

Рахматуллаева М.М.,
Жураев Н.Б.,
Хамдамов И.Б.

**ПРОГЕСТАГЕНЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ
ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ**
Бухарский государственный медицинский институт

В настоящее время наиболее эффективным методом предупреждения нежелательной беременности является гормональная контрацепция, основанная на использовании синтетических аналогов женских половых гормонов. Применение гормональной контрацепции реализует возможность регуляции генеративной функции путем сознательного планирования беременности, является мерой профилактики многих гинекологических заболеваний и психологических травм, что оказывает положительное влияние на уровень физического, психического здоровья и социальную адаптацию женщины [4, 6, 12]. Сегодня гормональная контрацепция перешла далеко за рамки своего изначального предназначения. Высказывается мнение, что гормональная контрацепция способна изменить не только структуру гинекологической патологии, но и исход заболеваний. Около 150 млн. женщин всего мира используют гормональную контрацепцию, из них препараты, содержащие только прогестагены – всего лишь 20 млн. [6].

В настоящее время дозы эстрогенного компонента в контрацептивах снижены в 3-5, а гестагенного в 5-20 раз по сравнению с монофазными контрацептивами первого поколения. Благодаря снижению дозы эстрогенного компонента значительно изменилось неблагоприятное действие комбинированных оральных контрацептивов на сердечно-сосудистую систему, гемостаз и липидный спектр крови. Кроме того, достижения в области изучения вопросов взаимодействия половых стероидов с рецепторами тканей женского организма послужили предпосылкой к созданию ряда гормональных контрацептивов, которые являются основой патогенетической терапии большинства дисгормональных заболеваний.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) состоят из эстрогенного и прогестагенного компонентов. Синтетические соединения, обладающие сходным с прогестероном действием, были названы прогестагенами (синонимы: гестагены, прогестины). Гестагены, входящие в состав современных гормональных контрацептивов, могут быть производными прогестерона или норгестостерона.

Производные прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат и др.) при приеме внутрь инактивируются в желудочно-кишечном тракте. Поэтому они используются, в основном, для инъекционной контрацепции.

Производные 19-норгестостерона используются в клинической практике наиболее часто. Они подразделяются на 2 группы: прогестагены норэтистероновой группы и норгестреловой группы.

К прогестагенам норэтистероновой группы относятся норэтистерон, норэтинодрел, этинодиола диацетат, линестренол. Все они в организме метаболизируются до норэтистерона и становятся биологически активными, как только норэтистерон связывается с рецепторами прогестерона. Обмен веществ в печени уменьшает их биологическую активность на 40%, поэтому для получения контрацептивного эффекта необходимы высокие дозы. К прогестагенам норгестреловой группы относятся левоноргестрел и его производные – дезогестрел, норгестимат, гестоден. Левоноргестрел (ЛНГ) является самым активным 19-норстероидом, обладает сильным антиэстрогенным и антигонадотропным эффектами и слабыми андрогенными свойствами. ЛНГ имеет более длительный период полураспада, так как на него не влияет обмен веществ в печени (нет эффекта первичного прохождения) и ввиду наиболее прочного и избирательного связывания с рецепторами прогестерона проявляет 100% биологическую активность [6].

Необходимо подчеркнуть, что суммарный биологический эффект прогестагенов складывается из их гестагенного действия и дополнительных возможных эффектов – эстрогенного, андрогенного, антиандрогенного, антиэстрогенного и др. (см. таблицу). Производные прогестерона обладают гестагенным действием и, как правило, не оказывают ни значимого эстрогенного, ни андрогенного влияния на организм. Производные 19-норгестостерона обладают суммарным биологическим действием, которое складывается в зависимости от их вида из гестагенного, эстрогенного и андрогенного эффектов.

