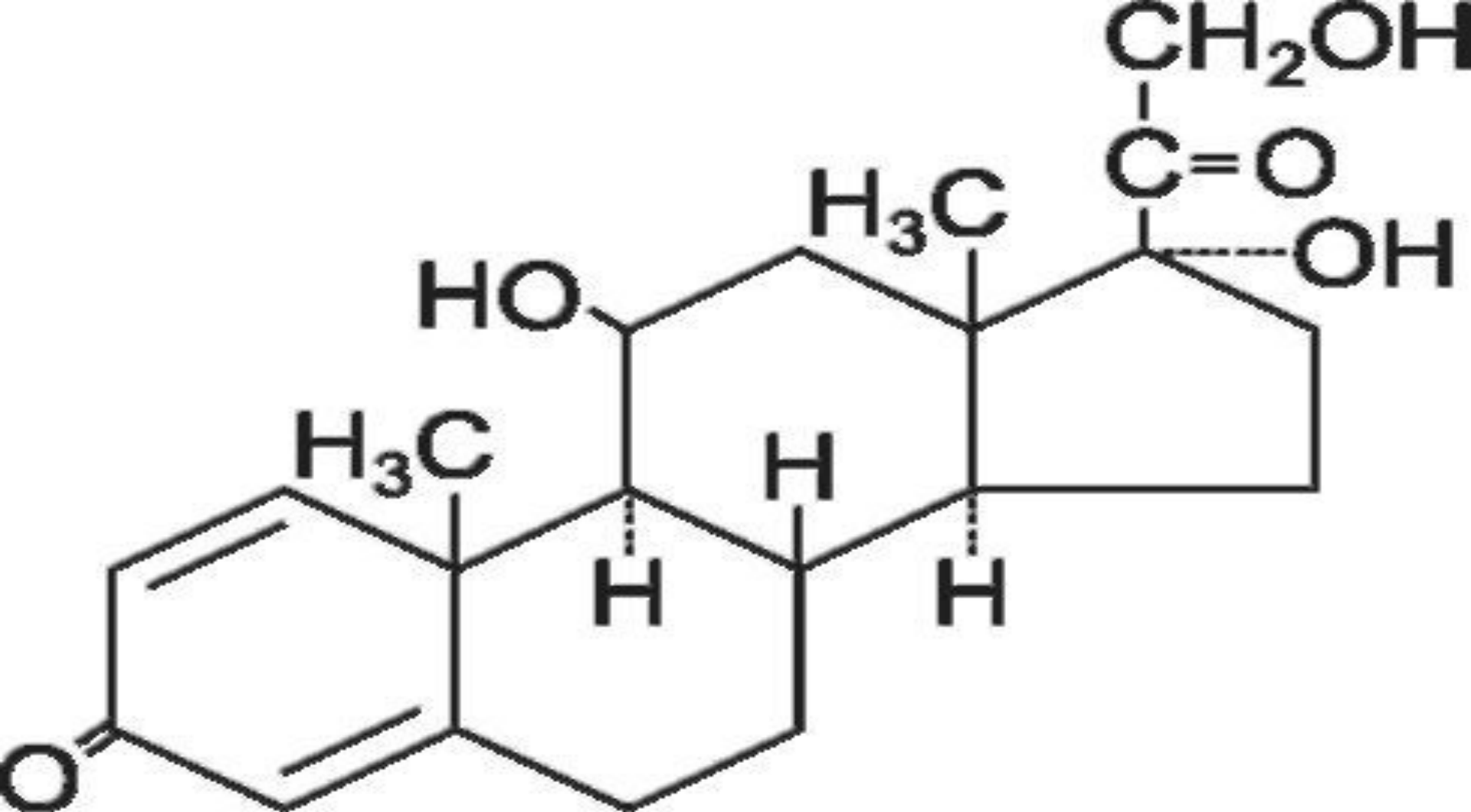


ПРЕПАРАТЫ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ,
ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ И
АНТАГОНИСТОВ

СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

- **Гормоны коры надпочечников
(глюкокортикоиды и минералокортикоиды)**
- **Гормоны половых желез
(женские и мужские половые гормоны)**
- **Являются производными
циклопентанпергидрофенантрена**
- **Предшественник всех стероидных гормонов -
прегненолон, синтезируемый из холестерина**



