

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»  
Минздрава МО

академик РАН, профессор В.И. Краснопольский  
д.м.н., профессор Я.З. Зайдиева

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ  
И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ**

Информационно-образовательное руководство

Москва, 2016 г.



Авторы:

*Краснопольский В.И.*, академик РАН, профессор, директор ГБУЗ МО МОНИИАГ;

*Зайдиева Я.З.*, докт. мед. наук, профессор, рук. отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ.

В течение последнего десятилетия получил бурное развитие новый раздел медицинской науки – клиническая фармакология. Во многих справочниках, в которых представлены сведения о фармакологическом действии препаратов, предназначенных для лечения женщин в климактерии, содержатся лишь общие представления об их клинической значимости. Авторы поставили перед собой цель не только представить подробную информацию, описать фармакологические эффекты различных групп половых стероидных гормонов и их аналогов, входящих в состав лекарственных средств, используемых в качестве гормонотерапии, но и обосновать их рациональный выбор и использование с учетом системного влияния на организм в целом.

Настоящее издание предназначено для акушеров-гинекологов женских консультаций и гинекологических отделений многопрофильных стационаров, слушателей факультета повышения квалификации медицинских работников, аспирантов, клинических ординаторов и интернов.

## СОКРАЩЕНИЯ

ГСПГ	глобулин, связывающий половые стероидные гормоны
ДРСП	дроспиренон
ЕЕ	этинилэстрадиол
Е1	эстрон
Е2	эстрадиол
Е3	эстриол
Е4	эстетрол
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КССГ	кортикостероид-связывающий глобулин
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛНГ	левоноргестрел
МГТ	менопаузальная гормональная терапия
МС	менопаузальный синдром
МПА	медроксипрогестерона ацетат
ММР's	металлопротеиназы
НЭТА	норэтистерона ацетат
ПР	прогестероновые рецепторы (А и В)
СЭРМ	селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
ЦПА	ципротерона ацетат
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЭР	эстрогеновые рецепторы (ЭРа и Эрβ)

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Вступление.....	5
Структурная основа и метаболизм половых стероидных гормонов.....	6
Фармакокинетика и фармакодинамика эстрогенов.....	9
• Критерии действия эстрогенов	
• Натуральные и синтетические эстрогены	
• Пути введения и формы применения	
Фармакокинетика и фармакодинамика прогестагенов.....	22
• Классификация прогестагенов	
• Пути введения	
Заключение.....	38
Приложение.....	39
Список литературы.....	50

## ВСТУПЛЕНИЕ

В последние годы в мировом сообществе произошел пересмотр отношения к менопаузальной гормональной терапии (МГТ), которая широко используется для лечения менопаузальных расстройств у женщин в период климактерия. За последние 2-3 года ряд научных обществ, включая Международное общество по менопаузе (IMS), опубликовали официальные заключения, в которых представлены клиничко-гормональное обоснование фаз климактерия, оценка пользы/риска различных режимов менопаузальной гормонотерапии (МГТ) у женщин в пери- и постменопаузе, применяемых как с целью лечения менопаузальных симптомов, так и профилактики ряда заболеваний, улучшения качества жизни и продления здорового долголетия; рассмотрена роль «временной концепции», «окна благоприятного воздействия МГТ» и основные положения глобального консенсуса [21, 22, 23].

Гормонотерапия в климактерии не преследует цель полного «замещения» утраченной гормональной функции яичников, а частичное восполнение дефицита половых гормонов, используя минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние больных, а также обеспечить профилактику и лечение поздних обменных нарушений с минимальными побочными эффектами [21].

В России возрастная группа женщин в периоде пери- и постменопаузе составляет 21 млн человек. Менопауза – это возрастное биологическое явление, которому подвержены все женщины. Женщины по-разному переносят переход к менопаузе и различно относятся к нему и к своей жизни после. Восприятие этого события женщиной зависит от возраста, когда наступает менопауза, ее причин (хирургических или естественных), здоровья и благополучия индивидуума, этнической принадлежности, окружающей среды и культуры. Лечение менопаузальных расстройств определяется тяжестью симптомов, сопоставлением пользы и рисков, а также желанием каждой женщины использовать МГТ.

В настоящее время МГТ в том или ином виде в пери- и постменопаузе получают более 20 млн из 500 млн женщин нашей планеты. Частота и вариант, используемой МГТ, варьируют в значительных пределах (10-70%), и обусловлены как социально-экономическими факторами, так и подготовленностью медицинского общества и населения в целом. Число женщин, принимающих МГТ в климактерии, в России составляет около 2-4%.

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, многие считают нормальным пассивное наблюдение за инволюционными процессами. Нередко встречается осторожное или негативное отношение к менопаузальной терапии гормонами, особенно назначаемой с профилактической целью. Однако число женщин, получающих гормонотерапию в пери- и постменопаузе, постоянно увеличивается. Это связано со значительными успехами при применении подобной терапии и возросшим в этой связи доверием как со стороны медицинской общественности, так и со стороны пациентов. Решение о том, каких женщин следует лечить, какими препаратами и в течение какого времени, зависит от множества факторов: 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 менопаузальной терапии, что требует четкого прагматичного подхода, подкрепленного знаниями определенных принципов фармакологии МГТ. 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 одна из комбинаций эстрогена и прогестагена может быть благоприятна для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а другая может оказывать нежелательный эффект на функцию печени или вызывать менструальноподобные кровотечения.

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

В период менопаузального перехода продукция эстрогенов яичниками в течение менструального

цикла отличается большой изменчивостью. Уровень  $17\beta$ -эстрадиола в плазме, самого активного эстрогена, секретируемого 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 уровня  $17\beta$ -эстрадиола отмечаются важные кратковременные колебания его концентрации (в течение нескольких часов), при которых изменения продукции и клиренса гормона играет определенную роль. Уровень эстрона тоже изменяется циклично. Эстрон образуется главным образом в результате метаболизма  $17\beta$ -эстрадиола, и, как правило, его концентрация остается ниже концентрации  $17\beta$ -эстрадиола. Секреция 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  $17\beta$ -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 МГТ, также 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, иногда 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 менопаузального дефицита эстрогенов, может быть разной в зависимости от выраженности менопаузальных расстройств. Например, у многих женщин вазомоторные симптомы 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 МГТ 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, выбора 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 МГТ у женщин в климактерии, с акцентированием внимания на различные формы выпуска. Знание фармакологии различных видов эстрогенов и прогестагенов позволяет клиницистам индивидуально подобрать препараты и режимы их назначения для лечения менопаузальных расстройств в зависимости от соматического здоровья и гинекологического статуса пациентки и возможных факторов риска.

## **Структурная основа и метаболизм половых стероидных гормонов**

Половые стероидные 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 – 5 сторон. На каждом углу структурной формулы расположены атомы углерода. В соответствии с международными правилами химической номенклатуры кольца деноминированы буквами А, В, С и D. 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 основные 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<sub>19</sub>), представленные андрогенами;
  3. производные эстрана (C<sub>18</sub>), представленные эстрогенами;
  4. производные холестана (C<sub>27</sub>), включающие в себя гормональные формы витамина Д<sub>3</sub> и экдизоны [20].

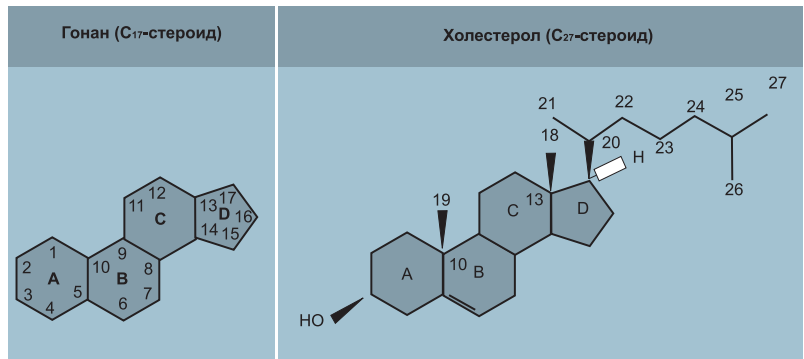


Рис. 1. Структурная основа стероидов

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 (-CH<sub>3</sub>) у 10 и 13 атомов углерода (C<sub>10</sub> и C<sub>13</sub>), гидроксильная группа (-ОН) у C<sub>3</sub> и цепочка, состоящая из 8 атомов на C<sub>17</sub>. 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.

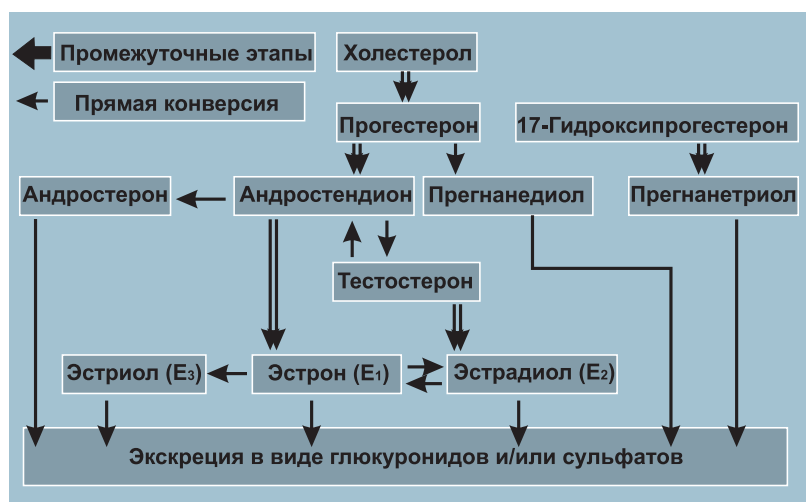


Рис. 2. Биосинтез, метаболизм и экскреция половых гормонов

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

Молекула полового стероида прогестерона имеет 21 атом углерода ( $C_{21}$ ) (рис. 3). Особенностью структуры молекулы прогестерона являются следующие характеристики: прогестерон имеет короткую (два углерода) цепь на 17-ом атоме углерода ( $C_{17}$ ) 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 кетогруппы. Двойная связь сдвинута из кольца В в кольцо А, что является основным шагом, увеличивающим гормональную активность. Метаболическая конверсия катализируется ферментным стероидом  $\Delta^4$  и  $\Delta^5$ -изомеразой.

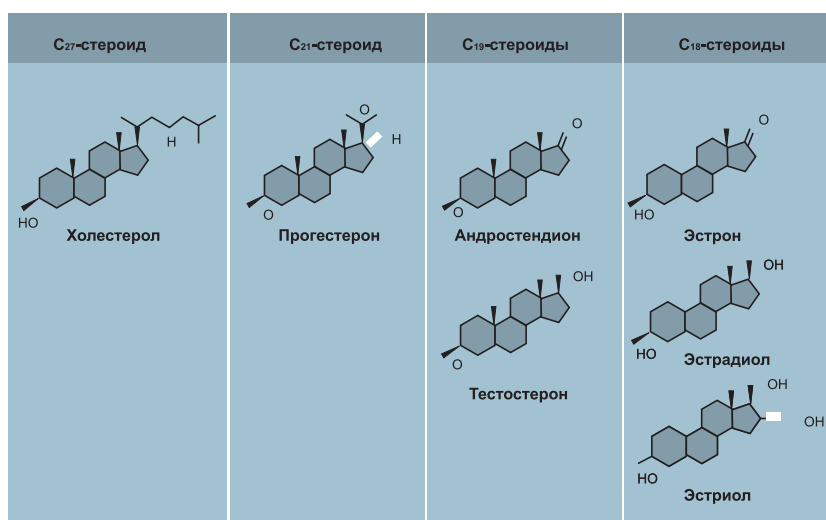


Рис. 3. Химическая структура эндогенных половых стероидных гормонов

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 ( $C_{19}$ -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 ( $C_{18}$ -стероиды) (рис. 3).

Эстрогены являются биогенетическими производными  $\Delta^4$ -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  $17\beta$ -эстрадиол. Эстрон обладает прямой эстрогенной активностью в 5-15 раз уступающей эстрадиолу- $17\beta$ . Присоединение к кольцу D эстрадиола дополнительного  $16\alpha$ -гидроксила с образованием структуры эстриола снижает гормональную активность стероида [20].