Гестагенный эффект 19-норстероидов в органах-мишенях зависит от степени их сродства с прогестероновыми и андрогенными рецепторами. Наибольшим сродством к рецепторам про-

Таблица. Спектр гормональных эффектов прогестагенов
(Donald P. McDonnell, 2000; Oettel M., Schillinger E., 1999; Yen S.S.C. et al., 1999)

Прогестаген	Гормональный эффект									
	про- гестеро- новый	анти- глюко- кор- тико- идный	анти- эстрог- енный	эстро- генный	андро- генный	анти- андрог- енный	Глю- кокор- тико- идный	Анти- минер- ало- корти- коидн- ый	вири- лизаци- я	фемини- зация
Прогестерон	+	+	+	-		±	+	+		-
Дидрогестерон	+	-	+	-	-	±	-	±	-	-
Производные 19-нортестостерона										
Норэтистерон	+	+	+	+	+		-	-	+	-
Линестренол	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-
Норэтинодрел	+	+	+	+	+	-	-	-	+	?
Левоноргестрел	+	+	+	-	+	-	-	-	+	
Норгестимат	+	+	+		+	-	-	-	+	-
3-кето-дезогестрел	+	+	+		+	-	?		+	-
Гестоден	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-
Диеногест	+	+				+	-	-		+
Производные гидроксипрогестерона										
Медрогестон	+	+	+			±	-	-	-	+
Хлормадион ацетат	+	+	+		-	+	+			+
Ципротерон ацетат	+	+	+		-	+	+	-		+
Мегестрол ацетат	+	+	+		-	+	+	-		+
Медроксипрогестерон ацетат	+	+	+	-	+	-	+		+	+
Производные спиронолактона										
Дроспиренон	+	+	+	-	-	+	-	+		+

гестерона обладают гестоден и дезогестрел. Кроме того, у активного метаболита дезогестрела (3-кетодезогестрела) более низкое сродство к рецепторам андрогенов, что обеспечивает его выраженную селективность, т.е. выборочность взаимодействия с прогестероновыми рецепторами [6]. Следует отметить, что в настоящее время дифференцированные подходы к применению прогестагенов определяются:

- взаимодействием со специфическими прогестероновыми рецепторами – PRA, PRB;
- взаимосвязью с неспецифическими рецепторами андрогенов, эстрогенов, кортизола, альдостерона;
- влиянием на ферменты, участвующие в метаболизме стероидов – сульфатаза, 3 β -гидростероид дегидрогеназа, 17 β -гидростероид дегидрогеназа, 5 α -редуктаза, ароматаза, каталаза, сульфотрансфераза.

Доказано, что PRB действует как активатор транскрипции гена, кодирующего прогестероновый ответ, а PRA – как ингибитор всех стероидных гормонов и минералокортикоидов, т.е. стимуляция PRB обеспечивает прогестероновое воздействие, а взаимодействие с PRA приводит к антиэстрогенному, антиминералокортикоидному и антипрогестероновому эффекту [10]. Таким образом, способность прогестагенов оказывать стимулирующее воздействие на те или иные рецепторы требует индивидуального подхода к выбору препарата в каждом конкретном случае, особенно у женщин с экстрагенитальной патологией и высоким онкориском.

Антиэстрогенное влияние прогестагенов на эндометрий обусловлено подавлением синтеза эстрогеновых рецепторов, увеличением концентрации 17 β -гидростероид дегидрогеназы, превращающий эстрадиол в менее активный эстрон. По данным E. Suvanto-Luukkonen и соавт. (1995), прогестагены вызывают увеличение протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста, низкий уровень которого ассоциирован с риском рака эндометрия, и инактивирует инсулиноподобный фактор роста, относящийся к медиаторам пролиферативного и митотического действия эстрогенов на эндометрий. Установлено, что фармакологические свойства

прогестагенов, направленные на подавление митотической активности эндометрия, обеспечиваются за счет:

- стромальной супрессии эндометрия;
- снижения активности эстрогенных рецепторов на ядерной мембране;
- увеличения продукции эстрадиол-конвертирующих энзимов, учитывая максимальную биологическую активность эстрадиола;
- угнетения инкорпорации тимидина клетками эндо- и миометрия и снижения их чувствительности к эстрогенам;
- угнетения матричных металлопротеиназ – ферментов, обеспечивающих процессы ремоделирования в тканях с физиологическим отторжением, например, в эндометрии, что особенно важно для предупреждения гетеротопической имплантации эндометрия в комплексе профилактики и лечения эндометриоза [10].

