. В процессе метаболизма производных 19-нортестостерона у них сохраняется 17-альфа-этинильная группа, наличием которой и обусловлены эстрогенный и андрогенный эффекты. В противоположность этому дидрогестерон метаболизируется главным образом в дигидроксидидрогестерон, в молекуле которого отсутствует 17-альфа-этинильная группа и который сохраняет свой прогестагенный эффект, не оказывая андрогенного действия. Следует также отметить, что дигидроксидидрогестерон отличается от прегнандиола, являющегося метаболитом прогестерона. Прогестагенная активность дидрогестерона в 10-30 раз сильнее, чем прогестерона.

Прогестагены, относящиеся к 17-гидроксипрогестерону

По своей молекулярной структуре синтетические Прогестагены весьма близки к природному прогестерону. Наиболее важной структурной основой большинства прогестагенов прогестеронового ряда является 17-

гидроксипрогестерона ацетат. Прогестаген 17-гидроксипрогестерона капроат имеет пролонгированный характер действия и используется парентерально.

Манипулируя с молекулой 17-дигидропрогестерона ацетата, прежде всего у атома С₆, можно получить Прогестагены активные как при приеме внутрь, так и парентерально. Добавлением метильной группы атома С₆ молекулы 17-гидроксипрогестерона ацетата синтезируется медроксипрогестерон ацетат, а при наличии двойной связи между атомами С₆ и С₇ - мегестрол ацетат. Дальнейшие манипуляции с молекулой мегестрола ацетата можно совершать, замещая метильную группу на хлоридную или расположив метильную группу так, чтобы она совмещала атомы С 1 и 2; таким образом мегестрол ацетат превращается в ципротерон ацетат.

Фармакокинетика двух представителей этого класса ципротерона ацетата (ЦПА) и медроксипрогестерона ацетата (МПА) изучена недостаточно, особенно это касается ципротерона ацетата (11, 19). После перорального введения 10 мг МПА максимальная концентрация наблюдается от 1 до 4 часов: 3-5 нг/мл с максимальным значением до 12 нг/мл через 3 часа, а через 24 часа - 0,5 нг/мл. После достижения пика концентрация его падает с периодами полужизни (half-life) 2,2 часа ($t_{1/2}$) и 33 часа ($t_{1/2}$). Путиами первичного метаболизма являются реакции гидроксилирования, в частности до бр-гидрокси-МПА и 21-гидрокси-МПА, редукция \square^4 -3-окси группы при этом имеет небольшое значение. Большинство циркулирующего МПА (90%) находится в связанном состоянии с альбумином крови.

Особенностью фармакокинетики ципротерона ацетата является то, что 93% его при приеме внутрь связывается с альбуминами крови, т.е. у ципротерона ацетата практически нулевая способность к связыванию с ПССГ. Другой характерной особенностью ципротерона ацетата является высокое его накопление в жировой ткани, т. к. этот прогестаген представляет собой выраженное липофильное вещество. Это объясняет, почему ципротерона ацетат долго сохраняется в организме. Накапливающееся в жировой ткани вещество медленно переходит в кровь и в действующие метаболизирующие формы. Среди всех прогестагенов ципротерона ацетат является самым сильным антиандрогеном. Этот эффект достигается благодаря способности метаболита ципротерона ацетата конкурентно связываться с рецепторами андрогенов в цитозоле клеточного ядра.

При приеме внутрь ципротерон ацетат быстро и полностью всасывается (биодоступность почти 100%), что приводит приблизительно через 1-2 часа к установлению пикового уровня 11 нг/мл в крови. Он в основном накапливается в жировой ткани, результатом чего является замедленное выведение ЦПА и его метаболитов. Неоднократный прием ЦПА ведет к аккумуляции и увеличению значений пиковых уровней до 17 нг/мл через 1 неделю. В то время как период полувыведения остается 2,5 дней, период полураспределения возрастает с 2 до 8 часов после нескольких дней лечения. Главным метаболитом ЦПА является 15(\square -гидрокси-ЦПА, который, как и

исходное соединение, оказывает антиандрогенный эффект, но его гестагенное действие составляет лишь 10% от действия ЦПА (14).

В последние годы широкое распространение получили относительно недавно синтезированные дериваты прогестерона (норпрегнаны): демегестон, промегестон и номегестрол ацетат. Опыт применения этих прогестагенов при гормонотерапии в климактерии только накапливается, но многие ученые возлагают на них большие надежды, особенно в отношении их влияния на факторы, снижающие риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармакология 19-норстероидов

В середине прошлого столетия были получены производные тестостерона, содержащие на одну метильную группу меньше, чем исходное соединение, т.е. были синтезированы так называемые нортестостероновые производные - норэтистерон, норэтистерона ацетат, норэтинодрел, линэстренол и др. Группу этих соединений прогестативного действия без метильной группы (CH_3) у C_{19} назвали 19-норстероидами. Предшественником современных норстероидов является первое прогестативное соединение, синтезированное N. Inhoffen и W. Nohlweg в 1938 году.