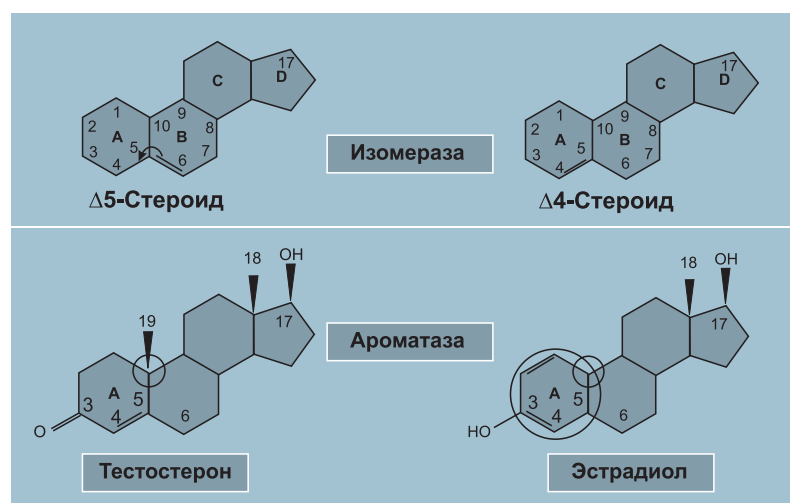


Рис. 4. Основные этапы метаболизма половых гормонов: изомеризация и ароматизация



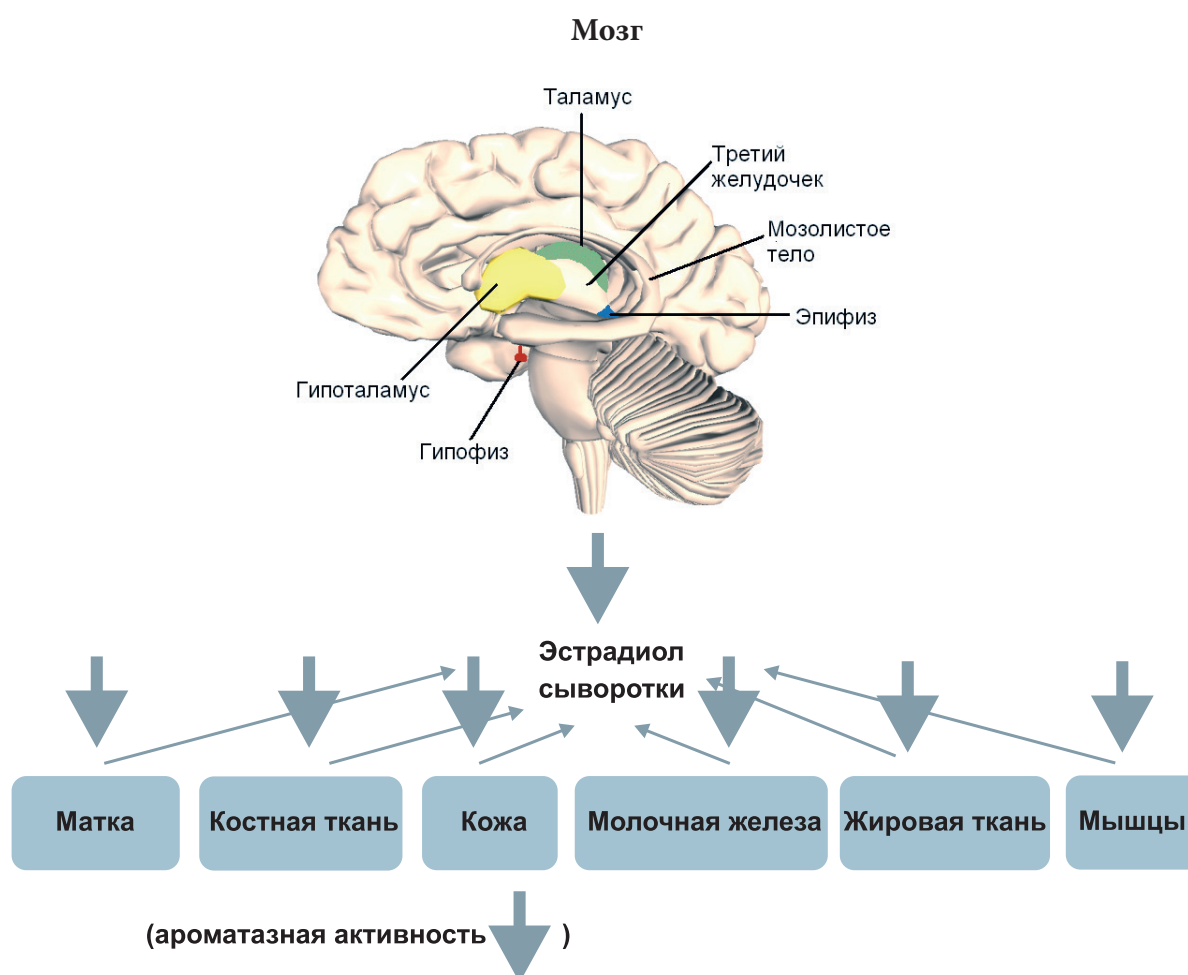
Четыре естественных эстрогена часто имеют сокращение как заглавная буква E с соответствующим номером:

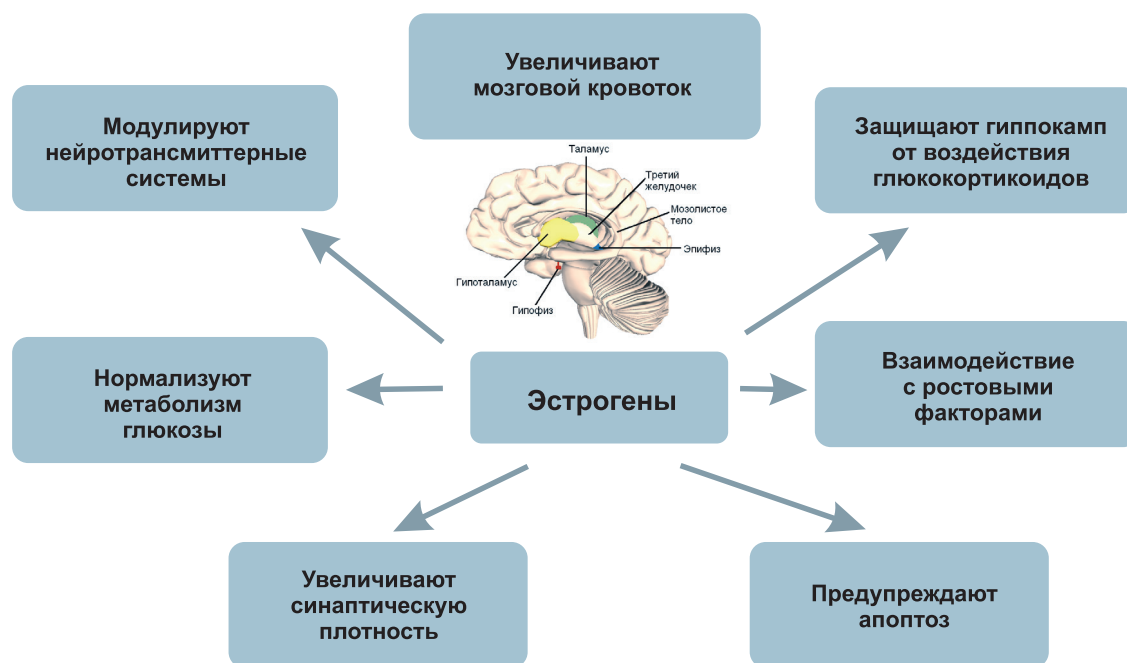
- эстрон (E1) с кетогруппой на C<sub>17</sub>;
- 17β-эстрадиол (E2) с приставкой, указывающей на переднюю проекцию гидроксильной группы на C<sub>17</sub>;
- эстриол (E3) с другой гидроксильной группой на C<sub>16</sub>;
- эстетрол (E4) 15α-гидрокси-эстриол.

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

### Места синтеза эстрогенов





Эстрогены оказывают особое действие на множество клеток-мишеней, которые содержат к ним специфические внутриядерные рецепторы. В достижении фармакологического эффекта половыми стероидами печень занимает особое место: с одной стороны, она оказывает влияние на фармакокинетику эстрогенов посредством синтеза циркулирующих эстроген-связывающих протеинов и играет доминирующую роль в биотрансформации эстрогенов; 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 это считалось. 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.

**Эстрогены** – 18-углеродные стероиды, в состав которых входят эстрадиол (точнее,  $17\beta$ -эстрадиол), эстрон, эстриол и эстетрол. Наиболее биологически активный из них – эстрадиол; секретруется он в основном яичниками. Эстрон приблизительно в 12 раз менее активен по сравнению с эстрадиолом и тоже секретруется яичниками. Однако основной путь синтеза эстрона – его периферическая конверсия из андростендиона. Эстриол, биоактивность которого в 80 раз ниже эстрадиола, – основной эстроген, продуцируемый плацентой во время беременности. Кроме того, эстриол образуется в результате метаболизма эстрадиола и эстрона в печени, будучи наиболее представленным из эстрогенов при их определении в моче.

Большой частью эстрогены находятся в сыворотке крови в связанном с транспортными белками состоянии. Около 60% эстрадиола связано с альбумином, 38% – с ГСПГ, 2-3% циркулирует в свободном состоянии. Раньше считалось, что только свободный гормон обладает активностью и может проникать в клетки, но в последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что механизмы транспортировки и биодоступности гормона могут быть более сложными.

Относительно недавно был открыт новый эстроген – эстетрол. Эстетрол синтезируется в печени плода человека и определяется после 9 недель гестации. У плода происходит экспрессия эстрогеновых рецепторов с ранних сроков развития, однако значительного эстрогенного влияния на плод не отмечается (отсутствует феминизация у мальчиков и значительный рост эндометрия у девочек).

Эстетрол (E4), или  $15\alpha$ -hydroxyestriol, является стероидным гормоном, обнаружен в сыворотке крови матери в сроке около 20 недель беременности. Этот естественный гормон был обнаружен в моче

беременных женщин Diczfalusy и коллегами в 1965 г. Эстетрол имеет структуру эстрогенного стероида с четырьмя гидроксильными группами (Е4). Эстетрол синтезируется в печени плода из эстрадиола (Е2) и эстриола (Е3) с помощью двух ферментов 15 $\alpha$ - и 16  $\alpha$ -гидроксилазы. После рождения печень новорожденных быстро теряет способность к синтезу Е4, потому что эти два фермента больше не продуцируются.

Эстетрол попадает в материнский кровоток через плаценту и обнаруживается уже после девяти недель беременности в материнской моче. Во втором триместре беременности уровень эстетрола в плазме крови матери увеличивается, с неуклонным ростом концентрации неконъюгированного Е4 примерно до 1 нг/мл (>3 нмоль/л) в конце беременности. Физиологическая функция Е4 пока неизвестна.

С 2001 г. изучалась фармакокинетика эстетрола. Доказана высокая пероральная биодоступность Е4 и длительный период выведения полураспада с мочой (около 28 часов).

Результаты исследований *in vitro* показали, что Е4 обладает высокой селективностью связывания с эстрогеновыми рецепторами, особенно с ER $\alpha$  формой рецептора, в отличие от этинилэстрадиола (ЕЕ) и 17 $\beta$ -эстрадиола (Е2). Кроме того, в отличие от ЕЕ и особенно Е2, Е4 не связывается с ГСПГ и не стимулирует его секрецию.

### **Эстрогеновые рецепторы**

В настоящее время известно два вида эстрогеновых рецепторов (ЭР) – ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ . Оба они состоят из стероидсвязывающего домена – домена, связывающего дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), скрепляющего региона и функционального домена транскрипции-активации. Отрицательная обратная связь между содержанием эстрадиола и секрецией ФСГ в своей основе имеет непосредственный эффект связывания эстрадиола с его рецептором, приводящего к супрессии транскрипции  $\beta$ -субъединицы ФСГ. Кроме того, регулирование этого механизма отрицательной обратной связи может осуществляться за счет эстрогенассоциированного подавления гипофизарной экспрессии активина.

Прохождение эстрогенов через клеточную мембрану зависит от целой серии факторов:

- физико-химических характеристик молекул (быстрое проникновение в основном сильных липофильных эстрогенов, ограниченное прохождение большинства водорастворимых конъюгированных эстрогенов);
- проницаемости клеточной мембраны (более выраженной у гепатоцитов, чем у классических клеток-мишеней);
- градиента концентрации (зависимость от содержания белковых соединений в плазме и внутри клетки);
- величины контактного пространства и продолжительности контакта между эстрогеном и клеточной мембраной (важность связывания с белками и микроциркуляции).

### **Биотрансформация эстрогенов**

После приема внутрь 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 $\beta$ -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 $\beta$ -эстрадиола; высокие концентрации циркулирующих в крови эстрона и эстрон-сульфата служат также резервом для образования более активного 17 $\beta$ -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 «первичного 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 (ГСПС);
2. белки, участвующие в регуляции гемостаза;
3. субстраты ренина.

Другим примером влияния на печень служит изменение липидного метаболизма.

Помимо феномена «первичного 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 ГСПС. Степень связывания с белками различна и зависит от вида эстрогенов:  $17\beta$ -эстрадиол связывается с большим сродством с ГСПС, в то время как способность к связыванию у эстрона довольно слаба; степень связывания эстриола или этинилэстрадиола с ГСПС незначительна. Гестагены могут повлиять на синтез ГСПС в печени и таким образом косвенно воздействовать на связь эстрогенов с белками.

## **Натуральные и синтетические эстрогены**

Для терапии нарушений эндокринной системы 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), эстриолу (E3) и эстетролу (E4).

Среди натуральных –  $17\beta$ -эстрадиол, эстрон, эстриол, эстетрол и конъюгированные эстрогены, такие как эстрон-сульфат; есть также эфирные соединения эстрадиола: эстрадиол-валерат, эстрадиол-циционат, эстрадиол-фенилпропионат 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, эквипин-сульфат и  $17\alpha$ -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 этинилэстрадиол *in vivo* после приема внутрь (табл. 1, рис. 5).

