

В. В. Корхов, Н. И. Тапильская

**ГЕСТАГЕНЫ
в акушерско-
гинекологической
практике**

Руководство для врачей

**Санкт-Петербург
СпецЛит
2005**

Авторы:

Всеволод Всеволодович Корхов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом фармакологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, автор более 300 работ, 12 книг

Наталья Игоревна Тапильская — доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии СПбГПМА, автор более 50 работ, 2 книг.

Рецензенты:

Заводская И. С. — член-корр. РАМН, докт. мед. наук, профессор

Савицкий Г. А. — доктор мед. наук, профессор

Корхов В. В., Тапильская Н. И.

К Гестагены в акушерско-гинекологической практике : Руководство для врачей / В. В. Корхов, Н. И. Тапильская. — СПб.: СпецЛит, 2005. — 000с. : ил.:

ISBN

В руководстве изложены общие представления о гестагенах, дана классификация гестагенных соединений и их свойств, рассмотрены особенности фармакокинетики, фармакодинамики, механизмы плацентарного транспорта, метаболизма гестагенных соединений при беременности, а также вопросы этиологии, патогенеза, принципы терапии невынашивания беременности. При этом особое внимание уделено обоснованию патогенетической терапии новыми гестагенами прегнанового ряда. На большом клиническом материале прослежены исходы беременности, течение родов, а также состояние новорожденных и развитие детей первого года жизни, матери которых получали сохраняющую терапию гестагенами. Представлены исследования, подтверждающие целесообразность использования гестагенов с целью прегравидарной подготовки в программах вспомогательных репродуктивных технологий, обсуждаются вопросы использования гестагенов в лечении ряда гинекологических заболеваний.

Издание предназначено для врачей, акушеров гинекологов, клинических ординаторов, а также студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК

Оглавление

Условные сокращения

ВВЕДЕНИЕ

Глава 1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕСТАГЕНАХ

Гестагены: общая характеристика; рецепция

Классификация синтетических гестагенов и их свойства; фармакокинетика, фармакодинамика

Метаболизм лекарственных препаратов в организме беременной женщины
Влияние гормонов на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты

Морфологическое строение плаценты, его значение для фармакокинетики и фармакодинамики

Плацентарная мембрана

Механизм плацентарного транспорта

Метаболизм лекарственных препаратов при их переносе через плаценту

Перенос через ворсинки стромы плаценты

Стероидные гормоны и их функциональная роль при беременности

Глава 2. ПРИМЕНЕНИЕ ГЕСТАГЕНОВ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Современное представление о патогенезе невынашивания беременности

Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности

Фармакологическая коррекция невынашивания беременности синтетическими гестагенами

Глава 3. ПРИМЕНЕНИЕ ГЕСТАГЕНОВ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Гестагены и их влияние на апоптоз

Применение гестагенов для медикаментозной коррекции нарушений менструальной функции

Гиперплазия эндометрия

Гиперплазия эндометрия в репродуктивном периоде

Атипичическая гиперплазия эндометрия

Гиперплазия эндометрия в перименопаузальном периоде

Гиперплазия эндометрия, связанная с инсулинорезистентностью

Контрацептивные свойства гестагенов

Комбинированные оральные контрацептивы

Моногормональные гестагенные оральные контрацептивы

Инъекционные гормональные препараты

Комбинированные эстроген-гестагенные инъекционные контрацептивы

Возрастные аспекты применения гормональных контрацептивов

Гестагены в лечении миомы матки

Эндометриоз

Литература

Условные сокращения

АГЭ	— атипическая гиперплазия эндометрия
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АФС	— антифосфолипидный синдром
АФА	— антифосфолипидные антитела
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
АТ	— антитела
А-ГнРГ	— агонист гонадотропин-рилизинг гормона
БВ	— бактериальный вагиноз
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВМС	— внутриматочная спираль
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГКГС	— главный комплекс гистосовместимости
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон
ГЭ	— гиперплазия эндометрия
15-ГПГД	— 15-гидроксипростагландиндегидрогеназа
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГЭА	— дегидроэпинандростерон
ДГЭАС	— дегидроэпинандростерон сульфат
ДМПА	— депо-медроксипрогестерона ацетат
ДПА	— дегидропрегненалона ацетат
Ед50	— эффективная доза, при которой частота учитываемого фармакологического эффекта составляет 50%
ИЛ	— интерлейкины
ИФ	— интерферон
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФР-1,2	— инсулиноподобный фактор роста
ИОСМ	— искусственное осеменение спермой мужа
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
КСФ	— колониестимулирующий фактор
КРГ	— кортикотропин-рилизинг гормон
ЛАК	— лимфоцит-активирующие киллеры
ЛГ	— лютеонизирующий гормон
ЛГ—РГ	— лютеотропный рилизинг гормон
ЛМ	— лейомиома
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПС	— липополисахарид
НКК	— натуральные киллерные клетки
НЛФ	— недостаточность лютеиновой фазы
НЭТ-ЭТ	— норэтистерона энантат
НЦК	— натуральные цитотоксические клетки
ОА	— относительная активность
ПГ	— простагландин
ПГЕ2	— простагландин Е2

