

Синдром непереносимости гестагенов: причины и следствия

Что предпринять?

М.В. Майоров

Женская консультация городской поликлиники № 5 г. Харьков

Опубликовано в журнале Провизор 2004; 16: 31–33

«Cessante causa cessat effectus»
(«С устранением причины исчезает следствие», лат.)

Хорошо знакомая аббревиатура «СНГ» – отнюдь не аналог СССР постперестроечного периода. Это «синдром непереносимости гестагенов» – очередной не слишком известный представитель целого сонма новых, сравнительно новых, а также «хорошо забытых старых» заболеваний и синдромов.

Еще в 1935 году А. Butenandt и соавт. были удостоены Нобелевской премии за разработку методики синтеза прогестерона. Название этого гормона второй фазы менструального цикла, как известно, отражает основную точку его приложения в организме: «pro gestation» («для беременности»). В настоящее время имеется довольно большое число синтетических аналогов прогестерона – гестагенов, также именуемых прогестинами или прогестагенами (табл. 1) [7].

Физиологические эффекты гестагенов заключаются в секреторной трансформации эндометрия, торможении вызванной эстрогенами пролиферации слизистой оболочки матки и подготовке ее к имплантации бластоциста, обеспечении «покоя» эндометрию посредством понижения его чувствительности к окситоцину.

Биологические эффекты прогестерона также весьма многообразны. При беременности – это торможение продукции ФСГ (блокирующее рост новых «уже ненужных» фолликулов), усиление васкуляризации, пролиферации и секреторной деятельности желез эндометрия, ингибирование опосредованной через Т-лимфоциты реакции отторжения тканей, задержка в организме натрия и воды, выраженный пирогенный эффект, снижение (в I триместре) порога возбудимости мышечных волокон, что способствует вынашиванию беременности, торможение (во II и III триместрах) сократительной деятельности матки и т. д. [1, 2].

Однако различные эффекты прогестерона и его аналогов (табл. 2) проявляются не только во время беременности, в связи с чем гестагены весьма широко применяются и в гинекологической практике [5].

Основные показания к применению этой группы лекарственных препаратов: гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз, миома матки, протекторное действие на эндометрий при заместительной гормональной терапии (ЗГТ), профилактика некоторых осложнений при применении агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, альгодисменорея, предменструальный синдром, бесплодие, некоторые виды дисгормональных заболеваний молочных желез и др. [4, 8, 13].

На фармацевтическом рынке Украины имеется достаточно большой выбор препара-

Таблица 1

Классификация прогестагенов (по Саидовой Р.А., 2004)

Производные	Прогестагены
Ретропрогестерона	Дидрогестерон (дюфастон)
17-гидроксипрогестерона	Медроксипрогестерона ацетат Ципротерона ацетат
Тестостерона	Этистерон
19-норстероидов	Норэтистерон Линестренол Левоноргестрел Норгестимат Дезогестрел Гестоден Диенгест

тов, обладающих прогестагенным действием, но различающихся химической структурой и некоторыми особенностями действия. Это позволяет осуществлять назначение препаратов с учетом индивидуальных особенностей каждой пациентки (табл. 2 и 4), руководствуясь строгим указанием Цельса: «Primum non nocere!» («Прежде всего не вредить!», лат.)

Широкое назначение гестагенов больным различных возрастных групп с разнообразной как гинекологической, так и экстрагенитальной патологией, иногда порождает определенные проблемы, возникающие перед акушерами-гинекологами, а также врачами других специальностей при лечении экстрагенитальных заболеваний у женщин, которые получают гестагены [11].

Это проявление **синдрома непереносимости гестагенов (СНГ)**, представляющего собой комплекс неблагоприятных эффектов, связанных с системным действием некоторых прогестагенов на организм женщины (табл. 3).