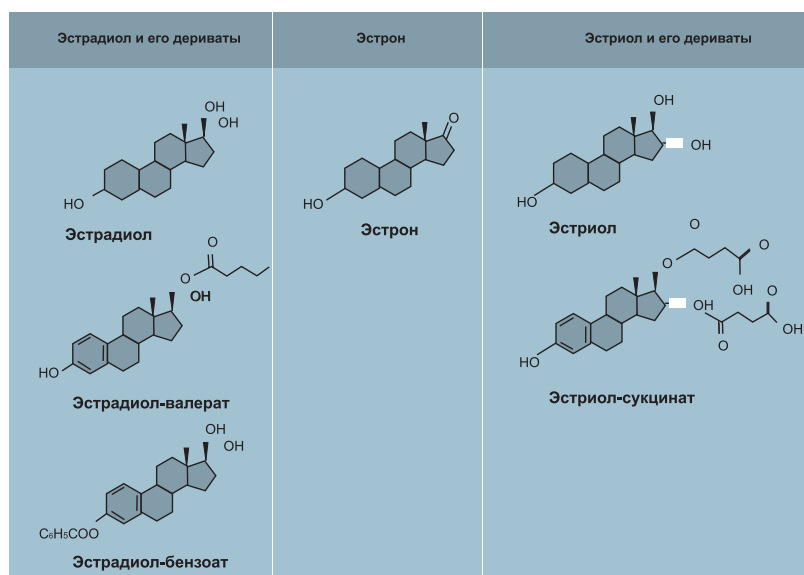


Рис. 5. Химическая структура натуральных эстрогенов и их эфиров

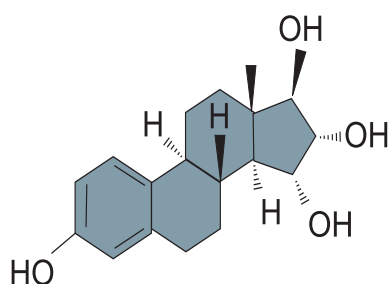


Рис. 5.1. Химическая структура эстетрола

Таблица 1. Классификация эстрогенов

<p>Натуральные Человеческие:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>эстрадиол</li> <li>эстриол</li> <li>эстрон</li> <li>эстетрол</li> </ul> <p>Эфиры:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>эстрадиол-валерат</li> <li>эстрадиол-гемигидрат</li> <li>эстрон-сульфат</li> <li>пиперазин эстрон-сульфат</li> </ul> <p>Конъюгированные (лошадиные):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>эстрон-сульфат натрия</li> <li>эквилин-сульфат натрия</li> </ul>	<p>Синтетические</p> <p>Стероидные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>этинил-эстрадиол</li> <li>местранол</li> </ul> <p>Нестероидные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>диенестрол</li> </ul>
---	---

Натуральные эстрогены обычно рекомендуют для МГТ, тогда как этинилэстрадиол является классическим компонентом оральной контрацепции из-за его воздействия на гепатоциты, что объясняется фармакокинетикой данного соединения. Присутствие этиниловой группы в позиции 17a изменяет его метаболизм в сторону медленного образования неактивных метаболитов. 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 ферменты 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 женских 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 МС, профилактики остеопороза и атеросклероза, представлены в таблицах 2, 3 и рис. 6.

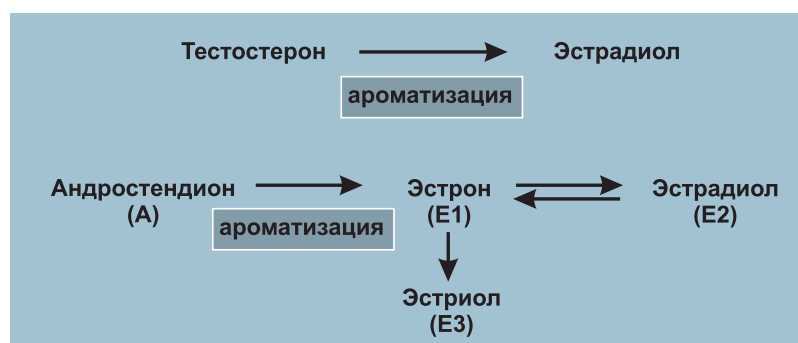


Рис. 6. Процесс конверсии эстрогенов

### Эстрадиол

17 $\beta$ -эстрадиол встречается у всех млекопитающих особей, независимо от пола и возраста. 17 $\beta$ -эстрадиол оказывает разнообразные эффекты на репродуктивную функцию, гипоталамо-гипофизарную ось и т. д. Во время беременности 17 $\beta$ -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 $\beta$ -эстрадиол оказывает аналогичный эффект [18].

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

Наиболее важный эстроген, используемый для МГТ, по крайней мере, в Европе, – 17 $\beta$ -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 гидролизует, его доза эквивалентна дозе эстрадиола, а фармакокинетика и эффекты обоих препаратов идентичны. Биологическая полезность орального эстрадиола составляет около 5% [12].

**Фармакология 17β-эстрадиола.** 17β-эстрадиол (oestra-1,3,5(10)-triene-3, 17β-diol): молекулярная формула C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> с молекулярным весом 272.

**Таблица 2.** Биоэквивалентность различных доз эстрогенов

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

**Таблица 3.** Сродство эстрогенов к рецепторам

Эстрогены	Сродство	Сила связывания
Эстрадиол	10 <sup>10</sup> M <sup>-1</sup>	6-8 ч
Эстрон	10 <sup>9</sup> M <sup>-1</sup>	6-8 ч
Эстриол	10 <sup>9</sup> M <sup>-1</sup>	1-4 ч
Этинилэстрадиол	2-5x <sup>9</sup> M <sup>-1</sup>	24 ч

Используемый при менопаузальной гормонотерапии 17β-эстрадиол, является аналогом человеческого эстрогена, вырабатываемого яичниками женщины. Он синтезируется из растений и не содержит добавок животного происхождения. Помимо натурального 17β-эстрадиола в кристаллической форме, существует и микронизированный 17β-эстрадиол. «Первичный эффект прохождения» в печени зависит от индивидуальной активности цитохром P450 оксидазной системы. Основными метаболитами 17β-эстрадиола являются эстрон и эстрон-сульфат (70%), образующиеся под влиянием 17β-дегидрогеназы, которые частично вновь превращаются в 17β-эстрадиол [18].

#### **Фармакокинетика 17β-эстрадиола**

Абсорбция (поглощение) 17β-эстрадиола зависит от размера частицы молекулы. После приема внутрь 2 мг 17β-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/м<sup>2</sup>.

Концентрация 17β-эстрадиола в портальной вене в 3-4 раза выше, чем в циркулирующей крови после перорального приема эстрогенов. Около 2/3 циркулирующего в кровотоке эстрадиола, связывается с ГСПС 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 17β-эстрадиол (рис. 7): первоначально под влиянием 17β-дегидрогеназы происходит его окисление в 17β-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  $17\beta$ -эстрадиолом, эстроном и эстроном сульфатом существует обратимое равновесие, которое контролируется соответственно концентрацией и эффектом прогестагенов (рис. 7).

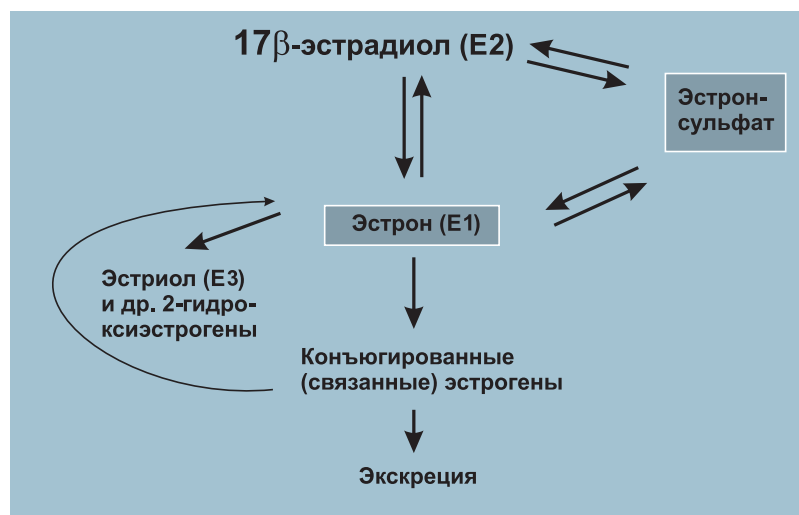


Рис. 7. Метаболизм эстрадиола

Эстрадиол выделяется из организма главным образом с мочой (90-95%) в виде биологически неактивных глюкуронидов  $17\beta$ -эстрадиола и эстрона или с калом (5-10%). Элиминация (выделение)  $17\beta$ -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 долгосрочные эпидемиологические данные.

Сложный состав используемой в клинике смеси сульфатов эстрогенов, выделенных из мочи жеребых кобыл, делает крайне сложным изучение фармакокинетики этих гормонов. 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 ресульфатизируется 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 дегидроэквилин-сульфат (15%). После перорального применения наблюдается их активная биотрансформация; подъем концентраций конъюгированных и неконъюгированных эстронов, 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.



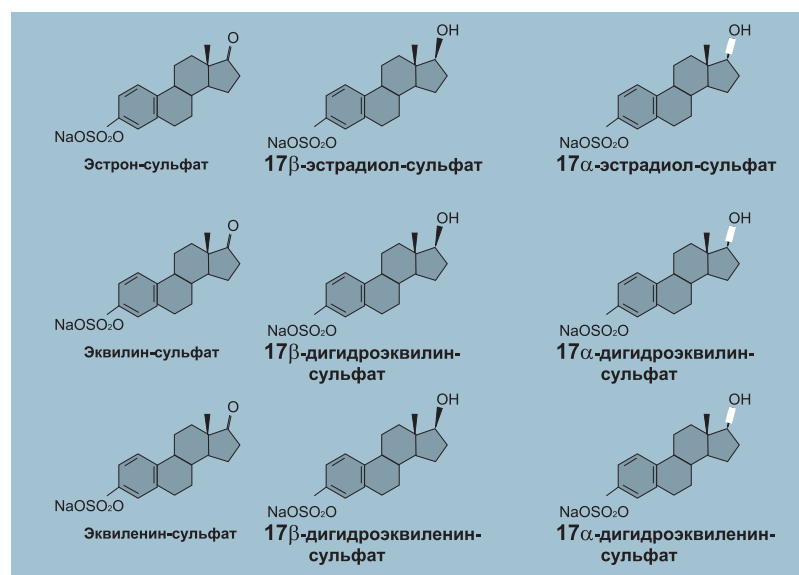


Рис. 8. Химическая структура конъюгированных эквин-эстрогенов

### 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. 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 попадает в системный кровоток.

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.

### Эстетрол

Фармакологические свойства E4 были исследованы в серии высококачественной, стандартизированной в естественных условиях (*in vivo*) модели на крысах. В этих моделях изучены эстрогенные эффекты E4 во влагалище, матке (как миометрия, так и эндометрия); на вес тела, костную массу, прочность костей, приливы и на овуляцию (ингибирование). Все эти эффекты E4 зависели от дозы эстрогена с максимальными воздействиями на уровнях сопоставимых доз. Удивительно, что E4 способен снизить риск развития опухоли молочной железы в дозах сходных с антиэстрогенными дозами тамоксифена и овариэктомии. Этот антиэстрогенный эффект E4 в присутствии E2 также наблюдался в исследовании *in vitro* с использованием человеческих клеток рака молочной железы [25].

Полученные данные свидетельствуют о том, что в перспективе E4 может быть использован в препаратах для контрацепции, менопаузальной гормональной терапии, лечения рака молочной железы и остеопороза.

## 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), накомжном (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 - таблетки	- внутримышечный - 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 парентеральным (трансдермальным) способами. Основное отличие между ними состоит в том, что в случае трансдермального применения, как и в случае других непероральных методов (подкожного или вагинального), удается избежать выраженного метаболизма при «первичном 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 эстрона в плазме крови 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 сосудов 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.

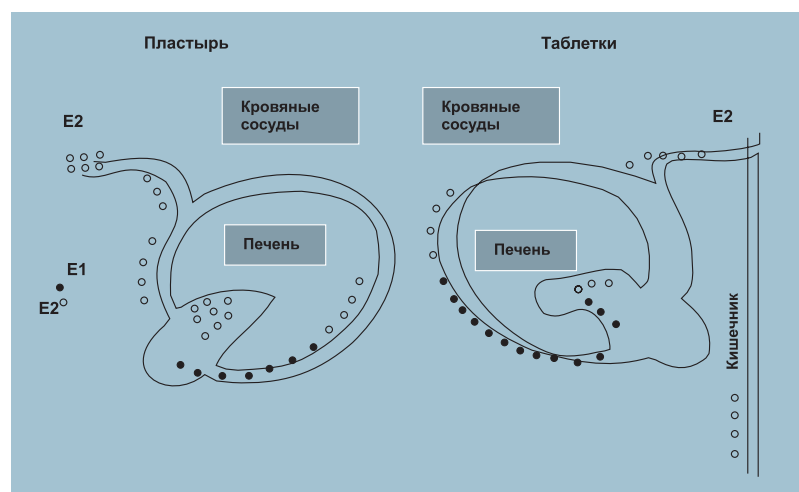


Рис. 9. Абсорбция и метаболизм эстрогенов

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 существует несколько исследований о преимуществах той или иной формы применения МГТ.

#### **Парентеральные формы применения**

С помощью подкожной имплантации капсулы или пилюли, 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 МГТ.

Инъекции эфиров эстрогенов в масляном растворе (депо-формы) в настоящее время редко используются. При введении одного и того же препарата концентрация, достигаемая в крови, 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 стабильную концентрацию в сыворотке в течение недель или месяцев, несмотря на довольно высокий изначальный уровень препарата (в сыворотке). Эстрадиол так же хорошо всасывается через носовую и сублингвальную слизистую оболочки.

#### **Трансдермальное (парентеральное) 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 см<sup>2</sup> 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 контролируемую 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 мг 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 мг/день два раза в неделю; значение соотношения эстрон/эстрадиол сходно со значением при применении геля. Межиндивидуальные колебания 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 концентраций в сыворотке при использовании геля по сравнению с наклейками резервуарного типа.

В наклейках последнего поколения «матриксного» 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 мг/день). Уровень концентрации в сыворотке быстро возрастает после нанесения наклейки (пластыря) до значений 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 мг/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.

Эстрогель – эстрогенный (17 $\beta$ -эстрадиол) препарат для наружного применения. Гель трансдермальный: 1 доза аппликатора эстрогеля 2,5 г геля = 1,5 мг эстрадиола, бесцветный, прозрачный, с запахом этанола.