За полвека детально изучены фармакологические характеристики и спектр биологического действия норстероидов так называемого "первого" поколения, используемые в основном в составе оральных контрацептивов. Особенности обменных процессов и гомеостаза женщин в менопаузе требуют тщательного подбора прогестагенов, используемых при заместительной гормонотерапии (15).

Модификация молекулы тестостерона путем добавления этиниловой группы атома C_{17} (получается 17 α -этинил-тестостерон) позволяет снизить андрогенное влияние и способствует усилению прогестагенной активности при приеме внутрь. В результате дополнительного перемещения у атома метильной группы C_{19} молекулы 17 α -этинил-тестостерона можно получить норэтиндрон (норэтистерон) - активный пероральный прогестаген. Введение метильной группы у C_{18} молекулы норэтиндрона преобразовывает ее в норгестрел (единственного прогестагена полностью синтетического происхождения), который состоит из равных количеств "декстроноргестрела" (d-норгестрел) и "левоноргестрела" (L-норгестрел). Последний гормонально более активный. Если удалить окислительную функцию C_3 левоноргестрела и добавить метиленовую группу у C_{11} получается молекула дезогестрела. Норгестимат образуется в результате окисления 3-го атома и введения ацетогруппы на C_{17} . Гестоден образуется благодаря наличию двойной связи между атомами C_{14} и 15 . Дезогестрел, норгестимат и гестоден являются производными норгестрела и относятся к новой генерации наиболее активных оральных прогестагенов (4, 17). Схематично это представлено в таблице 6.

Таблица 6. Классификация прогестагенов, структурно относящихся к тестостерону (19-норстероиды)



- Производные норэтиндрона: норэтинодрел, линестренол, этинодиолдиацетат, норэтиндрон ацетат, норэтиндрон энантат;
- Производные левоноргестрела: дезогестрел, гестоден, норгестимат.

Как уже указывалось, норстероидные производные обладают по сравнению с производными прогестеронового ряда более высокой гестагенной активностью при пероральном применении. Интерес к этой группе синтетических соединений возник в 50-е годы и сохраняется в настоящее время в связи с широким спектром их биологического действия и большими возможностями, открывшимися как в фармакологии, так и в теоретической и клинической эндокринологии.

Подробное изучение химической структуры норстероидов позволило установить, что эстрогенный эффект связан с одновременным наличием двойной связи у C₃ и двойной связи в кольце А молекулы. Для проявления андрогенной активности C₁₉-стероидов важны: наличие 17 β -оксигруппы; конформация кольца А, которая обеспечивается 5 β -редукцией 4C-5C двойной связи и отсутствием в нем дополнительной двойной связи; наличие 3-кетогруппы; присутствие 10 β -метильного радикала или вместо него 17 β - и 7 β -метильных радикалов (20). Что же касается анаболического эффекта, то, вероятнее всего, он обусловлен той же структурной характеристикой, что и андрогенный. Преобладание у гестагенов того или иного свойства зависит от характера связи (двойной или ординарной) у атома C₁₇. Гестагенная активность соединений возрастает, если атом водорода в положении C₁₇ заменен на ОН-группу в β - или α -позиции. Дополнительную прогестативную активность соединению придают кетогруппа в кольце А и двойная связь у C_{4,5} так же, как и кетогруппа у C₂₀. Ранее считалось, что эстрогенная активность дериватов 19-норпрогестинов обусловлена отсутствием метильной группы в позиции 19 молекулы, поскольку различные прогестины без метильной группы в этой позиции относятся к эстрогенам. В настоящее время установлено, что этот факт не является основной причиной наличия эстрогенной активности 19-норпрогестинов. Согласно последним данным эстрогенная активность соединений этого класса в большой степени зависит от наличия в молекуле 17-гидроксильной группы. Определенную роль играет также наличие двойной связи в кольце А и D.