Таблица 2

Биологические эффекты прогестагенов (по Neumann и Duesterberg, 1998)

Биологические эффекты	P	D	NE	LN	G	DG	CA	MPA
Эндометриальный	+	+	+	+	+	+	+	+
Антигонадотропный	+	-	+	+	+	+	+	+
Антиэстрогенный	+	+	+	+	+	-	+	+
Эстрогенный	-	-	+	-	-	-	-	-
Феминизация	-	-	-	-	-	+	+	-
Антиандрогенный	+	-	-	-	-	+	+	-
Анаболический	-	-	+	+	+	-	-	+
Вирилизация	-	-	+	+	+	-	-	+
Глюкокортикоидный	+	-	-	-	+	-	+	+
Антиминералкортикоидный	+	-	-	-	+	-	-	-

Примечание: P – прогестерон, D – дидрогестерон, NE – норэтистерон, LN – левоноргестрел, G – дезогестрел, DG – диенгест, CA – ципротерона ацетат, MPA – медроксипрогестерона ацетат

ТАРДИФЕРОН – золотой стандарт ВОЗ в лечении железодефицитной анемии

Симптомокомплексы, составляющие синдром непереносимости прогестагенов (по Татарчук Т.Ф., 2003)

Психопатологический	Метаболический	Физикальный
- беспокойство - раздражительность - агрессия - приступы паники - неугомонность - депрессивное настроение - нарушение концентрации - забывчивость - эмоциональная лабильность - вялость	- избыток массы тела с перераспределением жировой ткани - нарушение углеводного метаболизма (инсулинорезистентность) - увеличение сосудистой резистентности - нарушение липидного обмена (повышение индекса атерогенности)	- акне - себорея - вздутие живота (метеоризм) - отеки - слабость - головные боли - головокружение - напряжение в молочных железах (масталгия)

Развитие психопатологического компонента СНГ обусловлено особенностями метаболизма гестагенов в ЦНС. В результате обмена ряда синтетических прогестагенов образуются прегнанолон и его сульфат, которые являются антагонистами рецепторов ГАМК. Блокада А-рецепторов и В-рецепторов ГАМК, находящихся в различных органах и системах организма, может, в определенной мере, объяснить полиморфизм клинической симптоматики СНГ. Кроме воздействия на вышеозначенные рецепторы, прегнанолон повышает активность ферментов (моноаминоксидаза и катехол-О-метилтрансфераза), инактивирующих катехоламины (хорошо известные норадреналин, адреналин и дофамин), индоламины (серотонин) и увеличивает обратный захват серотонина (см. механизм действия антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина). Вышеизложенным, в определенной мере, объясняются депрессивные состояния, развивающиеся на фоне применения некоторых синтетических прогестагенов. В этих случаях целесообразно применение натурального прогестерона, метаболизирующегося в аллопрегнанолон (обеспечивающий мягкий седативный эффект), или дидрогестерона, не обладающего действием на ЦНС.

Метаболические побочные эффекты прогестагенов отмечаются обычно при длительном применении достаточно высоких доз препаратов. Механизмы их развития окончательно не выяснены, но профилактика этих эффектов настоятельно необходима. Это особенно важно при лечении пациенток с нарушениями липидного обмена, сахарным диабетом, ожирением, а также при повышенном риске развития этой патологии. Именно для этой категории больных особенно важен тщательный выбор типа прогестагена, его оптимальной дозировки и длительности лечения. Показаны препараты, не влияющие на липидный метаболизм и индифферентные в отношении углеводного метаболизма (дидрогестерон, норэтистерон).