Всасывание и распределение: при нанесении геля этанол быстро испаряется и эстрадиол проникает через кожу. При этом его большая часть попадает в системный кровоток сразу, а некоторое количество эстрадиола задерживается в подкожно-жировой клетчатке и высвобождается в системный кровоток постепенно.  $C_{max}$  в крови эстрадиол достигает через 3-4 ч. Биодоступность составляет 82%.

Метаболизм и выведение: при наружном применении 17 $\beta$ -эстрадиол не подвергается эффекту «первого прохождения», что обеспечивает более физиологический уровень концентрации эстрогена в плазме крови. Метаболизм и выведение эстрадиола при применении эстрогеля соответствует биотрансформации и выведению естественных эстрогенов.

Эстрогенный препарат – 17 $\beta$ -эстрадиол идентичен эндогенному эстрадиолу (образующемуся в организме женщин, начиная с первой менструации вплоть до менопаузы), вырабатываемому яичниками. В клетках органов, на которые направлено действие гормонов, эстрогены образуют комплекс со специфическими рецепторами (обнаружены в различных органах – в матке, влагалище, мочеиспускательном канале, молочной железе, печени, гипоталамусе, гипофизе), комплекс рецептор-лиганд взаимодействует с эстроген-эффекторными элементами генома и специфическими внутриклеточными протеинами, индуцирующими синтез и-РНК, протеинов и высвобождение цитокинов и факторов роста.

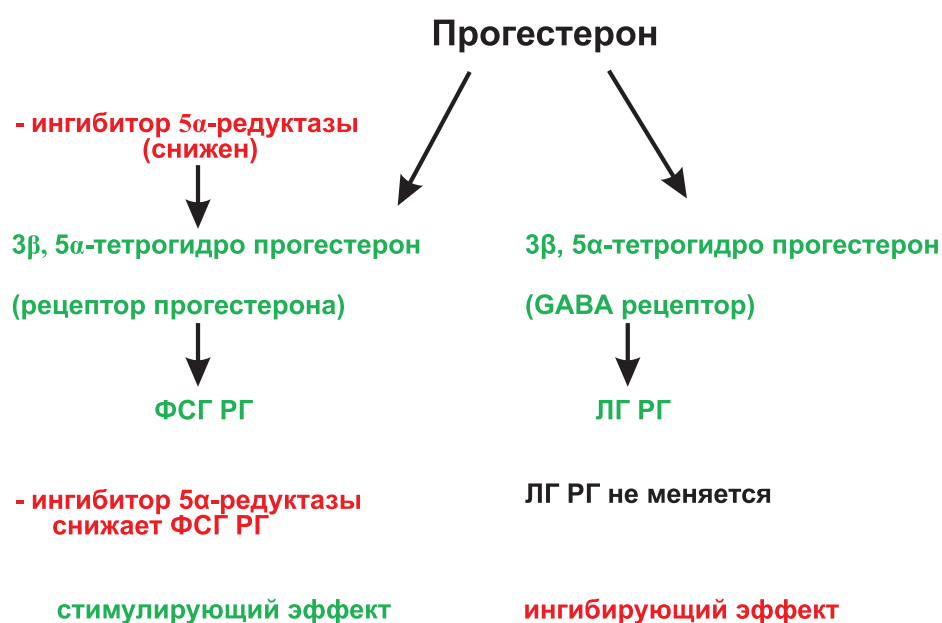
Оказывает феминизирующее влияние на организм. Стимулирует развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, пигментацию в области сосков и половых органов, формирование вторичных половых признаков по женскому типу, рост и закрытие эпифизов длинных трубчатых костей. Способствует своевременному отторжению эндометрия и регулярным кровотечениям, в больших концентрациях вызывает гиперплазию эндометрия, подавляет лактацию, угнетает резорбцию костной ткани, стимулирует синтез ряда транспортных белков (тироксинсвязывающий глобулин, транскортин, трансферрин, протеин, связывающий половые гормоны), фибриногена. Оказывает прокоагулянтное действие, увеличивает синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает концентрацию антитромбина III. Повышает концентрации в крови Т4, Fe, Cu<sup>2+</sup> и др. Оказывает антиатеросклеротическое действие, увеличивает концентрацию ЛПВП, уменьшает ЛПНП и холестерина (концентрация ТГ возрастает). Модулирует чувствительность рецепторов к прогестерону и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, стимулирует переход внутрисосудистой жидкости в ткани и вызывает компенсаторную задержку Na<sup>+</sup> и воды. В больших дозах препятствует деградации эндогенных катехоламинов, конкурируя за активные рецепторы катехол-О-метилтрансферазы.

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 (парентеральная) терапия является альтернативной при МГТ.

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

## Фармакокинетика и фармакодинамика прогестерона и прогестагенов

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).



### Классификация синтетических прогестагенов



Таблица 5. Классификация прогестагенов

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 МГТ 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 менопаузальной гормонотерапии и для лечения гинекологических заболеваний.

Фармакологические свойства и спектр биологического действия прогестагенов зависят от химической структуры их молекулы. Считается, что специфическая структура 17 $\beta$ -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 $\alpha$ -оксипрогестерона (C<sub>21</sub> – в основе лежит прегнановый скелет) и производным 17 $\alpha$ -этинилтестостерона (C<sub>19</sub>-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 (ГСПС 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 действия, прогестагены, относящиеся к группе прогестерона могут выступать в качестве антиандрогенов (ципротерона ацетат и хлормадинона ацетат), хотя медроксипрогестерона ацетат имеет некоторую андрогенную активность. Например, подавление секреции гонадотропинов медроксипрогестероном ацетатом, очевидно, зависит от степени связывания с андрогенными рецепторами в гипоталамусе [9]. В противовес этому, дериваты нортестостерона оказывают слабое 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 $\beta$ -гидроксиметаболиты) [14, 15]. Это, возможно, также верно и для андрогенной активности определенных метаболитов с 5 $\alpha$ -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.

**Прогестерон** – 21-углеродный стероид, представляет собой основной секреторный стероид желтого тела. Прогестерон обеспечивает запуск секреторных изменений эндометрия, подвергнувшегося воздействию эстрогенов, для подготовки к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Если имплантация произошла, для дальнейшего течения беременности необходимо продолжение постоянного синтеза прогестерона.

Высвобождение ФСГ и ЛГ требует постоянной стимуляции ГнРГ в импульсном режиме. Согласованная секреция ФСГ и ЛГ обеспечивает рост фолликула, овуляцию и поддержание функционирования желтого тела. Эстрогены и прогестерон могут как позитивно, так и негативно влиять на высвобождение ФСГ и ЛГ. Будут эстрогены и прогестерон стимулировать или ингибировать высвобождение гонадотропина – зависит от концентрации и продолжительности действия стероида.

В высоких концентрациях прогестерон ингибирует секрецию как ФСГ, так и ЛГ за счет механизмов отрицательной обратной связи с гипоталамусом и гипофизом. Кроме того, прогестерон уменьшает частоту генерации выбросов ГнРГ, поэтому частота выбросов последнего снижается в лютеиновую фазу. Однако в низких концентрациях и только после предшествующего воздействия эстрогена прогестерон стимулирует высвобождение ЛГ.

**Рецепторы к прогестерону** (ПР) сходны с эстрогеновыми: они также содержат стероидсвязывающий домен, ДНК-связывающий домен, скрепляющий регион и функциональный домен транскрипции-активации. Описано два вида ПР: А и В. Рецептор В – стимулирующий регулятор функций прогестерончувствительных генов. Связывание прогестерона с рецепторами А подавляет активность рецепторов В. Прогестерон снижает число эстрогеновых рецепторов (механизм действия прогестина при гиперплазии эндометрия).

В препаратах, предназначенных для МГТ, 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 $\beta$ -дегидрогеназы), способствующих конверсии более активного эстрадиола в менее активный эстрон, снижают время нахождения эстрогенов в ядре, регулируют процессы апоптоза. Прогестогены способны подавлять индукцию металлопротеиназ (ММР's). Повреждение внутриматочных ММР's приводит к роспуску внеклеточной матрицы слизистой оболочки матки. ММР's и ингибитор ткани металлопротеиназы имеют характерные изменения в эндометрии у женщин, использующих МГТ в постменопаузе. Изменения в соотношении ММР's к TIMP могут быть вовлечены в целостность капиллярной эндотелиальной клетки [26].

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 (C<sub>21</sub>-стероиды)*

1. **Натуральные:**
  - прогестерон;
  - микронизированный прогестерон.
2. **Синтетические:**
  - ретропрогестерон (дидрогестерон);
  - 17-гидроксипрогестерона ацетат;
  - 17-гидроксипрогестерона 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: медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат и медрогестон. И наконец, к норpregнанам относятся промегестон, номегестрола 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).



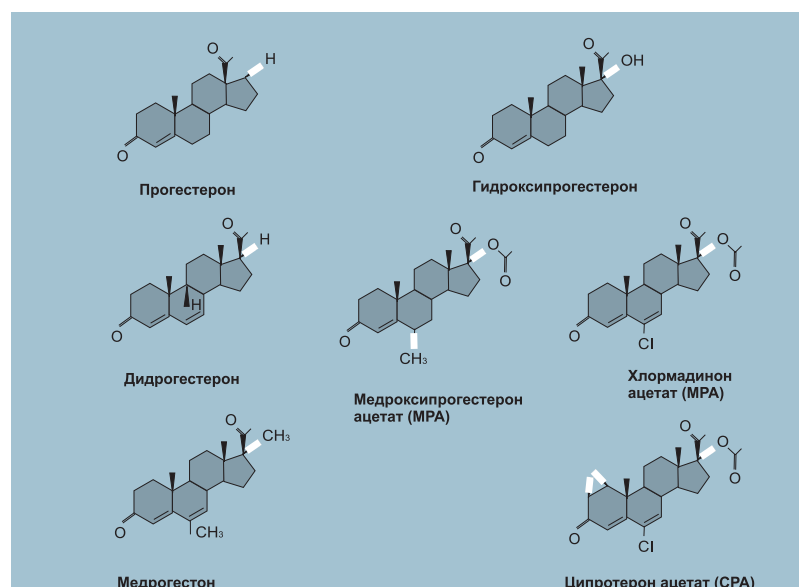


Рис. 10. Прогестагены, производные прогестерона (C<sub>21</sub>-стероиды)

### Фармакология C<sub>21</sub>-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 C<sub>4</sub> и окси групп у C<sub>3</sub> и C<sub>20</sub>, а также гидроксирование атомов C<sub>16</sub> и C<sub>21</sub>. Самыми важными метаболитами, которые циркулируют в крови, являются 17α-гидроксипрогестерон, 11-дезокортикостерон (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 17α-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 5β-прегнандиол-глюкуронид.

После местного (накожного) применения гидроалкогольного геля с прогестероном 10% дозы подвергается метаболизму в коже до образования 5α-дигидропрогестерона с помощью фермента 5α-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  $3,6 \pm 0,2$  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.

### Прогестерон (микронизированный)

Прогестерон натуральный микронизированный. Капсулы 100 и 200 мг, мягкие желатиновые, круглые, блестящие, желтоватого цвета; содержимое капсул – масляная беловатая гомогенная суспензия без видимого разделения фаз. Вспомогательные вещества: масло арахисовое, лецитин соевый, желатин, глицерол, титана диоксид.

Гестагенный препарат. Прогестерон является гормоном желтого тела. Связываясь с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, проникает в ядро, где активируя ДНК, стимулирует синтез РНК.

**При приеме внутрь** микронизированный прогестерон абсорбируется из ЖКТ. Концентрация прогестерона в плазме крови постепенно повышается в течение первого часа,  $C_{max}$  отмечается через 1-3 ч после приема. Концентрация прогестерона в плазме крови увеличивается от 0,13 нг/мл до 4,25 нг/мл через 1 ч, до 11,75 нг/мл – через 2 ч и составляет 8,37 нг/мл через 3 ч, 2 нг/мл – через 6 ч и 1,64 нг/мл – через 8 ч после приема. Основными метаболитами, которые определяются в плазме крови, являются  $\alpha$ - $\beta$ -прегнандиол, 20- $\alpha$ -гидрокси-дельта-4- $\alpha$ -прегнанонон и 5- $\alpha$ -дигидропрогестерон, 17-ОН-прогестерон. Выводится с мочой в виде метаболитов, 95% из них составляют глюкуронконъюгированные метаболиты, в основном 3-альфа, 5-бета-прегнандиол (прегнандион). Указанные метаболиты, которые определяются в плазме крови и в моче, аналогичны веществам, образующимся при физиологической секреции желтого тела.

**При интравагинальном введении** абсорбция происходит быстро, прогестерон накапливается в матке. Высокий уровень прогестерона наблюдается через 1 ч после введения.  $C_{max}$  прогестерона в плазме крови достигается через 2-6 ч после введения. При введении препарата по 100 мг 2 раза/сут средняя концентрация сохраняется на уровне 9,7 нг/мл в течение 24 ч. При введении в дозах более 200 мг/сут концентрация прогестерона соответствует I триместру беременности. Метаболизируется с образованием преимущественно 3- $\alpha$ , 5- $\beta$ -прегнандиола. Уровень 5- $\beta$ -прегнанонона в плазме не увеличивается. Выводится с мочой в виде метаболитов, основную часть составляет 3- $\alpha$ , 5- $\beta$ -прегнандиол (прегнандион). Это подтверждается постоянным повышением его концентрации ( $C_{max}$  142 нг/мл через 6 ч).

Способствует переходу слизистой оболочки матки из фазы пролиферации, вызываемой фолликулярным гормоном, в секреторную фазу. После оплодотворения способствует переходу в состояние, необходимое для развития оплодотворенной яйцеклетки. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб, стимулирует развитие концевых элементов молочной железы.