Преднизолон

СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

- **Высоко липофильные вещества, легко проникают через клеточную мембрану**
- **В цитоплазме связываются со специфическими рецепторами**
- **Комплекс гормон-рецептор транспортируется в ядро клетки, влияет на экспрессию различных генов**
- **Оказывает влияние на синтез и активность связанных с ними функциональных белков органа- мишени.**

Препараты гормонов коры надпочечников

- В 1948 г. швейцарский химик Тадеуш Рейхштейн и американский биохимик Эдвард Кендэлл впервые выделили кортикостероиды из коркового вещества надпочечников.
- В сентябре 1948 г. американский врач Филип Хенч ввел кортизон больному ревматоидным артритом.
- В результате пациент (после 6 лет, проведенных неподвижно вследствие сильных болей в суставах) начал самостоятельно вставать и ходить.

Препараты гормонов коры надпочечников

□ Минералокортикоиды

- В норме синтезируется 100-200 мкг/день

**Дезоксикортикостерона ацетат и
триметилацетат, флудрокортизон, кортинефф**

□ Влияют на минеральный обмен

□ Способствуют в дистальных отделах почечных канальцев:

- реабсорбции ионов натрия
- секреции ионов калия

□ В организме задерживается натрий и увеличивается выведение калия

ПРИМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ

- при болезни Аддисона,
- при миастении,
- первичной артериальной гипотензии с ортостатическими нарушениями

□ Вводят сублингвально или в/м

- при избытке возникают отеки,
- недостаток приводит к обезвоживанию организма

□ Антагонист минералокортикоидов – **спиронолактон (верошпирон)** блокирует рецепторы альдостерона —диуретик.

Глюкокортикоиды (ГК)

- Препараты системного действия
- Аналоги естественных гормонов:
 - Гидрокортизон (акортин, гидрокортизона ацетат, кортеф)
- идентичен по свойствам естественному гидрокортизону
- Синтетические производные гидрокортизона:
 - преднизолон (преднизолона ацетат, преднизолона гемисукцинат)
преднизон
 - метилпреднизолон (депо-медрол, медрол, метипред,
солумедрол, урбазон)
- отличается большей противовоспалительной активностью
- Фторированные синтетические производные глюкокортикоидов:
 - Дексаметазон (дексазон, сондекс)
 - Триамцинолон (полькортолон, кеналог, фторокорт)
 - активнее преднизолона

Глюкокортикоиды

□ Глюкокортикоиды для местного применения:

- Бетаметазон (целестодерм В, целестон)
 - Клобетазол (дермовейт)
- Метилпреднизолон ацепонат (адвантан)
 - Мометазон (элоком)
- Флуоцинолона ацетонид (синафлан, флуцинар);
 - Флукортолон (ультралан)
 - Флуметазон (локакортен, лоринден)

□ применяют в виде мазей и кремов при воспалительных заболеваниях кожи. Эти вещества плохо всасываются через кожу, и их системное действие незначительно.

□ Глюкокортикоиды для ингаляционного применения:

- Беклометазон (бекломет, бекодиск, бекотид)
 - будесонид (апулеин, пульмикорт)
 - флунизолид (ингакорт)
- флутиказон (кутивейт, фликсоназе, фликсотид)

□ Применяют при бронхиальной астме

При этом действие препаратов проявляется в основном в отношении

Влияние ГК на обменные процессы

□ углеводный обмен

- **Повышают уровень глюкозы крови —
глюконеогенез —
образование глюкозы в печени из белков и
жиров**
- **Уменьшают захват глюкозы тканями**
- **Увеличивают образование гликогена**

Влияние ГК на обменные процессы

□ жировой обмен

- Вызывает перераспределение жира:
- ✓ Увеличивают отложение жира на лице, шее, верхней части спины, груди, животе - стимулируют
 - липогенез
- ✓ уменьшают жировой слой на конечностях - стимулируют
 - липолиз

□ белковый обмен

- ✓ Угнетают синтез белка и способствуют распаду белка
 - катаболическое действие

Влияние ГК на обменные процессы

□ Влияние на кроветворение

- уменьшение в крови количества эозинофилов и лимфоцитов
- одновременно возрастает содержание эритроцитов, ретикулоцитов и нейтрофилов