Из дериватов нортестостерона только стероиды, относящиеся к группе норэтистерона (норэтистерон, норэтистерона ацетат, линестренол и этинодиола ацетат), оказывают наряду с определенным андрогенным также и слабое эстрогенное действие. Последнее проявляется в эксперименте только после орального, но не парентерального, введения и связано, вероятно, с образованием определенных метаболитов в желудочно-кишечном тракте и печени. По-видимому, ароматизация норэтистерона до этинил-эстрадиола не играет при этом роли, так как этот эстроген образуется только в минимальных количествах (менее 0,1% дозы). Вероятно, при эстрогеннодействующем метаболите речь идет об этинодиоле (3 β -ОН-линестренол), который достаточно активно связывается с рецепторами эстрогенов. Очень небольшое андрогенное воздействие этой группы гестагенов объясняется, в первую очередь, норэтистероном и его метаболитом - 3 β -дигидронорэтистероном, который связывается с андрогенными рецепторами почти вдвое активнее, чем норэтистерон. Подобным же образом в группе естественных андрогенов 5 α -дигидротестостерон более активно связывается с андрогенными рецепторами и со стероидосвязывающим белком по сравнению с тестостероном, что и обуславливает его большую биологическую активность. Относящийся к этой группе соединений норэтинодрел только после преобразования в норэтистерон эффективно действует как гестаген: в отличие от других гестагенов норэтинодрелу не присущ антиэстрогенный эффект. Вероятно, это связано с усиленным эстрогенным действием его метаболита - 3-ОН-норэтинодрела, структурно приближающегося к эстрогенам (17) (рис. 11).

В последние годы появились сообщения о синтезе ряда новых прогестагенных стероидов, являющихся также производными 19-нортестостерона и по химической структуре близких к норгестрелу: норгестимат, гестоден, дезогестрел (4, 17). Новые дериваты нортестостерона в отличие от норэтистерона не оказывают эстрогенного действия, но обеспечивают значительно более сильный гестагенный и антиэстрогенный эффект, так что их можно применять в более низкой дозировке. Это объясняется заменой метиловой группы в положении C₁₃ на этиловую группу, в результате чего усиливается сродство как к прогестероновым, так и к андрогеновым рецепторам.

Норэтистерон был первым пероральным прогестагенным препаратом, который использовали с контрацептивными и лечебными целями. В настоящее время наиболее широко применяемым стероидом является левоноргестрел. Это 18-метилпроизводное нортестостерона намного активнее исходного препарата, что позволяет использовать его в малых дозах. Дезогестрел - еще один высокоактивный прогестаген, недавно введенный в практику. Характерным структурным компонентом этого соединения и всех других прогестагенов, образованных из нортестостерона, является этиниловая группа в позиции 17 β . Два активных гестагена левоноргестрел и дезогестрел имеют этиловую группу вместо метиловой, находящуюся у натуральных стероидов в 13 позиции стероидного скелета. Следовательно, эти два соединения могут быть получены только путем полного синтеза.

Как и все синтетические стероидные гормоны с 17 α -этиниловой группой, дериваты нортестостерона оказывают выраженное влияние на обменные процессы в печени. Некоторые из этих побочных влияний, например торможение печенью продукции стероидсвязывающих белков или на липидный обмен, можно рассматривать как проявление андрогенных эффектов. Однако указанные метаболические эффекты не всегда соответствуют специфическому андрогенному и гестагенному действиям. К числу заслуживающих особого внимания влияний дериватов нортестостерона на метаболизм печени относятся изменения липидного спектра, в частности повышение уровня липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина А, а также снижение уровня липопротеинов высокой плотности, которому приписывают определенный риск развития атеросклероза. Дериваты нортестостерона могут снижать толерантность к глюкозе, способствовать усилению секреции инсулина, а также иногда обуславливают повышение уровня артериального давления. При применении больших доз норэтистерона ацетата отмечается повышение концентрации ренина и активности его в сыворотке крови. Кроме того, при использовании высоких доз этого гестагена могут изменяться содержание трансаминаз и состав желчи. Все это позволяет считать необходимым использование в препаратах как можно более низких дозировок гестагенов норстероидного ряда.