Стимулируя протеинлипазу, увеличивает запасы жира, повышает утилизацию глюкозы. Увеличивая концентрацию базального и стимулированного инсулина, способствует накоплению в печени гликогена, повышает выработку гонадотропных гормонов гипофиза; уменьшает азотемию, увеличивает выведение азота с мочой. Активирует рост секреторного отдела ацинусов молочных желез, индуцирует лактацию. Способствует образованию нормального эндометрия.

## 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  $C_6$ , можно получить прогестагены активные как при приеме внутрь, так и парентерально. Добавлением метильной группы атома  $C_6$  молекулы 17-гидроксипрогестерона ацетата синтезируется медроксипрогестерона ацетат, а при наличии двойной связи между атомами  $C_6$  и  $C_7$  – мегестрола ацетат. Дальнейшие манипуляции с молекулой мегестрола ацетата можно совершать, замещая метильную группу на хлоридную или расположив метильную группу так, чтобы она совмещала атомы  $C_1$  и  $2$ ; таким образом мегестрола ацетат превращается в ципротерона ацетат.

Фармакокинетика двух представителей этого класса ципротерона ацетата (ЦПА) и медроксипрогестерона ацетата (МПА) изучены 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 ( $t_{1/2\alpha}$ ) и 33 часа ( $t_{1/2\beta}$ ). Путиами первичного метаболизма являются реакции гидроксилирования, в частности до бр-гидрокси-МПА и 21-гидрокси-МПА, редукция  $\Delta^4$ -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 ГСПС. 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 ципротерона 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-β-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 (норpregнаны): демегестон, промегестон и номегестрола 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.

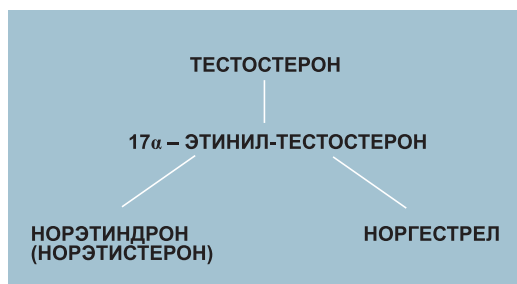
## Фармакология 19-норстероидов

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, линестренол и др. Группу этих соединений прогестативного действия без метильной группы ( $\text{CH}_3$ ) у  $\text{C}_{19}$  назвали 19-норстероидами. Предшественником современных норстероидов является первое прогестативное соединение, синтезированное N. Inhoffen и W. Hohlweg 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  $\text{C}_{17}$  (получается 17α-этинил-тестостерон) позволяет снизить андрогенное влияние и способствует усилению прогестагенной активности при приеме внутрь. В результате дополнительного перемещения у атома метильной группы  $\text{C}_{19}$  молекулы 17α-этинил-тестостерона можно получить норэтиндрон (норэтистерон) – активный пероральный прогестаген. Введение метильной группы у  $\text{C}_{18}$  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  $\text{C}_3$  левоноргестрела и добавить метиленовую группу у  $\text{C}_{11}$  получается молекула дезогестрела. Норгестимат образуется в результате окисления 3-го атома и введения ацетогруппы на  $\text{C}_{17}$ . Гестоден образуется благодаря наличию двойной связи между атомами  $\text{C}_{14}$  и  $\text{C}_{15}$ . 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, этинодиола диацетат, норэтиндрона ацетат, норэтиндрона 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  $C_3$  и двойной связи в кольце А молекулы. Для проявления андрогенной активности  $C_{19}$ -стероидов важны: наличие  $17\beta$ -оксигруппы; конформация кольца А, которая обеспечивается  $5\alpha$ -редукцией  $4C-5C$  двойной связи и отсутствием в нем дополнительной двойной связи; наличие 3-кетогруппы; присутствие  $10\beta$ -метильного радикала или вместо него  $17\alpha$ - и  $7\alpha$ -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 одинарной) у атома  $C_{17}$ . Гестагенная активность соединений возрастает, если атом водорода в положении  $C_{17}$  заменен на ОН-группу в  $\alpha$ - или  $\beta$ -позиции. Дополнительную прогестативную активность соединению придают кетогруппа в кольце А и двойная связь у  $C_{4,5}$  так же, как и кетогруппа у  $C_{20}$ . 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 большей 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 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 этинилэстрадиола 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 ( $3\beta$ -ОН-линестренол), который достаточно активно связывается с рецепторами эстрогенов. Очень небольшое андрогенное воздействие этой группы гестагенов объясняется, в первую очередь, норэтистероном и его метаболитом –  $3\alpha$ -дигидронорэтистероном, который связывается с андрогенными рецепторами почти вдвое активнее, чем норэтистерон. Подобным же образом в группе естественных андрогенов  $5\alpha$ -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  $C_{13}$  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 $\alpha$ . Два активных гестагена – левоноргестрел и дезогестрел имеют этиловую группу вместо метиловой, находящейся 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 $\alpha$ -этиниловой группой, дериваты норгестостерона 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 норгестостерона 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 норгестостерона 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.

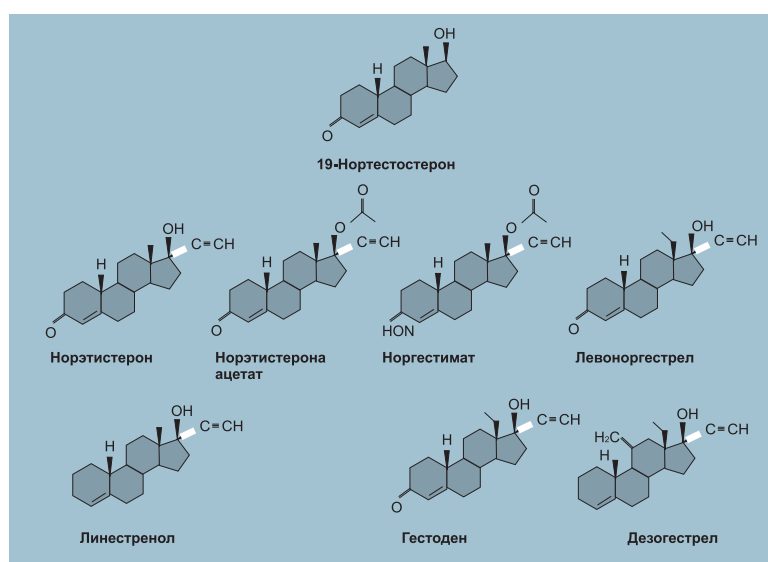


Рис. 11. Прогестагены, производные 19-норгестостерона (C<sub>19</sub>-стероиды)

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 ( $t_{1/2\alpha}$ ) и 8 часов ( $t_{1/2\beta}$ ). Самыми важными метаболитами являются несколько изомеров: 5 $\alpha$ -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 $\alpha$  препятствует действию ферментов, в результате чего НЭТ и его метаболиты подвергаются конъюгации в позиции 17 $\beta$ -гидрокси-группы молекулы. НЭТ накапливается в разных органах-мишенях, и 22% дозы аккумулируется в жировой ткани.

Норэтистерона ацетат быстро подвергается гидролизу в желудочно-кишечном 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, этинодиола 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)

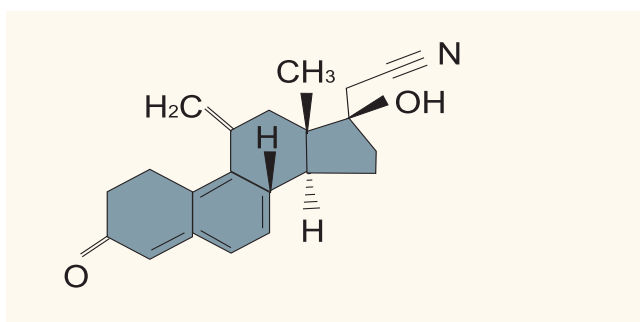
Норгестрел является единственным прогестагеном полностью синтетического происхождения. Во время синтеза образуется dl-норгестрел, который состоит из равных количеств гормонально активного l-изомера (левоноргестрела) и гормонально неактивного d-изомера. При применении dl-норгестрела наблюдается стереоселективный 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 мг 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  $\Delta^4$ -3-окси группы и гидроксирование в позициях 2 $\alpha$ , 10 $\beta$  и 16 $\beta$ , после чего происходит его конъюгация. Большинство метаболитов, циркулирующих в крови, являются сульфатами 3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -тетрагидро-ЛНГ, в то время как экскреция осуществляется в основном в форме глюкуронидов. Некоторое количество исходного ЛНГ циркулирует также в виде 17 $\beta$ -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 ГСПГ. 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 ГСПГ, 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 МГТ.

## Диеногест

В последние годы выделяют особую группу синтетических прогестагенов – это так называемые гибридные прогестагены. Первым представителем этой группы является диеногест. Диеногест отличается от других производных 19-нортестостерона тем, что содержит 17 $\alpha$ -цианметильную группу (-CH<sub>2</sub>CN) вместо 17 $\alpha$ -этиниловой группы и дополнительную двойную связь в В кольце (9-10 С). В результате этого изменился размер молекулы, ее гидрофобность и полярность, что в свою очередь, повлияло на абсорбцию, распределение и метаболизм соединения и придало диеногесту его специфические свойства.



*RTECS*: 17-альфа-цианометил-17-бета-гидрокси-эстра-4,9(10)-диен-3-он.

*USPDDN*: 17-гидрокси-3-оксо-19-нор-17альфа-прегна-4,9-диен-21-нитрил.

Фармакологический профиль диеногеста отличается высокой специфичностью в отношении гестагенных рецепторов (связывается только с данным типом рецепторов). В то же время препарат имеет клинически значимую антиандрогенную активность, которая ниже, чем у ципротерона ацетата. Диеногест обладает сильной гестагенной активностью, сравнимой с активностью 19-нортестостерона, при этом у него нет эстрогенного, антиэстрогенного и андрогенного действия. Диеногест – первый прогестаген, структурно близкий 19-нортестостерону, который имеет клинически значимую антиандрогенную активность [24].

Препарат полностью всасывается в ЖКТ, не подвергается пресистемному метаболизму и имеет высокую биодоступность (более 90%). Диеногест связывается с альбуминами плазмы на 91%. Для диеногеста характерна высокая *S*<sub>max</sub> (23,4 нг/мл), которая в 1,5 раза выше, чем у норэтистерона и практически в 10 раз выше, чем у других производных 19-нортестостерона. Эффект гестагена проявляется быстро. Диеногест не подавляет активность цитохрома P450, экскретируется почками и фекалиями в 86%.



## Дроспиренон

Дроспиренон – производное спиронолактона



Ярким представителем класса спиронолактона служит дроспиренон. Благодаря антиандрогенным свойствам дроспиренон оказывает терапевтическое воздействие на такие андрогензависимые заболевания, как акне, себорея, андрогенетическая алопеция. Дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, увеличивает выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение АД, массы тела, отеки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью, не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинрезистентность. Это, в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием, обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

После приема внутрь в широком диапазоне доз дроспиренон быстро и полностью абсорбируется. Биодоступность после перорального приема составляет 76–85%, прием пищи не влияет на биодоступность.  $C_{\max}$  в сыворотке (около 22 нг/мл) достигается приблизительно через 1 ч после однократного и многократного приема 2 мг дроспиренона. Снижение концентрации дроспиренона в сыворотке носит двухфазный характер с конечным  $T_{1/2}$  около 35–39 ч. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с ГСПС и кортикоид-связывающим глобулином (КССГ). Около 3–5% общей концентрации дроспиренона в сыворотке не связано с белком. Основными метаболитами в сыворотке человека являются кислая форма дроспиренона и 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфат. Оба метаболита образуются без участия системы цитохрома P450. Клиренс дроспиренона из сыворотки составляет 1,2–1,5 мл/мин/кг. Некоторая часть полученной дозы выводится в неизменном виде, большая часть – в виде метаболитов с мочой и калом в соотношении 1,2:1,4 и с  $T_{1/2}$  около 40 ч. Равновесная концентрация достигается примерно через 10 дней ежедневного приема. Вследствие длительного  $T_{1/2}$  дроспиренона равновесная концентрация в 2-3 раза превышает концентрацию после однократного приема.

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).

Таким образом, прогестагены различаются по своим свойствам, и каждый тип прогестагенов имеет свои преимущества. Уникальная особенность гибридных прогестагенов, к которым относится диеногест, заключается в том, что они объединили преимущества 19-нортестостерона и производных прогестерона. Для первых характерны следующие положительные качества: высокая биодоступность при приеме внутрь; короткий период полувыведения; выраженный гестагенный эффект на эндометрий; надежное подавление овуляции; хороший контроль менструального цикла.

**Таблица 7.** Неспецифическое связывание прогестагенов со стероидными рецепторами

Прогестаген	Антиэстрогенный	Андрогенный	Антиандрогенный	Эстрогенный	Антиминерал кортикоидный
<b>17-<math>\alpha</math>-ОН прогестагены</b>					
Прогестерон	+	-	-	-	+
Прогестерон (микронизированный)	+	-	-	-	+
Медроксипрогестерона ацетат (МПА)	+	$\pm$	+	-	-
Ципротерона ацетат (ЦПА)	+	-	++	-	-
Дидрогестерон (ДИД)	+	-	$\pm$	-	-
<b>19-норпрогестагены</b>					
Норэтистерон (НЭТ)	+	+	-	+	-
Левоноргестрел (ЛНГ)	++	+	-	-	-
Дезогестрел (ДГ)	+	-	-	-	-
Гестоден (ГД)	+	-	-	-	$\pm$
Диеногест	-	-	+	-	-
<b>Спиринолактон</b>					
Дроспиренон	+	-	+	-	+

**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 %	Albumin, %
Prog	50	0	0	10	100	0	0	36	17	80
MPA	115	5	0	29	160	0	0	0	0	88
СМА	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 (имплант), 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 МГТ

Прогестагены	Суточные дозы	Путь введения
Прогестерон (микронизированный)	100-200-300 мг	орально, вагинально
Медроксипрогестерона ацетат	10 мг	орально
Дидрогестерон	10-20 мг	орально
Ципротерона ацетат	1 мг	орально
Норэтистерона ацетат	1 мг	орально
Левоноргестрел	0,25-0,15 мг	орально, внутриматочно

## Тиболон

В идеале гормональная менопаузальная терапия (МГТ) должна оказывать тканеспецифическое действие, причем эстрогенный компонент устраняет приливы и предотвращает потерю костной ткани, в то время как прогестинный компонент защищает эндометрий. МГТ 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 МГТ с этих позиций, следует особо остановиться на синтетическом стероиде тиболоне, структурная молекула которого аналогична норэтинодрелу. С 2003 г. тиболон относился к классу STEAR-селективный тканеспецифичный модулятор эстрогеновых рецепторов. С 2008 г. – к классу гестагенов.