ПГЭС	— простагландин-эндопероксид-Н синтетаза
РА	— рецепторы андрогенов
РБТЛ	— реакция бластной трансформации лимфоцитов
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РП	— рецепторы прогестерона
РГ	— рецепторы глюкокортикоидов
РЭ	— рецепторы эстрогенов
ССМ	— сосудисто-синтициальная мембрана
Тх	— Т-лимфоциты хелперы
ТРФ	— трансформирующий ростовой фактор
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФГА	— фитогемагглютинин
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ФР	— факторы роста
ХГ	— хорионический гонадотропин
чМГ	— человеческий менопаузальный гормон
ЦОГ-1	— циклооксигеназа-1
ЦОГ-2	— циклооксигеназа-2
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭФР	— эпидермальный фактор роста
HLA	— гистологический лимфоцитарный антиген
Ig	— иммуноглобулин

ВВЕДЕНИЕ

Гестагенные и комбинированные эстроген-гестагенные препараты находят широкое применение как в акушерской, так и гинекологической практике при терапии многих заболеваний.

Теоретические основы сохраняющей беременность терапии восходят к началу нашего столетия, когда F. Frankel открыл роль желтого тела в сохранении беременности. Первые работы о возможности проведения сохраняющей терапии с помощью прогестинов появились в печати в 1953 г. С тех пор накоплен огромный опыт проспективных и ретроспективных научных исследований, доказывающих безопасность производных прогестерона в лечении невынашивания беременности. Сегодня на земном шаре живет около 7 млн детей, испытавших в утробе матери действие прогестинов.

Важное место среди лекарственных препаратов занимают циклопентафентреновые вещества, объединенные в группу стероидных гормонов. Разнообразные по типу действия, они включают гестагенные, андрогенные, эстрогенные и антиэстрогенные, анаболические, кортикоидные и минералокортикоидные средства — в общей сложности более 30 различных медикаментов, объединенных общностью химических структур.

В научных кругах XXI в. объявлен эрой контрацепции. Сегодня около 160 млн женщин принимают гормональные контрацептивы, являющиеся стероидными лекарственными препаратами. Помимо способности обеспечивать надежный контрацептивный эффект, соединения, входящие в состав гормональных контрацептивов, обладают рядом лечебных свойств, в связи с чем эти препараты находят широкое применение в гинекологической практике.

В связи с широким спектром биологического действия эстроген-гестагенные препараты используются для лечения альгодисменореи, дисфункциональных маточных кровотечений, при климактерическом синдроме, для заместительной терапии постовариоэктомического синдрома, при железистой гиперплазии эндометрия и других заболеваниях.

Гестагены находят применение и для терапии онкологических заболеваний.

Таким образом, гестагенные препараты занимают ведущее место в профилактике и лечении гинекологических заболеваний, незаменимы в акушерской практике, что вызывает неослабевающий интерес к теоретическим и практическим исследованиям в рамках обсуждаемой проблемы.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕСТАГЕНАХ

Гестагены: общая характеристика, рецепция

Синтетические аналоги прогестерона, лишенные, как правило, нежелательного анаболического, андрогенного и эстрогенного действия, используются в акушерстве для лечения невынашивания беременности. В то же время норстероидные препараты для этих целей не применяются.

Многие эстроген-гестагенные препараты обладают контрацептивным действием. Однако имеются и такие эстроген-гестагенные препараты, которые не обладают контрацептивным действием, например *климонорм*, *климен*, и предназначены для применения только в лечебных целях.