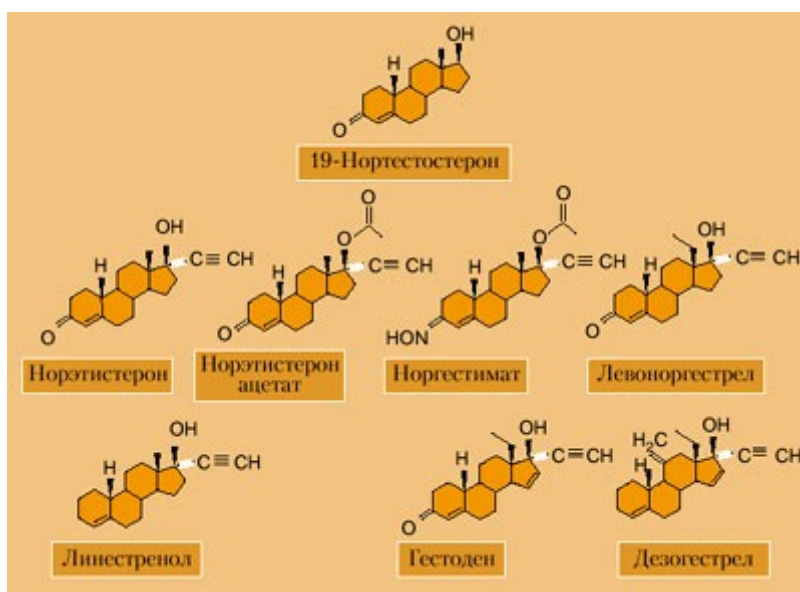


Рис. 11. Прогестагены, производные 19-нортестостерона (C₁₉-стероиды)

Анализ данных литературы свидетельствует о многообразном биологическом эффекте синтетических препаратов - производных норстероидного ряда. Активность их при пероральном применении в значительной мере определяется способностью к всасыванию в желудочно-кишечном тракте. Это обуславливает различие фармакодинамического эффекта в зависимости от режима применения препарата, что следует учитывать в клинической практике при выборе лекарственного средства и анализе достигаемого эффекта. Использование норстероидов для лечения некоторых доброкачественных гиперпластических процессов эндо- и миометрия основано на многообразии их биологического действия.

Метаболизм норстероидов

Норэтистерон (НЭТ)

При приеме внутрь НЭТ подвергается первичному метаболизму в печени и слизистой оболочке тонкого кишечника, который снижает его биоактивность до 50-77%. В период от 0,5 до 4 часов после приема максимальный уровень 2-5 нг/мл НЭТ в сыворотке наблюдается при дозе 0,5 мг, 5-10 нг/мл при дозе 1 мг и повышается до 30 нг/мл при дозе 3 мг. Приблизительные периоды полураспада (half-life) составляют 2,5 часа ($t_{1/2}$) и 8 часов ($t_{1/2}$). Самыми важными метаболитами являются несколько изомеров: 5-дигидро-НЭТ и тетра-НЭТ, которые выводятся в основном в виде глюкуронидов. Этиниловая группа остается неизменной у 90% метаболитов. Наличие прочной связи с молекулой этиниловой группы в позиции 17 препятствует действию ферментов, в результате чего НЭТ и его метаболиты подвергаются конъюгации в позиции 17-гидрокси-группы молекулы. НЭТ накапливается в разных органах-мишенях, и 22% дозы аккумулируется в жировой ткани.

Норэтистерон ацетат быстро подвергается гидролизу в желудочнокишечном тракте и печени после приема внутрь, благодаря чему фармакокинетические характеристики соответствуют наблюдаемым при использовании норэтистерона. После инъекции 200 мг норэтистерона энантата максимальная концентрация НЭТ 12 нг/мл достигается приблизительно через 5-12 дней. В дальнейшем уровень падает до 3 нг/мл через 4 недели и до 1 нг/мл через 8 недель. Эффект депонирования обусловлен замедленным высвобождением стероидов из первичного депо в месте инъекции.

Линестренол, этинодиол диацетат, норэтинодрел

Эти стероиды обладают незначительным сродством при связывании с прогестероновыми рецепторами и являются предшественниками норэтистерона. После приема внутрь они быстро конвертируются в активные стероидные гормоны в слизистой оболочке кишечника и в печени. Через 30 минут после поглощения этинодрел больше не определяется в сыворотке крови. Биодоступность и фармакокинетика НЭТ при лечении его предшественниками соответствует в основном таковой при применении НЭТ, за исключением более низких пиковых значений после применения этинодиола диацетата.

Норгестрел и левоноргестрел (ЛНГ)

Норгестрел является единственным прогестагеном полностью синтетического происхождения. Во время синтеза образуется dl-норгестрел, который состоит из равных количеств гормонально активного l-изомера (левоноргестрела) и гормонально неактивного d-изомера. При применении dl-норгестрела наблюдается стереоселективный метаболизм.