По мнению ряда авторов диеногест, применяющийся в дозе 2 мг/сут, является высокоэффективным при минимальной, легкой, умеренной стадии внутреннего и наружного эндометриоза, хорошо переносится и дает менее выраженные побочные эффекты по сравнению со всеми другими гестагенами, что расширяет возможность его применения [2]. При сравнительном исследовании эффективности диеногеста и агонистов ГнРГ – леупролеина и трипторелина выявлена высокая клиническую эффективность диеногеста в дозе 1 мг/сут, сопоставимую с таковой при лечении агонистами ГнРГ, при этом преимуществами явились отсутствие «постменопаузальных» расстройств, симптомов гиперандрогении (себореи, гирсутизма, изменения тембра голоса), гематологических сдвигов, влияния на минеральную плотность костей, что позволяет считать, что диеногест является новой терапевтической альтернативой агонистов ГнРГ при легкой стадии эндометриоза и после хирургического лечения [2].

Известно, что длительный прием КОК снижает риск развития миомы матки. При наличии у женщины миомы матки оральные контрацептивы способны стабилизировать размеры миоматозных узлов. По данным А.Л. Тихомирова (2002), стабилизирующий эффект оральных контрацептивов распространяется на миоматозные узлы размерами до 2 см в диаметре, назначение КОК при больших размерах узлов дает неоднозначный эффект – в ряде случаев размер узла стабилизируется, а в других – наблюдается рост миомы. Судя по всему, это связано с тем, что в небольших миоматозных узлах еще не сформированы до конца автономные механизмы поддержания роста (локальная продукция эстрогенов из андрогенов и образование соединительной ткани), в связи с чем рост такого узла управляем экзогенным воздействием гестагена КОК, более «слабого» по сравнению с другими препаратами, используемыми при медикаментозном лечении миомы матки (агонисты ГнРГ, мифепристон и др.) [11].

Предыдущие представления об антагонистическом взаимоотношении эстрогенов и прогестерона были ошибочны. Эти два гормона в большей степени находятся в состоянии синергизма, т.е. дополняют эффекты друг друга. Было даже показано, что прогестерон является более сильным индуктором роста миомы матки. Как известно, во второй фазе овуляторного менструального цикла под воздействием прогестерона, вырабатываемого желтым телом, происходит процесс гиперплазии и гипертрофии миометрия. Регулярное воздействие на ткань миометрия сильного митогена в виде прогестерона является, с одной стороны, важным звеном в процессе формирования зачатка роста миоматозного узла, с другой стороны, важным компонентом дальнейшего роста миомы, в особенности на ее начальных этапах (т.е. до формирования «автономных механизмов») [7, 11]. Во время приема КОК происходит подавление овуляторной функции яичников, в частности, выключается механизм образования желтого тела, которое является единственной железой, способной секретировать в большом количестве прогестерон. Вид и количество гестагенного компонента КОК также имеет значение в комплексном влиянии контрацептива на риск развития миомы матки. Прогестаген третьего поколения дезогестрел имеет выраженное сродство (способность связываться с рецепторами) к рецепторам прогестерона и способен конкурентно ингибировать рецепторы прогестерона в матке, т.е., связываясь с рецепторами прогестерона, он не дает эндогенному прогестерону реализовать свои эффекты на ткань. Сам же дезогестрел, связавшись с рецептором, не вызывает в полной мере весь спектр эффектов прогестерона. Таким образом, единственным средством, способным в настоящий момент обеспечить профилактику развития миомы матки, являются комбинированные оральные контрацептивы. В случае же образования миоматозных узлов размерами до 2 см в диаметре, стабилизировать их рост возможно, используя как КОК, так и другие

виды гормональной контрацепции.