### Фармакология тиболона

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

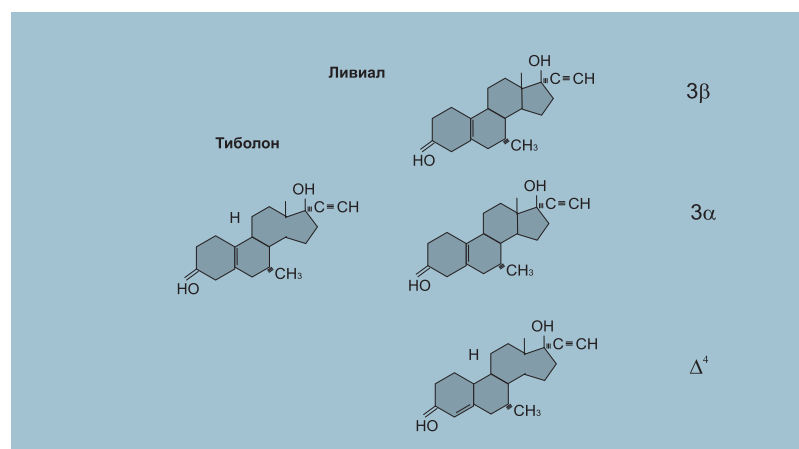


Рис. 12. Химическая структура тиболона и его метаболитов

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%).

$\Delta^4$ -изомер тиболона связывается только с цитозольным прогестероном (10,4%) и андрогенными рецепторами (29,1%), а метаболиты  $3\alpha$ -ОН и  $3\beta$ -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  $\Delta^4$ -изомер связывается и активирует прогестероновые (8%) и андрогеновые (20,3%) рецепторы, тогда как метаболиты  $3\alpha$ -ОН и  $3\beta$ -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*  $\Delta^4$ -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  $3\beta$ -гидроксистероиддегидро-геназы/изомеразы) в  $\Delta^4$ -изомер, который, в свою очередь, обладает сродством к рецепторам прогестерона и андрогенов + прогестаген/андрогенной активностью в клетках эндометрия.

### ***Внутриматочный путь введения гестагена***

Внутриматочная ЛНГ-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 импланта. 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 ГСПГ 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 менопаузальная гормональная терапия. Использование МГТ с учетом возраста, фазы климактерия, соматического, гинекологического анамнеза и статуса снижает частоту возникновения инфаркта миокарда на 35-50%, переломов шейки бедра на 35-40% при длительном применении, а также улучшает трофику урогенитального тракта, когнитивные способности и качество жизни женщин. Эффективность и безопасность МГТ выше при назначении женщинам до 60 лет.

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

1. использование натуральных эстрогенов и их аналогов;
2. минимально-оптимальные дозы гормонов, соответствующие уровню пременопаузального возраста;
3. снижение дозы гормонов с возрастом;
4. женщинам, подвергшимся гистерэктомии, назначается монотерапия эстрогенами;
5. сочетание эстрогенов с прогестагенами при сохраненной матке;
6. индивидуализация выбора препаратов и пути введения;
7. оценка пользы и риска.

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

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 МГТ.

Женщинам с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболическим синдромом предпочтительнее препараты, в состав которых входят прогестагены – производные прогестерона и спиронолактона или парентеральный путь введения гормонов. 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 МГТ, но при этом данные клинического обследования, желание пациентки и ее собственная оценка клинических симптомов должны всегда оставаться решающими в выборе или изменении соответствующего лечения.



**Приложение**

**STRAW+10: этапы старения репродуктивной системы женщин (2011)**

Менархе

ПМ (0)

Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Терминология	<b>РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД</b>						<b>ПЕРЕХОД В МЕНОПАУЗУ</b>		<b>ПОСТМENOПАЗУ</b>		
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний		
							<i>Перименопауза</i>				
Продолжительность	Различная				Различная	1-3 года	2 года (1+1)	3-6 лет	Остальной период жизни		
<b>ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ</b>											
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/продолжительности	Различная продолжительность стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более					
<b>ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ</b>											
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин В			Низкий Низкий	Различный* Низкий Низкий	↑Различный* Низкий Низкий	↑>25МЕ/л** Низкий Низкий	Различный* Низкий Низкий	Стабильный* Очень низкий Очень низкий			
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое			
<b>ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ</b>											
Симптомы						Вазомоторные симптомы <i>вероятно</i>		Усугубление симптомов атрофии мочеполового тракта			

## Эстроген

	Малая доза	Средняя доза	Большая доза
Конъюгированные эстрогены	0,3-0,45 мг/день	0,625 мг/день	1,25 мг/день
17β-эстрадиол	0,5-1,0 мг/день	1,5-2 мг/день	2 мг
Эстрадиол-валерат	0,5 мг/день	1 мг/день	2 мг/день
Трансдермальный пластырь эстрадиола	25-37,5 мкг/день	50 мкг/день	75-100 мкг/день
Гемигидратный гель эстрадиола	0,5 г/день	1,0 г/день	1,5 г/день
Эстрадиол-гель	1,25 г/день	2,5 г/день	

### Циклическая Р-ежедневная доза на 14 дней в течение месяца – наименьшая «безопасная» доза:

	Малая доза	Доза от средней до большой
Дидрогестерон	5 мг	10-20 мг
Микронизированный прогестерон	100 мг	200 мг
МРА	5 мг	5-10 мг
Ацетат норэтистерона (НЭТА)	1,25 мг	1,25-2,5 мг
Левоноргестрел	0,15 мг	0,15 мг

### Непрерывная Р-ежедневная доза – наименьшая «безопасная» доза:

	Малая доза	Доза от средней до большой
Дидрогестерон	5 мг	5 мг
Дроспиренон	0,25-0,5 мг	1-2 мг
Микронизированный прогестерон	100 мг	100-200 мг
МПА	2,5 мг	2,5-5 мг
Ацетат норэтистерона (НЭТА)	0,5-0,1 мг	>1,0-2,5 мг
ЛНГ-ВМС	выделение 20 мкг/24 ч	

## Тиболон

Тиболон	2,5 мг ежедневно
---------	------------------



**ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ,  
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИИ**

Состав	Перерыв в приеме	Кровотечение
<i>Прогестагены и эстрогены: комбинации для циклического приема</i>		
эстрадиола валерат 2 мг (~ 1,53 мг эстрадиола), левоноргестрел 0,15 мг	7 дней	да
эстрадиол 17β 2 мг или 1 мг, дидрогестерон 10 мг	нет	да
эстрадиола валерат 2 мг (~ 1,53 мг эстрадиола), медроксипрогестрон 10 мг	7 дней	да
эстрадиола валерат 2 мг, ципротерона ацетат 2 мг	7 дней	да
<i>Прогестагены и эстрогены: комбинации для непрерывного приема (монофазные препараты)</i>		
эстрадиол 17β 1 мг, дроспиренон 2 мг	нет	нет
эстрадиол 17β 0,5 мг, дроспиренон 0,25 мг	нет	нет
эстрадиол 17β 1 мг, дидрогестерон 5 мг	нет	нет
эстрадиола валерат 1 мг, медроксипрогестрон 2,5 мг	нет	нет
<i>Эстрогены</i>		
эстрадиол 17β 50 мкг/сут. (7-дн. пластырь; 4 шт. в упаковке)	У женщин с удаленной маткой – непрерывно или с 7-дневными перерывами; у женщин с интактной маткой – в комбинации с прогестагенами в циклическом или непрерывном режиме.	
эстрадиола валерат 2 мг (~ 1,53 мг эстрадиола)		
эстрадиола гемигидрат - гель д/наруж. прим. 0,1% (0,5 мг/пак.): пак. 28 шт; - гель д/наруж. прим. 0,1% (1 мг/пак): пак. 28 шт.		
эстрадиол 2,5 мг водно-спиртового геля содержат эстрадиола 1,5 мг; в тубах по 80 г с мерным шпателем		
<i>Другие гестагены</i>		
тиболон 2,5 мг	нет	нет
<i>Прогестагены</i>		
10 мг дидрогестерона (дюфастон) (20 табл. в упаковке)	Монотерапия либо в комбинации с эстрогенами в циклическом или непрерывном режиме.	
100 мг микронизированного прогестерона (утрожестан) (30 капсул в упаковке);		
100-200 мг микронизированного прогестерона (ипрожин) (15 и 30 капсул в упаковке)		

## ТИПЫ И ДОЗЫ РАЗЛИЧНЫХ ЭСТРОГЕНОВ В СОСТАВЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МГТ

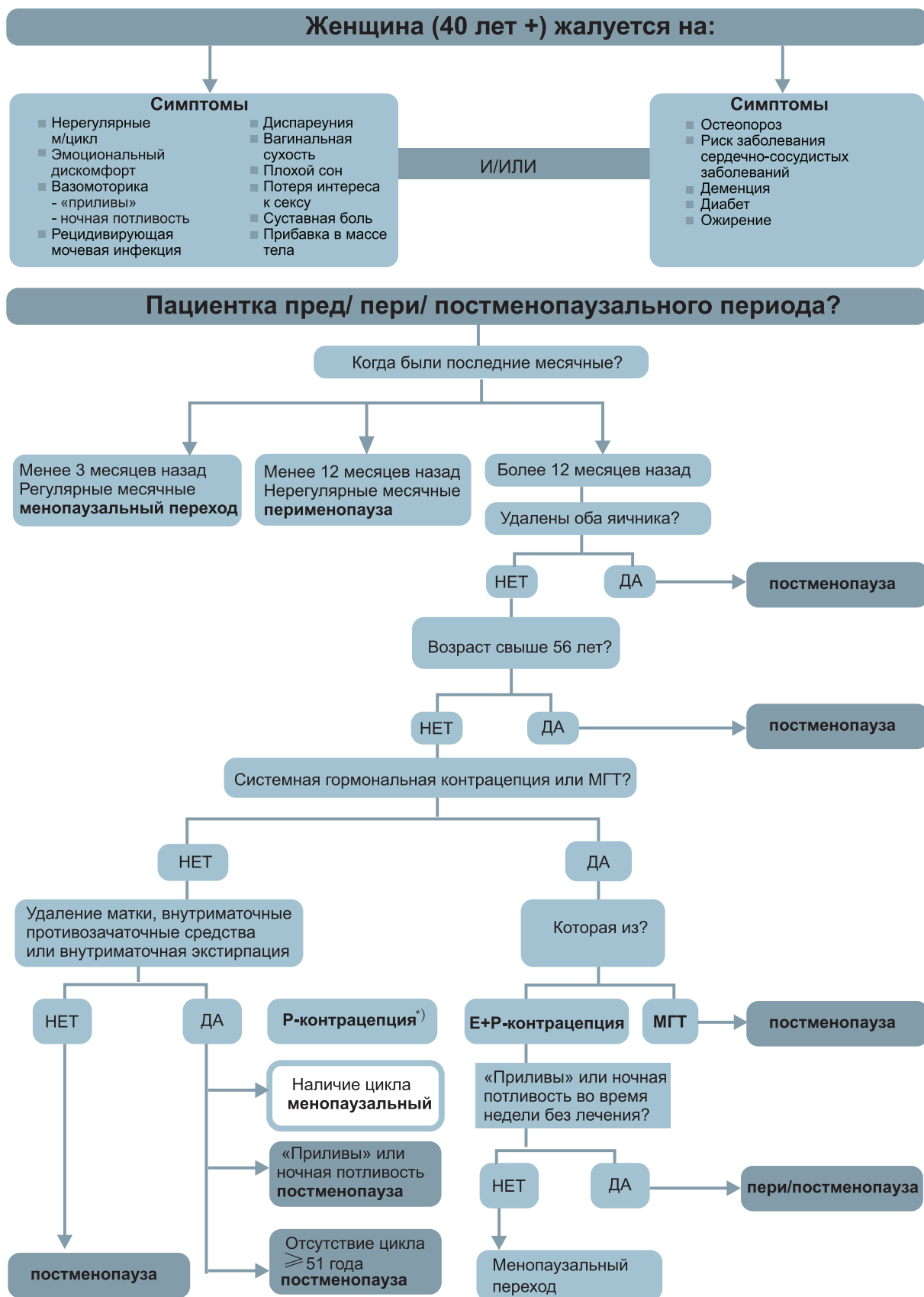
Тип эстрогена	Д о з ы			
	Высокая	Стандартная	Низкая	Ультранизкая
Микронизированный 17β-эстрадиол (мг)	4,0	2,0	1,0	0,5-0,25
Эстрадиола валерат (мг)	-	2,0	1,0	-
Трансдермальный 17β-эстрадиол (мкг)	100	50	25	14