В гинекологической практике в основном применяют стероидные препараты, обладающие гестагенным, эстрогенным, антиандрогенным и антиэстрогенным действием. Так, например, *андрокур*, содержащий ципротерона ацетат, обладает гестагенной и антиандрогенной активностью. Препарат *прогинова* содержит эстрадиола валерат и находит применение у женщин с климактерическими симптомами в периоды пре- и постменопаузы или после овариэктомии. Этот эстрогенный препарат предотвращает уменьшение массы костей и остеопороз.

Широкое применение эстроген-гестагенные препараты находят с целью контрацепции, причем с годами изменяется спектр их качественного состава, уменьшаются дозы их стероидных компонентов, модифицируются способы, режимы назначения и введения их в организм женщины, разрабатываются новые показания к их применению. Так, у женщин старшего репродуктивного и перименопаузального возраста применение гормональной контрацепции было ограниченным. Исследования последних лет показали важность рассмотрения гормональной контрацепции с позиций возрастной физиологии и патологии репродуктивной системы, комплексного применения эстроген-гестагенных препаратов как для контрацепции, так и коррекции гормональной недостаточности яичников в указанных возрастных группах женщин.

При терапии различных гинекологических заболеваний используются свойства прогестинов подавлять овуляцию за счет их влияния на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, вызывать атрофию эндометрия, децидуальную трансформацию, предупреждающую гиперпластические процессы железистой ткани органов-мишеней и др. В связи с широким спектром биологического действия эстроген-гестагенные препараты используются для лечения альгодисменореи, предменструального синдрома, эндокринных форм бесплодия, дисфункциональных маточных кровотечений, при климактерическом синдроме, для заместительной терапии постовариэктомического синдрома, при железисто-кистозной гиперплазии эндометрия и других заболеваниях.

Гестагены находят применение и для терапии онкологических заболеваний.

Как же определить понятие «гестагены» с учетом их фармакологических свойств? Общеизвестного и обязательного определения гестагенов не имеется. По-видимому, следует выделить их главное свойство. По нашему мнению, которое созвучно с мнением многих авторов, *гестагенами* являются стероидные гормональные препараты, которые вызывают секреторную трансформацию эндометрия и сохраняют беременность. Родоначальник прогестерономиметических соединений — прогестерон быстро инактивируется в печени и обладает слабой гестагенной активностью в сравнении со многими синтетическими прогестагенными препаратами. Способность связываться с рецепторами (аффинность) не является достаточно приемлемым критерием для оценки гестагенной активности стероидных соединений.

Например, *прогестерон, медроксипрогестерон, норэтистерон, норгестрел* характеризуются высоким сродством к рецепторам, обеспечивая их 100%-ное связывание. Однако, по другим тестам и результатам клинических наблюдений, эти препараты значительно отличаются по гестагенной активности. Так, в тесте Клауберга—Мак Фейла, выполненном на инфантильных крольчихах, медроксипрогестерона ацетат при введении внутрь в 10,39 раза активнее прогестерона, а норгестрел — в 5,2 раза, норэтистерона ацетат — в 2,3 раза.

Следует подчеркнуть, что именно тест Клауберга—Мак Фейла является наиболее информативным и точным методом изучения гестагенной активности препаратов на основе определения степени секреторной трансформации эндометрия у эстроген-подготовленных неполовозрелых кроликов.

При оценке гестагенной активности препаратов в клинических условиях учитываются такие факторы, как перенесение сроков менструации, индуцирование кровотечения после отмены препарата, угнетение овуляции и др.

Известно, что прогестерон вызывает гестагенный эффект, взаимодействуя с прогестероновыми рецепторами. Согласно современным представлениям, эффекты прогестерона реализуются двумя рецепторами белковой природы, названными А и В, которые контролируются одним геном и действуют как лиганд-активированные факторы транскрипции для регуляции экспрессии репродуктивных генов-мишеней. Исследованиями было также показано, что нулевая мутация обоих белков у мышей ведет к плеотропным репродуктивным расстройствам. Изоформы прогестероновых рецепторов функционально различны, что отражается на их физиологической роли в репродуктивных системах.

Согласно классической теории стероидной активации, стероиды проникают внутрь клетки и связываются с внутриклеточными рецепторами, регулируя ядерную транскрипцию и синтез белка. Специфические связывающие участки (сайты) для альдостерона и прогестерона были обнаружены на клеточных мембранах печени, сосудов глазной мускулатуры и почек. Эти «сайты» вовлечены в быстрое негеномное стероидное взаимодействие, такое как активация Na^+/H^+ обмена и увеличение концентрации Ca^{2+} внутри клеток под воздействием альдостерона.