Левоноргестрел быстро всасывается при приеме внутрь и не подвергается первичному метаболизму в печени (биодоступность 100%) (16). Это означает,

что молекула левоноргестрела не претерпевает статистически достоверного изменения при прохождении в печени. Максимальная концентрация ЛНГ приблизительно 3 нг/мл наблюдается через 1-2 часа после применения 150 мкг ЛНГ. ЛНГ накапливается в жировой ткани, однако его липофильный эффект менее выражен, чем у НЭТ. Периоды полураспада (half-life) ЛНГ в сыворотке после достижения пикового уровня составляют 1 час ($t_{1/2\alpha}$) и 24 часа ($t_{1/2\beta}$). Самым важным этапом метаболизма являются редукция 4-3-окси группы и гидроксирование в позициях 2, 10 и 16, после чего происходит его конъюгация. Большинство метаболитов, циркулирующих в крови, являются сульфатами 3,5-тетрагидро-ЛНГ, в то время как экскреция осуществляется в основном в форме глюкуронидов. Некоторое количество исходного ЛНГ циркулирует также в виде 17-сульфата.

Хотя оба соединения (НЭТ и ЛНГ) структурно различаются между собой только одной метильной группой, очевидно, что левоноргестрел связывается с меньшим сродством, чем норэтиндрон с ПССГ. Объем распределения левоноргестрела в 3 раза выше, чем норэтиндрона. Однако клиренс левоноргестрела составляет 1/3 норэтиндрона (7), хотя период полужизни в 2 раза выше. Таким образом, биопольность левоноргестрела значительно сильнее по сравнению с норэтиндрон (норэтистероном). После введения норэтиндрона и левоноргестрела около 95% каждого связывается с половые гормоны - связывающим глобулином, при этом связывание левоноргестрела сильнее, чем норэтиндрона (47,5% к 35,5%) (8). Это означает, что уровень свободных фракций левоноргестрела в крови ниже, чем норэтистерона. Кроме того, левоноргестрел в отличие от норэтистерона имеет более высокое сродство к андрогенным и минералокортикоидным рецепторам. Все эти особенности следует принимать во внимание при назначении ЗГТ.

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования показали, что синтетические прогестагены имеют сложную структурную характеристику и обладают несколькими видами биологической активности, что связано в основном со способностью прогестагенов связываться с различными стероидными рецепторами (табл. 7, 8).

Таблица 7. Неспецифическое связывание прогестагенов со стероидными рецепторами

Прогестаген	Антиэстро-	Андроген-	Антиандроген-	Эстроген-
	генный	ный	ный	ный
17-ОН прогестагены				
Прогестерон	+	-	-	-
Медроксипрогестерон ацетат (МПА)	+	±	+	-
Ципротерон ацетат (СРА)	+	-	++	-
Дидрогестерон	+	-	±	-
19-норпрогестагены				

Норэтистерон (NET)	+	+	-	+
Левоноргестрел (LNG)	++	+	-	-
Цезогестрел (DG)	+	-	-	-
Гестоден (GD)	+	-	-	-

Таблица 8. Вероятная способность к связыванию (RBA) и % связывания различных прогестагенов и метаболитов с цитозольными рецепторами и связывающими белками плазмы

	ProgR RBA	AndrR RBA	EstrR RBA	GlucR RBA	minerR RBA	SHBG RBA	SHBG %	CBG RBA	CBG %	Albu- min, %
Prog	50	0	0	10	100	0	0	36	17	80
MPA	115	5	0	29	160	0	0	0	0	88
CMA	67	3	0		0					
CPA	90	6	0	6	8	0	0	0	0	93
NET	75	15	0	0	0	16	36	0	0	61
NETA	20	5	1	0	0					
LNG	150	45	0	1	70	50	48	0	0	50
GD	90	100	0	27	350	40	0	0	0	
DG	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

Пути введения

В клинической практике наиболее распространенным методом введения прогестагенов является пероральный. При парентеральном назначении используются различные способы введения. Системное действие достигается при внутримышечном, чрескожном (пластырь), подкожном (имплантант), внутриматочном введении спиралей, содержащих гестагены. Существенным различием при этом является то, что при парентеральном введении гормоны достигают органов-мишеней и терапевтического эффекта в меньших дозах, так как исключается первичный метаболизм в печени (табл. 9).

Таблица 9. Прогестагены, используемые для ЗГТ

Прогестагены	Суточные дозы	Путь введения
Прогестерон (микронизированный)	200-300 мг	орально, вагинально
Медروксипрогестерон ацетат	10 мг	орально
Дидрогестерон	10-20 мг	орально
Ципротерон ацетат	1 мг	орально
Норэтистерон ацетат	1 мг	орально
Левоноргестрел	0,25-0,15 мг	орально, внутриматочно

В идеале гормональная заместительная терапия (ЗГТ) должна оказывать тканеспецифическое действие, причем эстрогенный компонент устраняет приливы и предотвращает потерю костной ткани, в то время как прогестинный компонент защищает эндометрий. ЗГТ должна также оказывать положительные эффекты на сосудистую систему и влагалище, не вызывая неблагоприятных эффектов на метаболические пути, управляемые печенью, и не стимулируя пролиферативные процессы в эндометрии и ткани молочных желез. Эстрогенная заместительная терапия не может быть описана как тканеспецифическая, поскольку гормоны доставляются через систему кровообращения, стимулируя рецепторы во всех тканях, и поэтому эстрогены должны комбинироваться с прогестагенами во избежание неблагоприятных эффектов на молочные железы и эндометрий.