До некоторых времен оставался дискуссионным вопрос о влиянии гормональных контрацептивов на возникновение и развитие предраковых заболеваний шейки матки. В настоящее время ключевой концепцией этиопатогенеза рака шейки матки признана вирусная теория, центральное место в которой занимает вирус папилломы человека (ВПЧ), обладающий высоким онкогенным потенциалом и являющийся основным экзогенным фактором цервикального канцерогенеза. В активизации папилломавирусной инфекции важную роль играет гормональный дисбаланс. Имеются данные о прогрессировании неоплазии шейки матки на фоне гиперэстрогении. Репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита эстрадиола в инфицированных клетках, который обладает самостоятельной канцерогенной активностью, что создает дополнительные условия для злокачественного перерождения клеток, содержащих вирус. Под воздействием ВПЧ образуются «активные метаболиты» эстрадиола, которые принимают участие в синтезе «онкобелков», контролирующих механизмы патологической пролиферации и блокирующих механизмы иммунологической защиты, при этом следует иметь в виду, что изменения слизистой оболочки цервикального канала, вызванные ВПЧ, локализуются, главным образом, в эстроген-чувствительных зонах.

Гиперэстрогения приводит к усилению клеточного деления и совместному генотоксическому действию эстрогенов и ВПЧ. Все эти процессы происходят задолго (3-5 лет и больше) до первых клинических проявлений патологического процесса. Гиперэстрогения может служить пусковым механизмом для манифестации латентной формы ВПЧ-инфекции.

Если учитывать основные звенья патогенеза прогрессирования ВПЧ инфекции, можно предположить, что использование КОК при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки должно блокировать основные звенья вирусного и гормонального канцерогенеза путем нормализации стероидного баланса (снижается образование агрессивного метаболита эстрадиола, который инициирует пролиферацию инфицированных эпителиальных клеток). Нормальный уровень эстрогенов обеспечивает конверсию эстрадиола в 2-гидроксистерон, который обладает умеренной функциональной активностью, и тем самым нормализует клеточный рост.

Исходя из всего вышеизложенного, применение КОК в сочетании с противовирусной терапией может быть перспективным направлением тактики и стратегии лечения заболеваний шейки матки.

Известно, что в женском организме отдельные фракции андрогенов образуются на промежуточных этапах синтеза женских половых стероидов – эстрогенов и прогестерона. Основными источниками продукции андрогенов являются яичники и надпочечники, в синтезе андрогенов принимают участие также печень, кожа, мышечная и жировая ткань. При отсутствии генетически детерминированных ферментопатий уровень андрогенов в крови женщины не повышен, а внешние проявления вирилизации носят расовый или конституциональный характер. Тем не менее, внешние проявления андрогензависимых изменений кожи у молодых женщин являются серьезным косметическим дефектом и могут приводить к эмоциональным и психологическим проблемам [12].

Гормональные контрацептивы, содержащие прогестагены с антиандрогенным эффектом (ципротерон ацетат, хлормадион ацетат, диеногест) не только подавляют эндогенную продукцию андрогенов, но и обладают выраженным локальным антиандрогенным эффектом. Антиандрогенные свойства прогестагенов реализуются путем конкурирования с андрогенами за связывание с рецепторами в клетках-мишенях, в том числе, в тканях волосяных фолликулов и сальных желез кожи, что приводит к снижению выраженности себореи, акне, алопеции, гирсутизма и других проявлений вирилизации. Кроме этого, прогестагены с антиандрогенным эффектом снижают синтез андростендиона и дигидроэпиандростерон сульфата в яичниках и надпочечниках, снижая тем самым уровень циркуляции в крови этих наиболее активных фракций андрогенов, оказывают блокирующий эффект на активность фермента 5 α -редуктазы I типа, контролирующего чувствительность клеток тканей волосяных фолликулов и сальных желез кожи к влиянию эндогенных фракций андрогенов [3, 5, 10]. КОК, содержащие прогестагены с антиандрогенным эффектом приводят к активации продукции печенью белков – ГСПС и повышению их уровня в плазме крови, что приводит к снижению абсолютного содержания циркулирующего свободного биологически активного тестостерона крови в 2-3 раза [8].