Высокоаффинный прогестерон — связывающий белок мембраны гепатоцитов свиньи — был идентифицирован и клонирован.

Геномный аспект стероидной активации постулирует, что стероиды взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами, которые транслоцируются в ядро посредством связывания со специфическими ядерными элементами.

Гестагены, имеющие норстероидную структуру, могут взаимодействовать не только с прогестероновыми рецепторами, но и с рецепторами других стероидных гормонов (андрогенными, глюко- и минералкортикоидными, эстрогенными), медиаторными катехоламинергическими, ГАМК-ергическими системами и др. С другой стороны, производные прогестерона, как это нами ранее отмечено, лишены, как правило, указанных побочных свойств. Так, аналог 17-гидроксипрогестерона — *ацетомепрегенол*, обладающий высокой гестагенной активностью, не оказывает андрогенного, анаболического, глюко- и минералокортикоидного, антиэстрогенного и тимолитического действия.

Ацетомепрегенол обладает нерезко выраженными антиандрогенными свойствами, которые проявляются только при введении в дозах, в 10–15 раз превышающих терапевтические. Особо следует отметить отсутствие у этого стероидного препарата прегнанового ряда эстрогенной активности, которая присуща в той или иной степени прогестагенным средствам другой химической структуры — 19-норстероидам. Отмечено, что некоторые прогестагены могут проявлять антиэстрогенное действие, снижая концентрацию эст-

рогенных рецепторов в органах-мишенях и ингибируя действие эстрогенов на молекулярном уровне.

Рецепторы прогестерона обнаружены в половых органах женщины, головном мозге. Известно, что секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) контролируется в основном гипоталамическими факторами (гормонами) и механизмом обратной связи, в котором принимают участие и половые гормоны (прогестерон, эстрогены). Именно в гипоталамической области мозга сосредоточены стероидочувствительные системы (рецепторы), участвующие в механизме обратной связи.

Представляет интерес изучение рецепторов половых гормонов во время беременности, как-то: в ранние и поздние сроки беременности. Уровень рецепторов прогестерона в матке при беременности изменяется в соответствии с уровнем гормона в крови и физиологическими изменениями ткани матки на различных этапах беременности.

В начале беременности у животных разных видов (крысы, морские свинки, коровы) концентрация цитозольных и ядерных рецепторов прогестерона низка. В период имплантации яйцеклетки наблюдается некоторое увеличение концентрации ядерных рецепторов при одновременном снижении цитозольных рецепторов. Однако в дальнейшем, по мере прогрессирования беременности, происходит постепенное увеличение цитозольных рецепторов прогестерона.

Прогестерон первоначально образуется в желтом теле, а на более поздних сроках беременности все более важную роль в его инкреции начинает играть плацента. В процессе беременности концентрация прогестерона в плазме женщин постепенно увеличивается за счет его образования в плаценте. Во время беременности плацента является активным эндокринным органом, в котором происходит не только синтез прогестерона, но и его метаболизм. Гормоны плаценты вызывают разнообразные изменения гомеостаза, необходимые для обеспечения внутриутробного развития плода.

Во время беременности скорость образования прогестерона у женщин составляет 250—300 мг/сут. Существуют индивидуальные различия в скорости секреции прогестерона, необходимого для поддержания беременности.

Важно отметить, что продуцирование прогестерона в фолликулярную фазу цикла практически отсутствует (уровень прогестерона в сыворотке крови составляет менее 1 мг/мл). Далее продукция возрастает и подъем прогестерона совпадает с пиком ЛГ.

В лютеиновую фазу содержание прогестерона составляет уже 15—20 нг/мл. У беременных женщин уровень прогестерона достигает максимума к 36-й неделе беременности.

В течение беременности содержание прогестерона увеличивается в 6—10 раз, в то время как эстрогенов — в 1000.

Вместе с тем сложные механизмы регуляции уровня рецепторов прогестерона в органах-мишенях в условиях беременности под воздействием высоких концентраций гормонов (эстрогены, прогестерон) остаются объектом дальнейшего изучения.