Рассматривая ЗГТ с этих позиций, следует особо остановиться на синтетическом стероиде тиболоне, структурная молекула которого аналогична норэтинодрелу.

Фармакология тиболона

Тиболон - (7 α ,17 α)-17-гидрокси-7-метил-19-норпрегн-5(10)-ен-20-ин-3-ОН представляет собой стероид со слабыми эстрогенными, прогестагенными и андрогенными свойствами, которые могут использоваться в качестве альтернативы обычной гормональной заместительной терапии у женщин в постменопаузе. Тиболон при приеме внутрь быстро метаболизируется в три активных метаболита: 3 β -ОН и 3 α -ОН метаболиты и Δ^4 - изомер, которые имеют различное сродство и силу связывания с рецепторами стероидов и различную биологическую активность (13) (рис. 12).

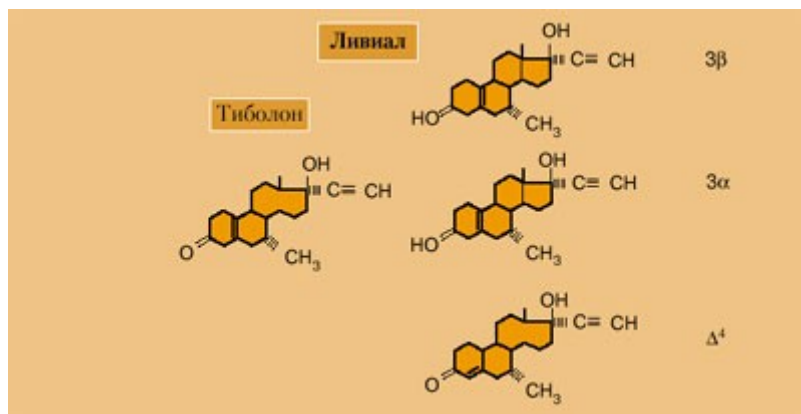


Рис. 12. Химическая структура тиболона и его метаболитов

При пероральном приеме уже через 30 минут тиболон обнаруживается в плазме крови, а максимальная его концентрация достигается через 1,5-4 часа.

Относительное сродство и сила связывания с рецепторами прогестерона (ПР), эстрогенов (ЭР) и андрогенов (АР) на линиях клеток MCF-7 тиболона и его метаболитов различны. Тиболон слабо связывается со всеми этими рецепторами: цитозольный ПР 1,1% (Org 2028 = 100%), цитозольный ЭР 0,5% (эстрадиол = 100%), цитозольный АР 2,4% (ДГТ= 100%).

Δ^4 -изомер тиболона связывается только с цитозольным прогестероном (10,4%) и андрогенными рецепторами (29,1%), а метаболиты 3 Δ -ОН и 3 Δ -ОН связываются только с эстрогенными рецепторами (2,5% и 1,9% соответственно). Аналогичные результаты были обнаружены, когда тиболон и его метаболиты использовались для индуцирования активности люциферазы в клетках яичников китайских хомячков, содержащих рецепторы прогестерона (ПР), эстрогена (ЭР) и андрогена (АР) (при ПР 4,6% относительно Org 2058, при ЭР 0,2% относительно эстрадиола и АР 5,6% относительно ДГТ). Проведена серия экспериментов для изучения влияния тиболона и его метаболитов на тканевую избирательность *In vitro* и на модели опухолей (*in vitro* и *in vivo*). *In vitro* было обнаружено, что Δ^4 -изомер связывается и активирует прогестероновые (8%) и андрогеновые (20,3%) рецепторы, тогда как метаболиты 3 Δ -ОН и 3 Δ -ОН связываются и активируют только эстрогеновые рецепторы (2,9% и 2,1% соответственно). Тиболон сам по себе проявляет только небольшой аффинитет и активность по отношению ко всем различным рецепторам. *In vivo* Δ^4 -изомер имеет более высокую эстрогенную активность, чем тиболон вследствие его превращения в эстрогенные метаболиты. Тканевая избирательность тиболона была обнаружена в кости, где эстрогенная активность восстанавливает костную массу и качество кости у крыс после овариэктомии, а отсутствие эстрогенной активности в матке предотвращает пролиферацию эндометрия. Тиболон не стимулирует клеточную пролиферацию в линиях опухолевых клеток и уменьшает опухолевую нагрузку при опухолях молочных желез, вызванных ДМБА, как на модели лечения, так и на модели профилактики. Было показано, что тиболон и каждый из трех метаболитов значительно уменьшают среднюю опухолевую нагрузку после 10 недель лечения. Эти результаты показывают, что метаболиты могут вносить свой вклад в окончательный эффект тиболона в экспериментах *in vivo* и что метаболизм играет ключевую роль в проблеме избирательных тканевых эффектов тиболона. Тканеспецифическое действие тиболона может быть обусловлено различиями метаболизма в разных тканях в комбинации с присутствием типов рецепторов и их плотностью (1, 3, 13). Например, тканеспецифический эффект тиболона в эндометрии обусловлен локальным метаболизмом тиболона (под влиянием 3 Δ -гидроксистероиддегидрогеназы/изомеразы) в Δ^4 -изомер, который, в свою очередь, обладает сродством к рецепторам прогестерона и андрогенов + прогестаген/андрогенной активностью в клетках эндометрия.