## ПРЕПАРАТЫ С ЭСТРИОЛОМ

	Состав	Форма выпуска	
1	Овестин (эстриол, 1 мг/г)	крем вагинальный	MDS
2	Овестин (эстриол, 0,5 мг)	свечи	MDS
3	Овестин (эстриол, 2 мг)	таблетки	MDS
4	Триожиналь (эстриол, 0,2 мг, прогестерон 2,0 мг, культура лактобактерий <i>Lactobacillus casei</i> <i>rhamnosus Doderleini</i> )	капсулы вагинальные	Безен Хелскеа Рус
5	Гинофлор Э (эстриол 0,03 мг, ацидофильные лактобактерии)	таблетки вагинальные	«Мединова АГ»

## КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЖЕНЩИН МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДНОГО ВОЗРАСТА

Препарат	Состав
Клайра («Байер»)	Эстрадиола валерат, диеногест (динамический режим дозирования в течение цикла)
Зоэли (MSD)	Эстрадиол 17β 1,5мг, номегестрола ацетат 2,5мг
ВМС «Мирена» («Байер»)	Левоноргестрел 52мг



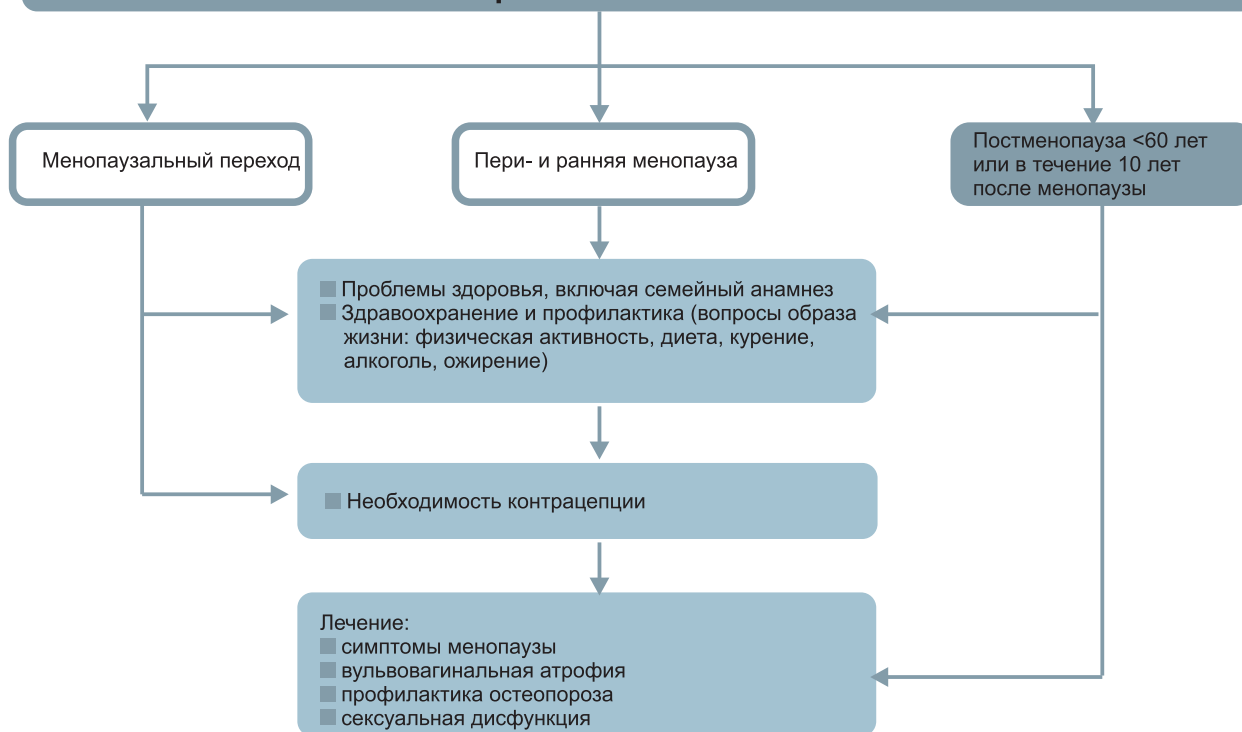
\*) диагноз требует подробной репродуктивной истории

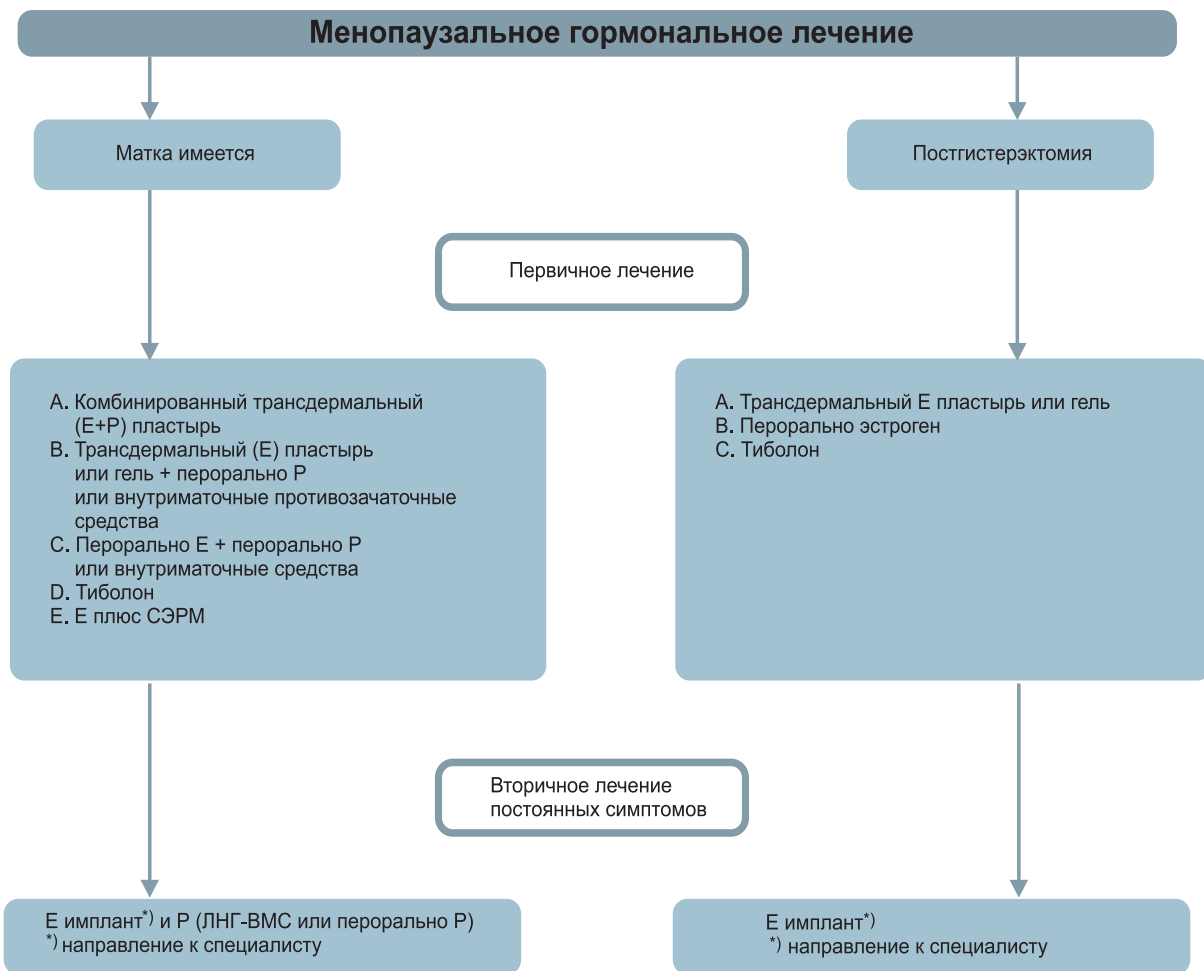
## Что вам нужно знать?

Необходимо полное обследование в независимости от того, что говорит женщина средних лет