□ умеренное минералокортикоидное действие

- задержка в организме натрия и воды
- Гипокалиемия
- Артериальная гипертензия
- Мышечная слабость

Главные внеметаболические эффекты глюкокортикоидов

□ **основа их медицинского применения**

- **противовоспалительный**

- **иммуносупрессивный**

- **противоаллергический**

- **противошоковый**

□ **в комплексной терапии опухолей**

Противовоспалительное действие ГК

□ угнетение фосфолипазы A_2 — нарушают образование арахидоновой кислоты и продуктов её превращения:

- провоспалительных простагландинов E_2 и I_2 — это тормозит экспрессию генов ЦОГ-2
- лейкотриенов- E_4, C_4, D_4 , медленно реагирующая субстанция анафилаксии - МРСА,
- фактора агрегации тромбоцитов-ФАТ
 - подавляют эксудативную фазу воспаления
- Улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления,
- стабилизируют субклеточные (лизосомальные) и клеточные мембраны,
 - препятствуют альтерации.

Противовоспалительное действие ГК

- Происходит угнетение функции лейкоцитов и особенно тканевых макрофагов
- что ограничивает их способность реагировать на
 - антигены,
 - митогены,
 - патогенные микроорганизмы,
- вырабатывать
 - кинины и пирогенные факторы
 - ограничивать очаг воспаления

Фосфолипиды клеточной мембраны

Фосфолипаза A₂ →

Арахидоновая кислота

← Циклооксигеназа

→ 5-Липоксигеназа

Циклические эндопероксиды (PGG₂, PGH₂)

← Простагландин-синтаза

← Простациклин-синтаза

← Тромбосан-синтаза

Простагландины

Простациклин (PGI₂)

Тромбосан A₂ (TXA₂)

5-HPETE

Лейкотриен A₄ (LTA₄)

← Гидролаза

← Глутатион-S-трансфераза
← γ-Глутамил-транспептидаза

Лейкотриен B₄ (LTB₄)

Лейкотриены C₄, D₄, E₄ (LTC₄, LTD₄, LTE₄)

Лизо-ФАТ

← Ацетил-трансфераза

ФАТ (PAF)

Воспаление
Боль
Лихорадка
Стимуляция миометрия
Понижение тонуса бронхов и периферических сосудов

Стимуляция миометрия
Повышение тонуса гладких мышц бронхов, желудочно-кишечного тракта

Понижение тонуса мезентериальных, коронарных, почечных сосудов и повышение тонуса легочных сосудов
Снижение агрегации тромбоцитов

Снижение агрегации тромбоцитов
Вазодилатация

Повышение агрегации тромбоцитов
Вазоконстрикция

Хемотаксис
Экссудация плазмы
Сокращение паренхимы легких
Участие в иммунных ответах

Повышение тонуса гладких мышц бронхов, желудочно-кишечного тракта
Экссудация плазмы
Сокращение паренхимы легких

Вазодилатация
Повышение проницаемости сосудов
Хемотаксис
Повышение агрегации тромбоцитов
Повышение тонуса гладких мышц бронхов и др.

Лейкотриены C₄, D₄ и E₄ являются основными биологическими компонентами МРСА (SPSA) — «медленно реагирующей субстанции анафилаксии». ФАТ (PAF) — фактор, активирующий тромбоциты



Иммуносупрессивное действие ГК

- ингибируют экспрессию генов, ответственных за синтез цитокинов, в частности интерлейкинов-1, -2, -4 и др., и таким образом снижают клеточный и гуморальный иммунитет:
 - Нарушают функции иммуноглобулинов, блокады Fc – рецепторов для иммуноглобулинов
 - Нарушает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов
 - Снижает активность Т - хелперов
 - Снижают фагоцитарную активность макрофагов, их способность обрабатывать и

Глюкокортикоиды

- **Противоаллергическое действие ГК**
 - **Нарушают выделение из тучных клеток медиаторов аллергии (гистамина, лейкотриенов)**

- **Противошоковое действие**
 - **уменьшают синтез фактора активации тромбоцитов (медиатора шока),**
 - **Стимулируют работу сердца (сократительную способность миокарда)**
 - **повышают артериальное давление (увеличивают высвобождение адреналина, норадреналина, повышают чувствительность рецепторов к ним).**