Классификация синтетических гестагенов и их свойства; фармакокинетика, фармакодинамика

В 1934 г. А. Butenandt впервые выделил вещество, обладающее прогестагенной активностью. К. Slotta точно расшифровал структуру прогестерона. Почти одновременно А. Butenandt предложил методику полного синтеза этого гормона, за что и был удостоен в 1935 г. Нобелевской премии. К 1935 г. основные гормоны яичников уже могли быть получены в больших количествах из природных промежуточных продуктов и возник вопрос о том, каким образом их можно использовать в терапевтических целях. Далее последовали два фундаментальных открытия в физиологии. В 1937 г. А. Макереасе и соавт. открыли, что прогестерон ингибирует овуляцию у кроликов, а тремя годами позже было обнаружено, что эстрогены, используемые в лечении дисменореи, также ингибируют овуляцию.

Все это привлекло внимание химиков и медиков, интересующихся вопросами разработки стероидных лекарственных препаратов.

Важное место среди лекарственных препаратов занимают циклопентафенантроновые вещества, объединенные в группу стероидных гормонов. Разнообразные по типу действия, они включают гестагенные, андрогенные, эстрогенные и антиэстрогенные, анаболические, кортикоидные и минералкортикоидные средства — в общей сложности более 30 различных медикаментов, объединенных общностью химических структур.

Как отмечали видные московские химики Р. Г. Глушков и Г. С. Гриненко, производство стероидов в нашей стране в 1950-х гг. базировалось на холестерине, а позже на соласодине или диосгенине, которые превращались в стероидные полупродукты: дегидропрегненолона ацетат (ДПА) и дегидроэпиандростерона ацетат. ДПА используется как полупродукт для синтеза практически всех отечественных кортикоидных и гестагенных препаратов: гидрокортизона, преднизолон, дексаметазона, прогестерона, ацетомепрегенола и др. Открылись и новые возможности по промышленному использованию доступных в природе стероидов (ситостерина, кампестерина и др.).

В. В. Корховым (1979) была представлена модифицированная классификация синтетических гестагенных соединений:

1. *Дериваты прогестерона*: 6 α -метилпрогестерон, эфир циклопентана с 6-метилпрогестероном.

2. *Производные 17-гидроксипрогестерона*: 17 α -гидроксипрогестерон, капроновый эфир 17 α -гидроксипрогестерона, гептиловый эфир 17 α -гидроксипрогестерона, уксусный эфир 17 α -ацетоксипрогестерона, 6 α -метил-17 α -ацетоксипрогестерон, эноловый и циклопентановый эфир (гестовис), ацетат 17 α -ацетокси-6-метил-прегнан-4,6-диен-3,20-динона (мегестрол).

3. *Галогенизированные дериваты*: 6-дегидро-6-хлорацетоксипрогестерон (хлормадион), 1,2 α -метилен-6-хлор-6-дегидро-17 α -ацетоксипрогестерон.

4. *Стереоизомеры прогестерона*: 9 β -, 10 α -, Δ^4 -3,20-динон (ретропрогестерон), 6-дегидроретропрогестерон (изопрегненон), 17 α -ацетопрогестерон-6-дегидро-17 α -ацетоксипрогестерон.

5. *Дериваты тестостерона*: 17 α -этинилтестостерон (этистерон): 6 α -метил-17 α -этинилтестостерон, 6 α -метил-21 α -метилэтистерон (секростерон).

6. *Дериваты 19-нортестостерона*: 17 α -метил-17 β -гидрокси- Δ^4 -эстрен-3-он, 17 α -этилнортестостерон (нилевар), 17 α -этинилнортестостерон (норэтинодрон), энантовый эфир 17 α -этилнортестостерона.

7. *Дериваты 3-дезоксиде-19-нортестостерона*: 17 α -этинил-17 β -гидрокси- Δ^4 -эстрен (линестренол), 17 α -аллил-17 β -гидрокси- Δ^4 -эстрен, 17 α -этинил-6 α -метил-17 β -гидрокси- Δ^4 -эстрен.

8. *Пентациклические циклоалканопрогестероны (пентараны)*.

Синтетические гестагеновые соединения отличаются от естественных гормонов рядом структурных особенностей: наличием этиловой группировки, присоединением остатков уксусной кислоты, метиловых групп, галогенов в 6-м положении, расположением двойных связей в кольцах А и В, наличием капроновых, гептиловых, циклопентановых, энантовых радикалов, эфирными связями и др. Особенности в химическом строении могут существенно влиять на распределение названных стероидов в органах-мишенях и в комплексообразовании их с биологически важными молекулами в клетках. Вместе с тем следует отметить, что фармакологическое действие стероидов зависит не только от химических и физических свойств молекулы соединения, но и от возможных продуктов его метаболизма.