Внутриматочный путь введения гестагена

Внутриматочная система (ВМС), состоящая из маленького Т-образного полиэтиленового каркаса и цилиндрического контейнера, высвобождающего ежедневно 20 мкг левоноргестрела в течение 5 лет, - новый внутриматочный гормональный контрацептив. Наряду с другими факторами, контрацептивный эффект этой спирали обеспечивается локальным действием гормона - левоноргестрела в матке. При использовании данной спирали концентрация левоноргестрела в циркулирующей крови значительно ниже, чем при применении этого гормона в составе оральных контрацептивов или

имплантанта. В то же время концентрация левоноргестрела в матке в 1000 раз превышает этот показатель в периферической крови, поэтому системное действие гормона минимально. Хотя в большинстве случаев на фоне ВМС сохраняются овуляторные циклы, уровень предовуляторного эстрадиола и пик лютеинизирующего гормона в дни овуляции ниже, чем у фертильных женщин без нее.

В результате воздействия левоноргестрела на эндометрий наблюдаются изменения менструального цикла. В первые 3-6 месяцев часто появляются нерегулярные менструальные кровотечения и скудные кровяные выделения. В последующие месяцы на фоне этой ВМС количество дней и интенсивность кровотечения в менструальные дни уменьшаются, а менструации становятся менее болезненными.

Приблизительно у 20% женщин при использовании ВМС, содержащей левоноргестрел, наступает аменорея, что связано с местным эффектом на эндометрий, тогда как менструальные циклы у таких женщин обычно остаются овуляторными в течение всего периода использования ВМС.

Механизм действия прогестинов в эндометрии в конечном счете зависит от относительного сродства (аффинность) и способности к связыванию различных прогестагенов (свободных) с прогестероновыми рецепторами в цитозоле клеток, а также способностью связываться с ПССГ в плазме крови. Оказывается, что в культуре ткани сродство к прогестероновым рецепторам в два раза выше у левоноргестрела, чем у норэтистерона, и значительно выше, чем у прогестерона и его дериватов. Если принять тропность промегестона к рецепторам прогестерона за 100%, то аналогичный показатель для левоноргестрела равен 150%, а норэтистерона - 75% (14). Морфологическая картина эндометрия на фоне ВМС, содержащей левоноргестрел, характеризуется атрофией железистого эпителия и децидуальной реакцией стромы. Изменения в строме сходны с картиной, происходящей в эндометрии накануне менструации или в ранние сроки беременности. Прогестаген вызывает истончение стенки и сужение просвета артериол с микротромбозом в капиллярах. Отличительной особенностью децидуальной оболочки при наличии ВМС от таковой при беременности является лишь атрофия железистого компонента эндометрия. Наблюдаемая под воздействием левоноргестрел-содержащей ВМС децидуальная реакция в эндометрии отличается также от атрофического эндометрия женщин в постменопаузе.

Все вышеперечисленное расширяет показания для применения ВМС, выделяющей прогестаген, не только в качестве внутриматочного средства контрацепции, но и с целью лечения дисфункциональных маточных кровотечений у женщин в перименопаузе, а также альтернативного пути введения гестагена на фоне монотерапии эстрогенами при климактерических расстройствах.

Заключение

Для коррекции и профилактики развивающихся у женщин в климактерии ранних проявлений и поздних обменных нарушений патогенетически обоснованной является заместительная гормональная терапия.