Физикальные побочные эффекты прогестагенов связаны с их андрогенным действием – за счет связывания с андрогенными рецепторами (см. табл. 4). Они проявляются себореей, акне, алопецией, в связи с минералкортикоидными эффектами прогестагенов – периферическими отеками, при-

Таблица 4
Способность разных типов гестагенов взаимодействовать с прогестероновыми и андрогенными рецепторами (Donald P. McDonnell, 2000; Oettel M., Schillinger E., 1999; Yen S.S.C. et al., 1999)

Прогестагены	Прогестероновые рецепторы	Андрогенные рецепторы
Прогестерон	+	-
Дидрогестерон	++	-
Медрогестерон	+	-
Хлормадинона ацетат	++	+ -
Мегестрола ацетат	++	+ -
Медроксипрогестерона ацетат	++	+ -
Ципротерона ацетат	+	+ -
Демегестон	++	-
Промегестон	+++	-
Номегестрола ацетат	+++	-
Норэтинодрел	++	+
Левоноргестрел	+++	++
Норгестимат	+	+ -
3-кето-дезогестрел	+++	+
Гестоден	++	++

бавкой массы тела, метеоризмом, мигренью. Учитывая возможные системные эффекты препаратов, следует применять прогестагены с антиминокортикоидным действием (дропириенон, дидрогестерон) и без андрогенного влияния (дезогестрел, гестоден, дидрогестерон). Также весьма показаны ципротерона ацетат и диенгест, обеспечивающие антиандрогенное воздействие на организм.

«Argumenta non numeranda sed ponderanda sunt» («Доказательства определяются не количеством, а весомостью», лат.). Поэтому в свете изложенного большое значение для предотвращения СНГ имеет не только дифференцированное использование различных прогестагенов, но и поиск иных путей их введения, обеспечивающих минимальное системное воздействие на организм.

Многочисленные исследования последних лет посвящены трансвагинальному применению микронизированного прогестерона утрожестана. Данный препарат действует так же, как и натуральный прогестерон, не обладая андрогенными, антиандрогенными и глюкокортикоидными свойствами. Эффективность местного вагинального использования утрожестана обусловлена особенностями строения клеточной мембраны, гистологической и ультраструктурной организации многослойного плоского неороговевающего эпителия влагалища, кровно- и лимфоснабжения его слизистой оболочки и внутренних половых органов, воздействием на клетки-мишени с последующим проявлением биологических эф-

ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний

фектов. Натуральный микрогенизированный прогестерон быстро и в достаточном количестве абсорбируется, доказано его первичное прохождение через матку и эндометрий. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–6 ч после введения и сохраняется на уровне 9,7 мг/мл в течение 24 ч при назначении интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки [6].

В практической деятельности врача-гинеколога определенное клиническое значение имеет масталгия – субъективные болевые ощущения в груди различной интенсивности – симптом различных функциональных и органических заболеваний молочной железы. Это так называемые «циклическая масталгия», «мастопатия», масталгия, связанная с приемом оральных контрацептивов, беременностью, пубертатным и пременопаузальными периодами [12] – довольно распространенное функциональное патологическое состояние, проявляющееся нагрубанием и болезненностью молочных желез в предменструальный период, длящееся от 1 до 4 дней. Неприятные ощущения в молочных железах перед менструацией встречаются практически у всех женщин, однако интенсивность болей обычно незначительна и практически не приносит существенного дискомфорта. Более выраженные болевые ощущения, имеющие большую продолжительность, отражают наличие функциональных нарушений.

Этиология и патогенез различных видов масталгии в полной мере до сих пор не ясны, однако роль недостаточности прогестерона представляется наиболее достоверной. Это подтверждает высокую эффективность *трансдермального применения* геля Прожестожель, обеспечивающего максимальную концентрацию гормона в ткани молочной железы (местная концентрация в 10 раз превышает таковую в плазме) и практическое отсутствие его в системном кровотоке.