Наиболее важными из перечисленных групп гестагенов, представители которых входят в состав современных препаратов, относятся *производные 17-гидроксипрогестерона* (медроксипрогестерона ацетат, ацетомепрегенол, мегестрола ацетат, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат), *производные ретропрогестерона* («дюфастон» — дидрогестерон), *производные 19-нортестостерона* (норэтистерона ацетат, левоноргестрол, линестренол, гестоден, дезогестрел, норгестимат, диногест) (рис. 1–2).

Основные различия в химическом строении, определяющие особенности биологической активности, обусловлены преимуще-



Рис. 1. Структурные формулы норстероидов

ственно гидроксильными, метильными, кетогруппами и другими радикалами, связанными со стероидной структурой. Определенное влияние на характеристику биологической активности оказывают наличие и положение двойных связей и боковых цепей.

Благодаря особенностям химического строения стероидные соединения обладают широким спектром биологического действия.

Норстероидные соединения (см. рис. 1) обладают следующими характерными особенностями химического строения: они лишены в 19-м положении метильной группы и имеют в 17-м положении этинильную группу ($C\equiv CH$). Наличие этинильной группы придает соединениям сильное прогестагенное и антиовуляторное действие. Анδροгенное влияние этих соединений выражено слабо. Андроженные и анаболические свойства не зависят от кетогруппы при C_3 , вопреки принятому ранее мнению, и определяются боковой цепью при C_{17} .

Производные тестостерона, содержащие при C_{17} метильную или этинильную группу, обладают выраженным анаболическим эффектом. Соединения, имеющие в 17α -положении этинильную группу (17α -этил-19-нортестостерон, или норэтиндролон), используют в клинике в качестве анаболических средств. Сдвиг двойной связи в норэтиндроне с положений C_4 и C_5 в положения

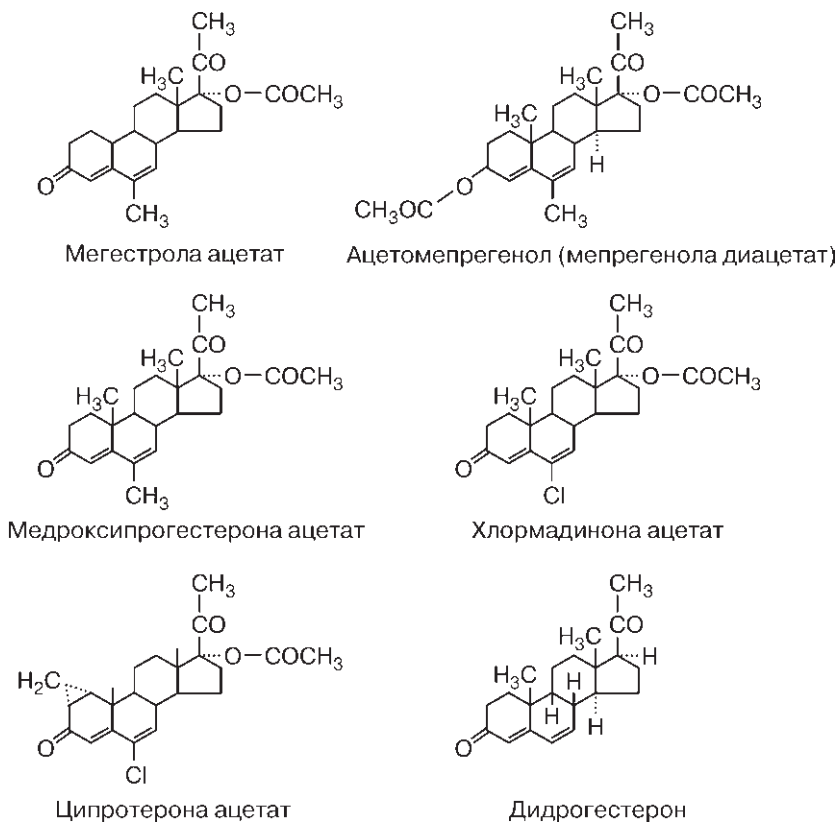


Рис. 2. Структурные формулы некоторых производных прогестерона

С₅ и С₁₀ дает изомер норэтинодрол. Такое изменение в положении двойной связи приводит к усилению эстрогенного и антигонадотропного эффекта. Ацетилирование в 17-м положении норэтиндрона усиливает его антиовуляторное действие.