Глюкокортикоидная терапия

- 1. Возмещающая (надпочечниковая недостаточность, болезнь Аддисона) – лучше назначать природные средства – **кортизон, гидрокортизон**
- 2. Супрессивная - подавление стероидогенеза в коре надпочечников путем торможения выработки КЛ и АКТГ (при андрогенитальном синдроме) - **гидрокортизон**
- 3. Фармакодинамическая:
 - А) интенсивная (шок) – **метилпреднизолон, дексаметазон**
 - (5 мг/кг·сут);
 - Б) Пульс-терапия - однократное внутривенное введение очень больших доз (не менее 1 г) **метилпреднизолона** в течение короткого времени (30-60 мин). В) Лимитирующая (длительная - при бронхиальной астме, коллагенозах, неспецифическом язвенном колите и т.д.)
 - Г) Альтернирующая (1-ый день –двойная доза, 2-ой - перерыв)

Фармакокинетика глюкокортикоидов

□ **ФК определяют:**

- **пути введения**
- **особенности химического строения.**

Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты

- 1.хорошо растворяются в воде**
- 2.быстрый и кратковременный эффект.**

Ацетаты и ацетониды

- 1.пролонгированное действие,**
- 2.в воде не растворяются;**
- 3.назначают в форме суспензии**

Галогенизированные (фторированные)

- 1.высокая противовоспалительная активность**
- 2.низкая минералокортикоидная активность**
- 3.увеличение числа атомов фтора в молекуле приводит к снижению всасывания препарата через неповрежденную кожу.**

Применение ГК

- Аутоиммунные и аллергические заболевания, сопровождающиеся выраженными воспалительными проявлениями:
 - поражении соединительной ткани - коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и др.)
 - ревматоидном артрите
 - бронхиальной астме
 - иритах и иридоциклитах
 - экземах и др.

- Лейкозы, лимфомы

- Анафилактический, ожоговый, травматический шок.

Побочные эффекты ГК

- **Остеопороз (нарушают образование белкового матрикса костной ткани)**
- **Изъязвления слизистой оболочки ЖКТ (нарушение продукции простагландинов, обладающих гастропротекторным действием, катаболическое действие на клетки слизистой)**
- **Снижение сопротивляемости к инфекционным заболеваниям (иммуносупрессорное действие)**
- **Гипергликемия, глюкозурия («стероидный диабет»)**
- **Задняя субкапсулярная катаракта**
- **Уменьшение мышечной массы конечностей**
- **Расстройства ВНД (эйфория, паранойя, депрессии с суицидальными попытками)**

Побочные эффекты ГК

- При длительном применении ГК могут вызвать атрофию надпочечников - синдром «отмены» (подавляют секрецию АКТГ)
 - Атрофия может сохраняться до года, требует длительного систематического лечения

- Для предупреждения атрофии рекомендуется:
 - прием препаратов в 8 часов утра (наибольший уровень ГК в плазме крови, в меньшей степени угнетается продукция АКТГ)
 - после окончания курса лечения препараты отменяют поэтапно, постепенно уменьшая дозу
 - Для стимуляции коры надпочечников – препарат кортикотропина - **тетракозактид**

Метаболические эффекты кортикостероидов

Группа стероидных гормонов	Эффекты	Следствие эффекта при длительном приеме больших доз
Глюкокортикоиды	Уменьшение активности адренокортикотропного гормона	Угнетение функции коры надпочечников и ее атрофия
	Снижение захвата глюкозы тканями	Развитие стероидного сахарного диабета
	Повышение глюконеогенеза	
	Повышение уровня глюкозы в крови	
	Повышение катаболизма белков	Мышечное истощение, истончение кожи

Метаболические эффекты кортикостероидов

Группа стероидных гормонов	Эффекты	Следствие эффекта при длительном приеме больших доз
	Снижение синтеза белков (антител)	Повышение восприимчивости к инфекциям
	Повышение катаболизма костной ткани	Задержка роста костей (у детей) и остеопороз
	Повышение секреции соляной кислоты и пепсина	Изъязвление слизистой оболочки желудка и пищевода
	Перераспределение жировой ткани с верхних и нижних конечностей на туловище и лицо	Округление и покраснение лица (лунообразное лицо). Появление багровых полос растяжения кожи (стрии)
	Возбуждение ЦНС	Стероидные психозы (от эйфории до депрессии)
Минералокортикоиды	Повышение экскреции K^+ и H^+	Задержка в организме натрия и воды.
	Повышение реабсорбции Na^+	Гипокалиемия. Артериальная гипертензия. Мышечная слабость