Одним из методов предупреждения развития синдрома непереносимости гестагенов является *применение внутриматочной гестагенсодержащей системы Мирена*. Она представляет собой полиэтиленовую Т-образную систему, включающую контейнер, в котором находится левоноргестрел. Благодаря специальной мембране, обеспечивается непрерывное равномерное контролируемое высвобождение 20 мкг этого прогестагена в сутки на протяжении не менее 5 лет (по некоторым данным, до 7 лет). При этом концентрация гормона в эндометрии в 1000 (одну тысячу!) раз превышает его содержание в плазме крови, что обеспечивает полную стромальную супрессию эндометрия при минимизации системного влияния на организм. Кроме контрацептивного эффекта, Мирена обладает рядом непротивопоказательных эффектов:

снижение объема и длительности менструаций, особенно у больных с явлениями мено-метроррагии, чаще всего ассоциированными с миомой матки и аденомиозом, профилактика роста миоматозных узлов и рецидивов железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия, облегчение болевого синдрома при альгодисменорее (особенно обусловленной эндометриозом),

Таким образом, для профилактики развития синдрома непереносимости гестагенов настоятельно необходимым является сугубо индивидуальный и дифференцированный подход к назначению препаратов, учитывающий все особенности их фармакодинамики, биотрансформации и метаболизма, а также возможные методы и пути применения. «*Quod erat demonstrandum*» («Что и требовалось доказать», лат.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. М: Мед. информ. агентство; 1999.
2. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В., Зупанец И.А., Хоменко В.Н. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Харьков: Мегаполис; 2002.
3. Доброхотова Ю.Э., Макаров О.В. Возможности применения утрожестана в гинекологии. Вестник 2000; 4: 44–46.
4. Кирющенко А.П., Жукова Е.В. Утрожестан в акушерско-гинекологической практике. Акушерство и гинекология 2001; 1: 39–40.
5. Майоров М.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике. Провизор 2004; 7: 26–29.
6. Майоров М.В. Заместительная гормональная терапия: панacea или очередная дань моде? Провизор 2003; 20: 42–46.
7. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М: Мед. информ. агентство; 2001.
8. Прилепская В.Н., Тагиева А.В. Гормональная внутриматочная рилинг- система «Мирена». Контрацепция и здоровье женщины 2000; 1: 11–17.
9. Саидова Р.А. Гормональная коррекция нарушений менструальной функции. Репродуктивное здоровье женщины 2004; 1: 75–78.
10. Татарчук Т.Ф. Принципы применения прогестагенов в гинекологии. Доктор 2001; 3: 39–42.
11. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (Клинические очерки). Ч. 1. К: Заповіт; 2003.
12. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы, сопровождающихся масталгией. Рус. мед. журн. 2000; 8 (18): 768–771.
13. Шамбах Х. (ред.) Гормонотерапия. М: Медицина; 1988.
14. Panay N., Studd J. Treatment of gestagen intolerance. Progress in the management of the Menopause. New York; 1998: 151–167.
15. Rogerio A. Lobo "Progestagens" Menopause: Biology and Pathobiology; 2000: 429–444.
16. Yen S.S.C., Jaffe R.B., Barbieri R.L. Reproductive Endocrinology. Philadelphia-Tokyo: W.B. Saunders Company; 1999: 823.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

МЕСЯЧНЫЕ ВЫЛЕЧАТ СТРАШНЫЕ БОЛЕЗНИ

Новое открытие позволит решить не только медицинские, но и этические проблемы, не нужно будет убивать младенцев. Ведь именно из этого материала делали лекарство для лечения инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета и многих других заболеваний.

Японские исследователи обнаружили новый источник ство-

ловых клеток: менструальная кровь. Ранее считалось, что добыть стволовые клетки человека можно только из костного мозга, пуповины и из эмбриональной ткани.

К несомненным плюсам открытия относится то, что источник стволовых клеток способен постоянно пополняться без вре-

да для окружающих. Японцы представили полученные данные на ежегодном симпозиуме кардиологов в Америке. Одобрение Ватикана на использование менструации как источника стволовых клеток будет получено, не сомневаются медики.

www.mignews.com.ua

ТАРДИФЕРОН — золотой стандарт ВОЗ в лечении железодефицитной анемии