Доказан протективный эффект гормональной контрацепции в отношении развития фиброз-

но-кистозной мастопатии. Установлено, что низкодозированные гормональные контрацептивы, снижая частоту доброкачественных заболеваний молочных желез, уменьшают риск развития рака молочной железы в 2 раза [3]. По данным А. Gompel и соавт. (2000), в США, применение гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию по поводу мастопатии 20 тыс. женщин.

Относительно воздействия на молочную железу, особый интерес представляет диеногест, отличающийся от других 19-норстероидов высокой избирательностью взаимодействия с прогестероновыми рецепторами и оказывающий селективное гестагенное действие без других дополнительных побочных эффектов. Исследования М. Oettell (2002), показали выраженные антипролиферативные свойства диеногеста, выявленные на этапе преклинических исследований в ходе воздействия низких доз его на клетки рака молочной железы.

Выбор препарата в зависимости от прогестагенного компонента является чрезвычайно важным при заболеваниях, характеризующихся иммунологическими нарушениями (ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, инсулинозависимый сахарный диабет и др.), поскольку кроме антигенной стимуляции, факторами, приводящими к активации иммунной системы, являются и изменения гормонального гомеостаза. При этом следует учитывать способность прогестагена связываться не только с прогестероновыми рецепторами, но и потенциально взаимодействовать с другими андрогенными, глюкокортикоидными и эстрогенными рецепторами в связи с неоднозначным и разносторонним влиянием эстрогенов, гестагенов, андрогенов и глюкокортикоидов на иммунную систему. Прогестерон и ацетилированные прогестагены прегнанового типа активизируют глюкокортикоидные рецепторы и оказывают глюкокортикоидоподобное иммуносупрессивное действие, включая ингибирование Т-клеточной активности, повышение опухолевой индукции и развитие лимфоцитопении. Что касается гуморального звена иммунного ответа, то прогестерон через активацию Т-хелперов второго типа и секрецию ими интерлейкина-4 и интерлейкина-5 способствует дифференциации В-клеток и синтезу ими антител, влияет на воспалительную реакцию путем активации продукции интерлейкина -1 и фактора некроза опухоли- α моноцитами [10].

На сегодняшний день имеется некоторый положительный опыт применения КОК у женщин с ревматоидным артритом, аутоиммунным тиреоидитом и другими Т-клеточноопосредованными аутоиммунными заболеваниями. В исследованиях А.Н. Акопян установлен благоприятный непротивопоказательный эффект комбинированных оральных и чисто прогестинных контрацептивов (содержащие прогестаген – дезогестрел) у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. В результате оценки динамики лабораторных показателей выявлено, что гормональные контрацептивы не оказывают негативного влияния на содержание в сыворотке крови тиреотропного гормона и тироксина, на лимфоцитарное звено иммунной системы и антитела к фосфолипидам, при этом оказывают иммуносупрессивное действие на уровни антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину, что может являться благоприятным фактором для течения аутоиммунного тиреоидита [1].

Во многих зарубежных и отечественных исследованиях показано, что использование современных низкодозированных КОК и гормонсодержащей ВМС у женщин с сахарным диабетом не оказывает клинически значимого отрицательного влияния на углеводный обмен. Применение оральных контрацептивов, содержащих дезогестрел и гестоден, в непрерывном ритме у женщин с сахарным диабетом 1-го типа, со стойкой компенсацией углеводного обмена, способствовало восстановлению репродуктивной функции и улучшению качества жизни женщин в периоде прегравидарной подготовки [9].

Как известно, наиболее частыми побочными эффектами применения КОК являются увеличение массы тела в результате задержки жидкости в организме и отеки, нагрубание молочных желез и масталгия. Подобные явления связаны с тем, что этинилэстрадиол увеличивает продукцию ангиотензиногена в печени. Ангиотензиноген под воздействием ренина, синтезирующегося в почках, превращается в ангиотензин I. Ангиотензин I в последующем превращается в ангиотензин II, который приводит к вазоконстрикции, повышению артериального давления, увеличению секреции альдостерона, что способствует дополнительной задержке солей и воды в организме.