Антагонисты ГК

Аминоглютетимид

- Нарушает превращение холестерина в прегненолон

Метирапон

- Нарушает образование ГК и минералокортикоидов

Препараты женских половых гормонов

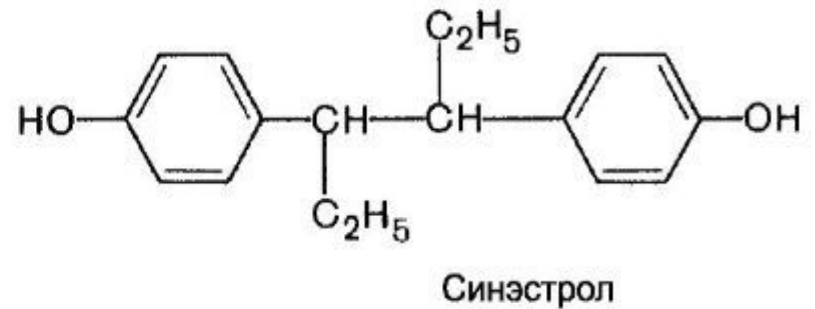
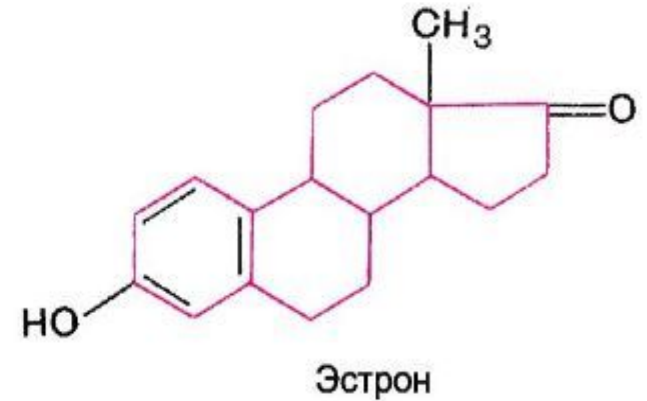
□ вырабатываются яичниками

- Эстрогены

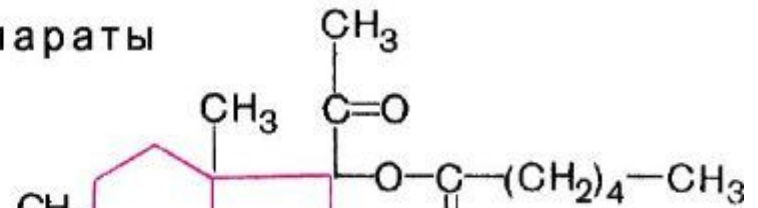
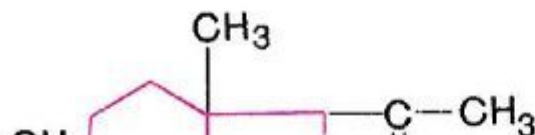
- продуцируются фолликулами яичников
- определяют развитие вторичных половых признаков и пролиферативную фазу в первую половину менструального цикла
- регуляция их уровня в плазме крови осуществляется ФСГ по принципу обратной отрицательной связи

Химические структуры некоторых эстрогенных и гестагенных препаратов и их антагонистов

Эстрогенные препараты



Гестагенные препараты



Препараты женских половых гормонов

**Эстрадиола дипропионат, этинилэстрадиол,
гексэстрол (синэстрол)**

□ Применение

- В порядке заместительной терапии при первичной недостаточности (недоразвитие половых органов, задержка менструаций и т.п.)
- При бесплодии, нарушениях менструального цикла в сочетании с гестагенными препаратами (в первой половине цикла назначают **эстроген**, во второй – **гестаген**, имитируя естественный гормональный фон)
- Комбинированные препараты эстрогенов в сочетании с гестагенами (**климен, климонорм, трисеквенс**) — женщинам при климактерических расстройствах (препятствуют развитию остеопороза, оказывают благоприятное влияние на липидный состав крови)
- **Гексэстрол** применяют при раке предстательной