Использование ЗГТ с учетом возраста, фазы климактерия, соматического, гинекологического анамнеза и статуса снижает частоту возникновения инфаркта миокарда на 35-50%, переломов шейки бедра на 50-60% при длительном применении, а также улучшает трофику урогенитального тракта, когнитивные способности и качество жизни женщин.

В настоящее время разработаны основные положения об использовании заместительной гормональной терапии:

1. Использование натуральных эстрогенов и их аналогов;
2. Минимально-оптимальные дозы гормонов, соответствующие уровню пременопаузального возраста;
3. Женщинам, подвергшимся гистерэктомии, может быть назначена монотерапия эстрогенами;
4. Сочетание эстрогенов с прогестагенами при сохраненной матке.

Современный уровень знаний позволяет использовать дифференцированный подход при использовании препаратов, предназначенных для ЗГТ.

При выборе эстрогенного компонента следует учитывать различия между эстрогенами, полученными из растений и конъюгированными эквин-эстрогенами, дозовыми режимами при разных путях введения и особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, что является необходимым для достижения лечебного эффекта.

Индивидуальный подход к лечению означает подбор наиболее подходящего прогестина в каждом конкретном случае, так как кроме общего действия, свойственного всем прогестинам, различные прогестины могут оказывать специфическое, свойственное только им действие. Например, они могут оказывать андрогенный, антиандрогенный, эстрогенный, антиэстрогенный и пр. эффекты, которые необходимо учитывать при лечении и использовать с учетом индивидуальных особенностей пациенток.

Для женщин в перименопаузе с интактной маткой назначается препарат, включающий эстрогенный и прогестагенный компоненты в циклическом режиме, в связи с необходимостью одновременного лечения климактерического синдрома и обеспечения медикаментозно индуцированной отслойки эндометрия для профилактики гиперпластических процессов в эндометрии.

В постменопаузе следует пересмотреть тактику на непрерывный комбинированный режим ЗГТ.

Женщинам с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболическим синдромом предпочтительнее препараты, в состав которых

входят прогестагены -производные прогестерона. Для профилактики пролиферативных процессов в гормонозависимых органах -мишенях и профилактики остеопороза более эффективны средства, имеющие в своем составе прогестагены норстероидного ряда. При превалировании сексуальных нарушений препаратами выбора являются андрогенсодержащие средства. Терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе проводится препаратами эстриола.

При индивидуальном подборе лечения все вышеуказанное определяет взвешенную тактику, где ведущее значение приобретает тщательное клиническое исследование. Лечащий врач должен иметь достаточно информации об опыте клинического применения различных вариантов ЗГТ, но при этом данные клинического обследования, желание пациентки и ее собственная оценка клинических данных должны всегда оставаться решающими в выборе или изменении соответствующего лечения.

Литература

1. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized // Maturitas. - 1995. - Vol. 22 (Suppl.) - S.1-5.
2. Fanchin R., De Ziegler D., Bergeron C. et al. Transvaginal administration of Progesterone. - Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 90. - N3. - P.396-401.
3. Frazer D. Effects of norethisterone and norgestrel on the estrogenprimed endometrium // Int Proc. - 1989. - Vol 1. - N1. - P.160.

4. Goebelsmann U. Pharmacokinetics of contraceptive steroids. Contraceptive steroids, Pharmacology and Safety // New York, Plenum Press. - 1986. - P.67-106.
5. Hammond G.L. et al. Distribution and percentages of non-protein bound contraceptive steroids in human serum // J. Steroid Biochem. - 1982. - N17. - P.375 -380.
6. Kaufman J.M. Pharmacokinetics of oestrogens and hormone replacement therapy. // Eur Menopause J. - 1997. - Vol. 4. - P.14-22.
7. Kloosterboer H.J. Тиболон и его метаболиты: фармакология, тканевая специфичность и эффекты на экспериментальных моделях опухолей. J. Gynec. Endocrinol. - 1997. - Vol. 11. - Suppl. I. - P.63-68.
8. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens // Maturitas. - 1990. - Vol. 12. - P.171-197.
9. Stumpf P.G. Pharmacokinetics of oestrogen // J. Obst. and Gynecol. - 1990. - Vol. 75. - P.9-14.
10. Neumann F. The antiandrogen cyproterone acetate: discovery, chemistry, basic pharmacology, clinical use and tool in basic research // Exp. Clin. Endocrinol. - 1994. - Vol. 102. - P.1-32.
11. Гестагены в акушерско-гинекологической практике. Корхов В. В., Тапильская Н. И. 2005 г. Издательство: Специальная литература.
12. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практ. руководство для врачей / Под ред. Акад. РАМН, проф. Аймазяна Э. К. 2006 г. Издательство: МЕДпресс-информ.