Устранение кислорода в 3-м положении дает новую группу веществ — эстроенолов, биологическая активность которых зависит от группировки, находящейся в положении С₁₇. Так, этинилэстронол (линэстронол) является сильным прогестагенным средством, свободным от андрогенного и анаболического действия. Аллилэстронол (туринал) обладает прогестагенными и некоторыми другими свойствами.

Активным прогестином из группы норстероидов является *норгестрел* (см. рис. 1). По нашим данным, гестагенная активность норгестрела в тесте Клауберга—Мак Фейла, выполненном в лаборатории

фармакологии НИИАГ им. Д. О. Отта РАМН, превышает активность прогестерона. Норгестрел не проявляет эстрогенного действия (утеротропный эффект оказался минимальным, препарат не вызывал ороговения влагалищного эпителия). Вместе с тем было установлено, что норгестрел обладает антиэстрогенным действием, так как стимулирует ферментативное расщепление эстрадиола и сокращает число рецепторов эстрогенов в ядре клетки. Исследования на грызунах показали, что норгестрел проявляет андрогенное действие, причем более выраженное, чем у норэтистерона. Андрогенный эффект норгестрела объясняется тем, что норгестрел связывается с глобулином, вытесняя тестостерон. Таким образом, появляется свободный тестостерон, определяющий некоторое андрогенное действие норгестрела. Однако оно клинически не проявляется, так как компенсируется его более выраженным прогестагенным действием. Так, соотношение гестагенного и андрогенного эффекта норгестрела составляет 20 : 1, в то время как у норэтистерона — 1 : 1.

Норгестрел состоит из равных количеств декстроноргестрела (d-норгестрел) и левоноргестрела (l-норгестрел). Гормонально активным является левоноргестрел. Если химически преобразовать метильную группу в C_{11} положении, то получим молекулу дезогестрела. Гестоден образуется путем введения двойной связи между атомами C_{14} и C_{15} . Норгестимат получают окислением 3-го атома и введением ацетогруппы в положении C_{17} . Дезогестрел, гестоден и норгестимат относятся к сравнительно активной группе оральных прогестагенов. К сравнительно новым гестагенам относится диеногест, о котором нам было, однако, известно давно и особенностями которого является отсутствие у него андрогенного действия и наличие гестагенной и антиандрогенной активности. Диеногест не взаимодействует с глобулином, связывающим половые стероиды.

По данным разработчиков препаратов, новые дериваты норгестерона в отличие от прежних не оказывают эстрогенного действия и проявляют выраженный гестагенный и антиэстрогенный эффект.

Дериваты норгестерона, имеющие 17α -этиниловую группу, оказывают влияние на обменные процессы в печени, вызывая изменения липидного спектра (повышение уровня липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина А с одновременным снижением уровня липопротеинов высокой плотности). Некоторые производные норгестерона снижают толерантность к глюкозе, способствуют усилению секреции инсулина. Таким образом, C_{19} -норгестероиды обладают широким спектром фармакологического действия.

Фармакокинетика норгестероидов имеет как общие черты, так и некоторые различия. При приеме внутрь норэтистерон, например, подвергается первичному метаболизму в слизистой оболочке тонкого кишечника и печени, что снижает биоактивность препарата до

В. В. Корхов, Н. И. Тапильская

ГЕСТАГЕНЫ

В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Руководство для врачей

Ответственный редактор *А. А. Редкокаша*
Редактор *О. Ю. Гуршева*
Корректор *В. С. Шарова*
Техническое редактирование и компьютерная верстка *Е. М. Сальниковой*

Регистрационное свидетельство № 87259 от 21.05.1999.
Подписано в печать 12.03.2005. Формат 60 × 90 ¹/₁₆. Гарнитура «Петербург».
Печать офсетная. Печ. л. 14. Тираж 1000 экз. Заказ

Издательство «СпецЛит», 190005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29
Тел./факс: (812) 251-66-54, 251-16-94. E-mail: medsale@speclit.spb.ru
<http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано с готовых диапозитивов в ГУП «Типография „Наука”»
199034, Санкт-Петербург, 9 линия, 12