Эндогенный прогестерон действуя как антагонист рецепторов альдостерона, нейтрализует минералокортикоидный эффект эндогенных эстрогенов. Дроспиренон является первым синтетическим гестагеном, который подобно естественному прогестерону нейтрализует эффекты

альдостерона и может предотвратить неприятные симптомы, являющиеся следствием задержки натрия и воды. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью за счет торможения продукции тестостерона на этапе 17-гидроксилирования, препятствует связыванию дигидротестостерона с периферическими рецепторами и усиливает конверсию тестостерона в эстрогены [3].

Проведены многочисленные исследования по изучению влияния КОК на липидный обмен. Изменения показателей липидного спектра крови у женщин, принимающих КОК, определяются типом и дозой половых стероидов, входящих в их состав. Возникающий дисбаланс липопротеидов высокой и низкой плотности характеризуется так называемым «коэффициентом атерогенности», величина которого коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и системного атеросклероза. При этом установлено, что этинилэстрадиол снижает коэффициент атерогенности, но увеличивает уровень триглицеридов, причем этот эффект дозозависим. Прогестагены с остаточной андрогенной активностью могут неблагоприятно влиять на липидный спектр крови. Полагается, что половые стероиды действуют на катаболизм холестерина липопротеидов высокой плотности посредством изменения активности печеночной липопротеинлипазы, а метаболические эффекты того или иного гормонального средства зависят от его состава и пути введения. Прогестагены последнего поколения не приводят к ухудшению показателей липидного спектра крови [9].

Таким образом, учитывая биологические эффекты прогестагенного компонента современных КОК, можно подобрать оптимальный препарат для каждой женщины, что является залогом длительного, безопасного и эффективного приема контрацептивов, правильного планирования семьи и реализации ее репродуктивной функции. Дифференцированный подход к назначению гормональных контрацептивов на основе дополнительных эффектов прогестагенного компонента дает возможность полноценно реализовать их лечебные и протективные эффекты.

Использованная литература:

1. Акопян А.Н. (Мгерян А.Н.), Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Менжинская И.В., Сухих Г.Т., Межевитинова Е.А. Контрацепция у женщин с аутоиммунной патологией // Акушерство и гинекология. – 2009. – №5. – С.48-51.
2. Баскаков В.П. и др. Эндометриозная болезнь. С-Пб: Научная литература, 2002. – С.67-96.
3. Гинекология от пубертата до постменопаузы // Практическое руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Айламазяна Э.К. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С.323-350.
4. Курбанов Д.Д., Садыкова М.Ш., Алиева Д.А. Репродуктивное здоровье в регионе высокой рождаемости. Оптимизация методов контрацепции. – Т., 2003. – 97 с.
5. Линева О.И., Глухова М.В. Влияние внутриматочной левоноргестрелсодержащей релизинг-системы Мирена на метаболические параметры у женщин с гормонозависимой патологией матки и повышенной массой тела // Гинекология. – 2009. – Т.9, №5. – С.21-22.
6. Руководство по контрацепции. Под ред. Прилепской В.Н. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 400 с.
7. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. С-Пб, 2000. – 235 с.
8. Серов В.Н., Никитин С.В. Новые возможности лечебного действия комбинированных оральных контрацептивов // Гинекология. – 2000. – №6. – С.180-183.
9. Султанов С.Н., Садыкова М.Ш., Нишанова Ф.П., Хайдарова Р.Т., Яркулова М.У., Шерматова С.Э. Оптимизация методов гормональной контрацепции у пациенток с сахарным диабетом I типа в регионе хронического йододефицита // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2011. – №1. – С.99-101.
10. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. – К., 2003. – 300 с.
11. Тихомиров А.Л., Залеева Л.В. Левоноргестрел-релизинг-система в комплексном консервативном лечении миомы матки // Гинекология. – 2002. – №4. – С.171-172.
12. Тихомиров А.Л. Оральные контрацептивы в сохранении и восстановлении репродуктивного здоровья // Гинекология. – 2004. – Т.6, №5. – С.249-251.