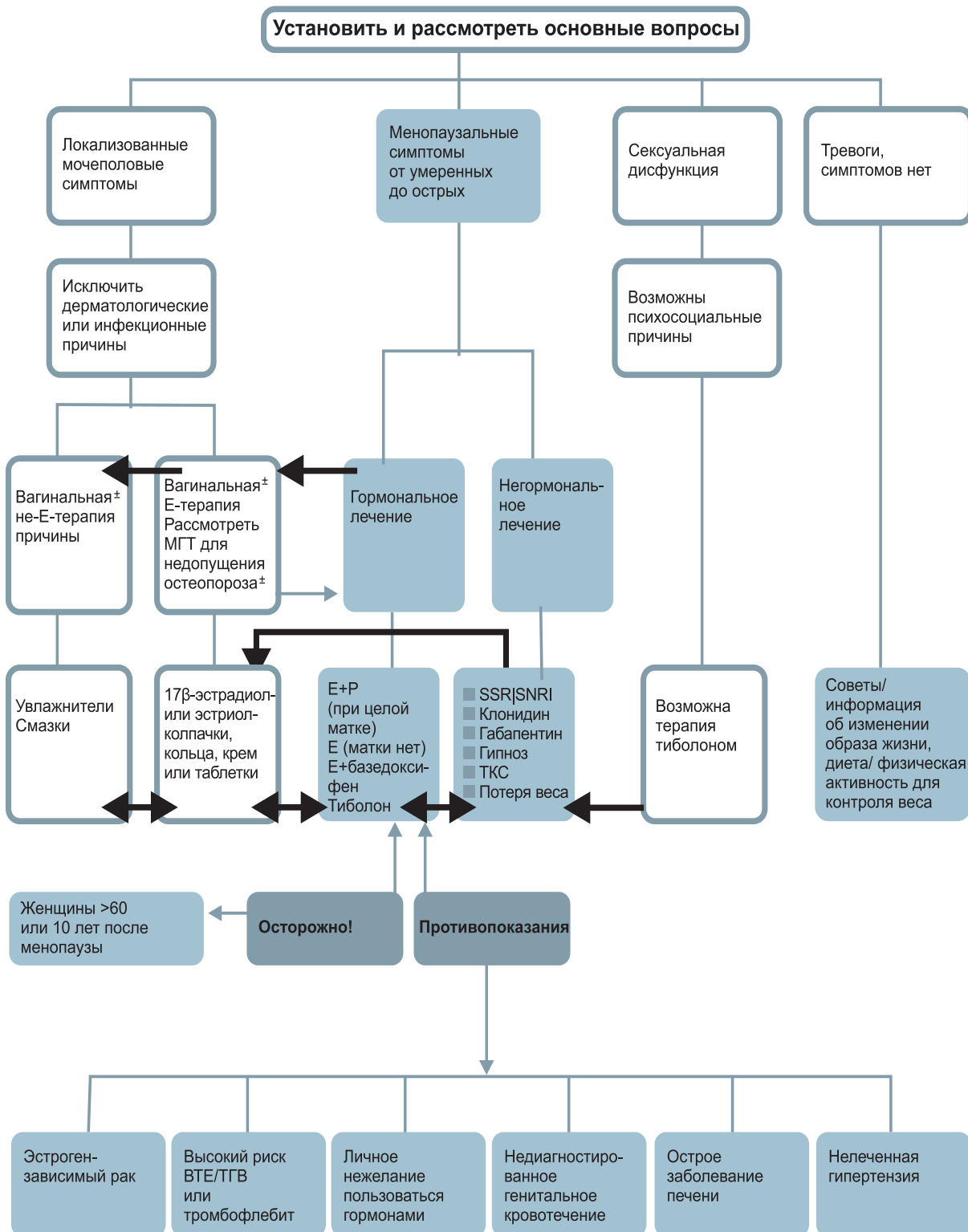


## Примите во внимание

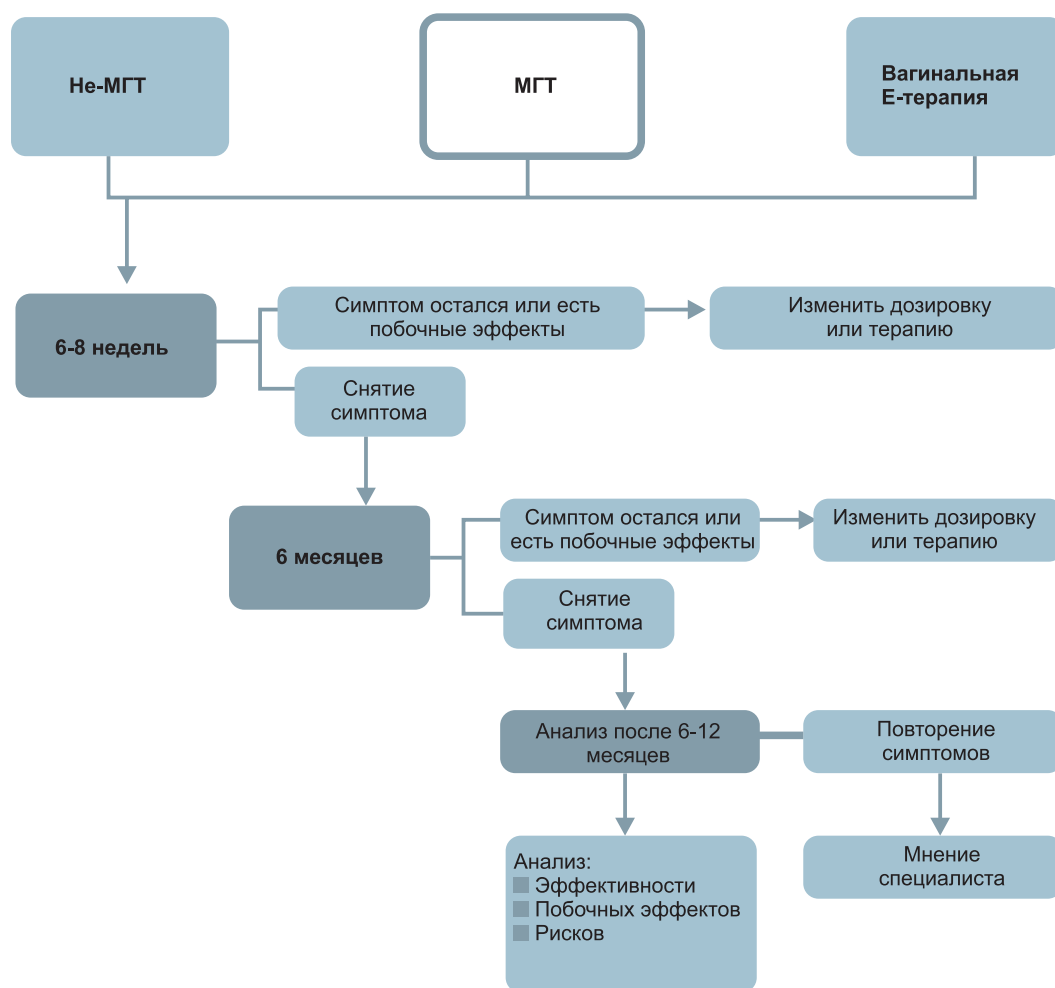


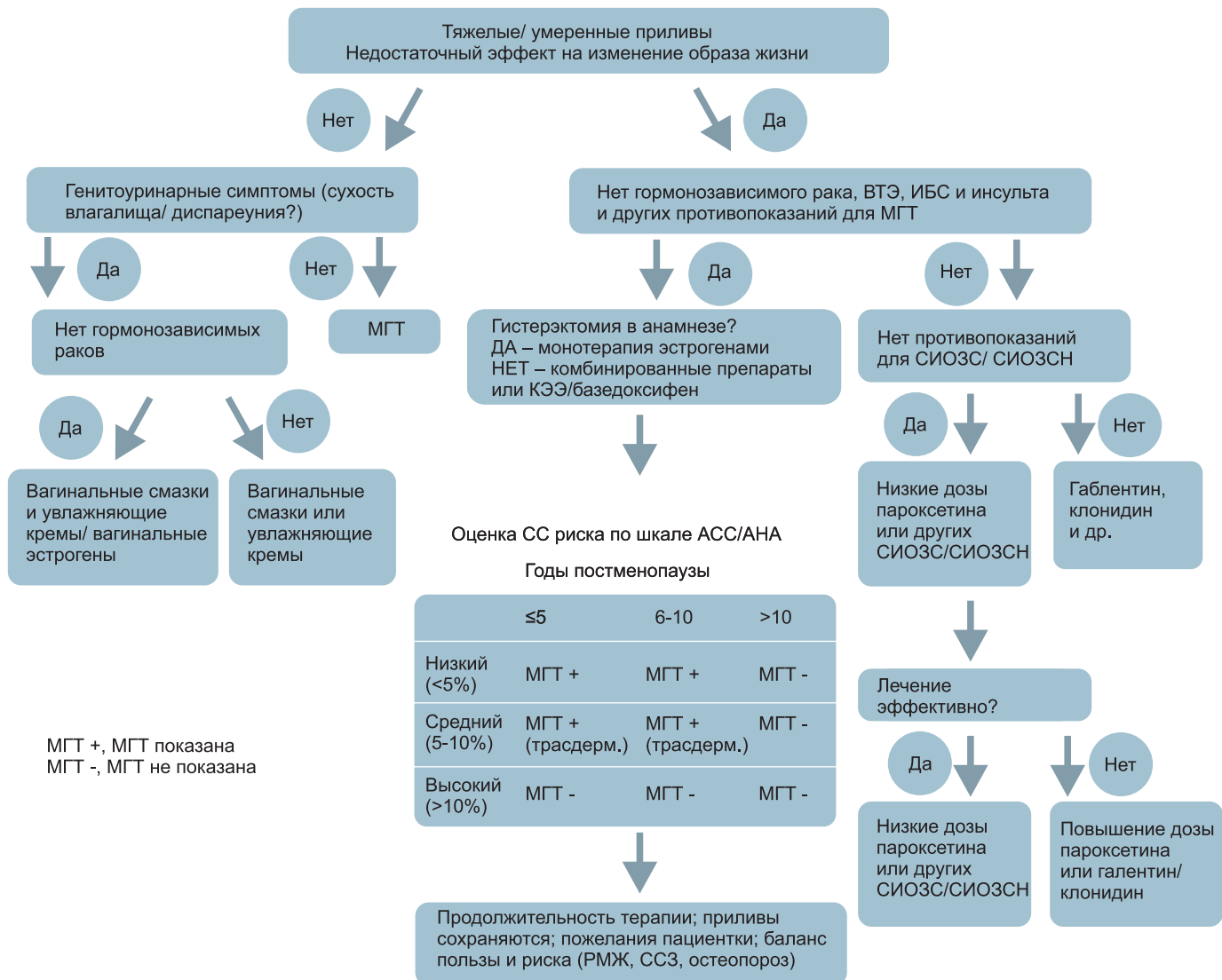


## Лечение менопаузального симптома





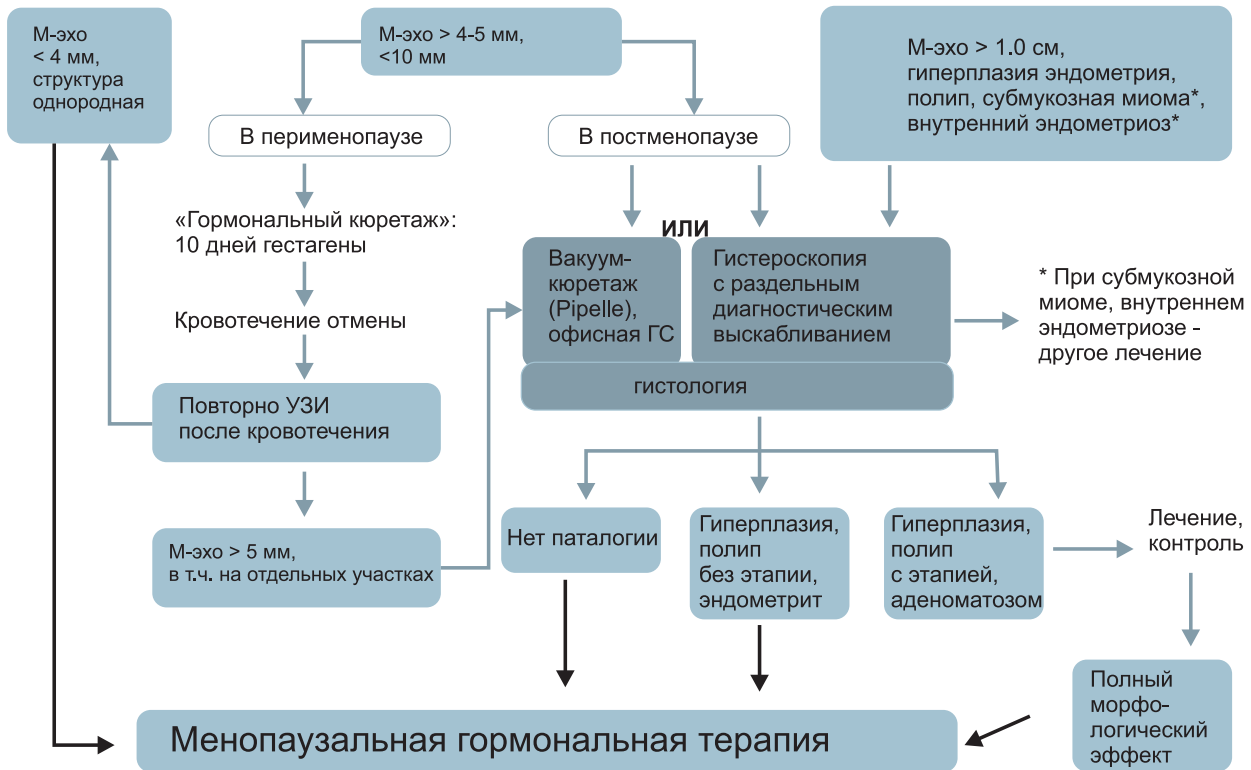




### Контроль эндометрия перед назначением ЗГТ

УЗИ эндометрия эндовагинальным датчиком

- в перименопаузе → сразу после менструации
- в постменопаузе → в любой день



## Список литературы

1. Anderson T.J. Cellular effects of progesterone on breast tissue // *Int. Proceeding J.* - 1989. - Vol.1. - N1. - P. 60-65.
2. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized // *Maturitas.* - 1995. - Vol. 22 (Suppl.) - S.1-5.
3. Bennink C. Опыт клинического применения тканеспецифического гормона Тиболона. - *J. Gynec. endocrinol.* - 1997. - Vol. 11, suppl I, P. 60-63.
4. Crook D., Godsland I.F., Worthington M. et al. A comparative metabolic study of two low estrogen dose oral contraceptives containing Gestodene or Desogestrel progestins // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1993. - Vol. 169. - P. 1183-1189.
5. Fanchin R., De Ziegler D., Bergeron C. et al. Transvaginal administration of Progesterone. - *Obstet. Gynecol.* - 1997. - Vol. 90. - N3. - P. 396-401.
6. Frazer D. Effects of norethisterone and norgestrel on the estrogenprimed endometrium // *Int Proc.* - 1989. - Vol 1. - N1. - P. 160.
7. Goebelsmann U. Pharmacokinetics of contraceptive steroids. *Contraceptive steroids, Pharmacology and Safety* // New York, Plenum Press. - 1986. - P. 67-106.
8. 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.
9. Hiroi M. et al. Radioimmunoassay of serum Provera in women following oral and intravaginal administration // *Steroids.* - 1975. - N 26. - P. 373-386.
10. Hirvonen E. Progestins // *Maturitas.* - 1996. - Vol. 23. suppl. - S3-18.
11. Humpel M., Wendt H., Dogs G. et al. Intraindividual comparison of pharmacokinetic parameters of d-norgestrel, lynestrenol and cyproterone acetate in 6 women. // *Contraception.* - 1977. - Vol 16. P. 199-215.
12. Kaufman J.M. Pharmacokinetics of oestrogens and hormone replacement therapy. // *Eur Menopause J.* - 1997. - Vol. 4. - P. 14-22.
13. 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.
14. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens // *Maturitas.* - 1990. - Vol. 12. - P.171-197.
15. Lobo R.A. et al. Consensus Development Conference on Progestogens // *Int. Proceeding J.* - 1989. - Vol. 1. - N 1. - P. 280.
16. Orme M.L. et al. Clinical pharmacokinetics of oral contraceptives steroids // *Clin. Pharmacokinet.* - 1983. - Vol. 8. - P. 95-136.
17. Stanczyk F.Z. Pharmacokinetics of Progestogens // *Int. Proceedings J.* - 1989. - Vol. 1. - N1. - P. 11-19.
18. Stumpf P.G. Pharmacokinetics of oestrogen // *J. Obst. and Gynecol.* - 1990. - Vol. 75. - P. 9-14.
19. 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.
20. Розен В.Б., Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны // М: Изд-во МГУ. - 1981. - 312с.
21. De Villiers T.J., Pines A., Panay N., et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *J. Climacteric* 2013; 16: 316-337.
22. Panay N., Namoda H., Arya R., et al. The 2013 British Menopause Society, Women Health Concern recommendation on hormone replacement therapy. *Menopause Int.* 2013. 19(2): 59-68.
23. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы/ коллектив авторов под ред. Сухих Г.Т. и В.П. Сметник // *Климактерий.* – 2015 - 43с.
24. Foster R.H., Wilde M.I. Dienogest // *Drugs.* – 1998. – Vol. 56. – P. 825-833.
25. Simonchini T. Modulatory effects of E4 on breast cancer cell invasion // *Symposium, Milan, 2015.*
26. Vincent A.J., Salamonsen L.A. The role of matrix metal-loproteinases and leukocytes in abnormal uterine bleeding associated with progestin-only contraceptives. *Hum Reprod* 2000; 15; Suppl. 3: 135-143.

# МГТ может быть назначена при следующих состояниях:

При выборе МГТ в следующих клинических ситуациях предпочтение следует отдать препарату, в состав которого входит гестаген - левоноргестрел – КЛИМОНОРМу.

- 01 | Диффузный внутренний эндометриоз I-II степени без клинических проявлений.
- 02 | Наличие миоматозных узлов (не более 3-4) межмышечной или межмышечно-подбрюшинной локализации, в стадии регресса, диаметр которых не превышает 3 см при нормальных размерах матки или при увеличении размеров до 6-7 нед. беременности. На фоне гормонотерапии каждые 6 месяцев необходим УЗИ-контроль, т.к. в некоторых случаях (пролиферирующая миома) может наблюдаться тенденция к увеличению размеров миоматозных узлов в первые месяцы лечения. При отсутствии дальнейшего роста узлов МГТ в этих случаях может быть продолжена.
- 03 | Наличие в анамнезе гиперпластических процессов эндометрия (простая железисто-кистозная гиперплазия)  
  
\*При наличии узловой формы внутреннего эндометриоза, субмукозной миомы, гиперплазии эндометрия (атипия, аденомиоз), независимо от наличия или отсутствия кровотечений, требуется специальное лечение.

1. Зайдиева Я.З. Влияние заместительной гормонотерапии на миому матки у женщин в климактерии. Гинекология, Т.2, №5 (2000).  
2. Georgiev D.B. Endometrial safety during administration... Klimonorm in perimenopausal women. Drugs of Today 2001,37 (Suppl.C): 31-35.