Препараты женских половых гормонов

□ Побочные эффекты:

- Тошнота, рвота, анорексия
- Нагрубание молочных желез
- Отеки (задержка натрия и воды)
- Нарушение функции печени
- Повышение свертываемости крови (повышение II, IX, X факторов, фибриногена, снижение антитромбина III), возможны тромбозы

Антиэстрогенные препараты

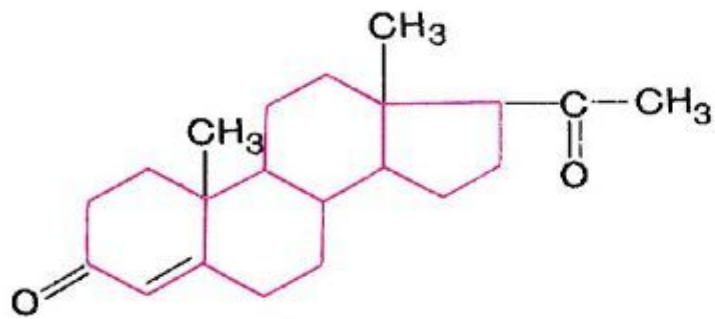
Кломифен, тамоксифен, торемифен, анастрозол, летрозол

- Блокируют рецепторы эстрогенов в гипоталамусе и гипофизе
 - Ослабляют их тормозное влияние на продукцию ФСГ и ЛГ — секреция этих гормонов увеличивается
- Применяют:
- При бесплодии (индукторы овуляции)
 - При ановуляторных кровотечениях
 - При раке молочной железы

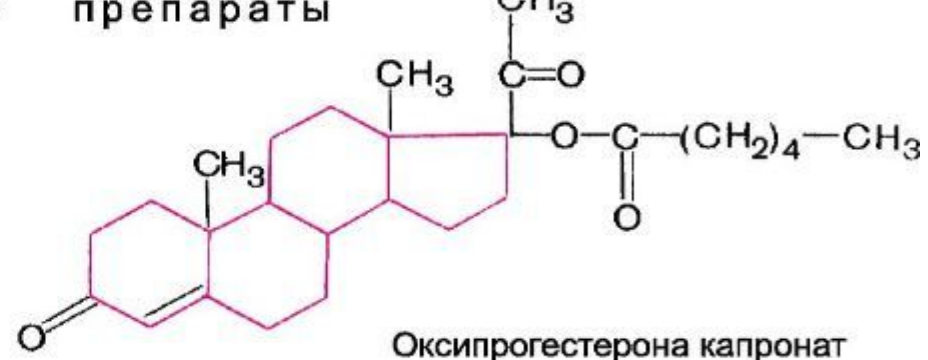
Гестагены

- **Продуцируются желтым телом**
- **Способствуют развитию секреторной фазы цикла**
- **Уровень их в плазме крови зависит от активности лютеинизирующего гормона гипофиза и гонадотропин-релизинг гормона гипоталамуса по принципу обратной отрицательной связи**

Гестагенные препараты



Прогестерон



Оксипрогестерона капронат

Антиэстрогенный препарат



Кломифена цитрат

Антигестагенный препарат



Мифепристон

Гестагены

Прогестерон, оксипрогестерона капронат, аллилэстренол (туранал), левоноргестрел, линестренол, норэтистерон

□ Применение:

- Угрожающий выкидыш во время беременности
- При бесплодии
- Нарушениях менструального цикла
- Входят в состав противозачаточных средств

□ Побочные эффекты: акне, задержка жидкости в организме, увеличение массы тела, бессонница, депрессия, гирсутизм, нарушения менструального цикла

Антигестагенный препарат

Мифепристон

- Частичный агонист гестагенных рецепторов
 - Препятствует действию прогестерона
- Применяется для прерывания беременности в первом триместре (назначают однократно внутрь, через 48 часов применяют препарат простагландина E₁)
- Может быть использован в качестве посткоитального противозачаточного средства (нарушает овуляцию).

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ (КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ) СРЕДСТВА

□ Эстроген-гестагенные препараты

- В качестве эстрогена – **этинилэстрадиол**
- В качестве гестагена – **левоноргестрел, норэтистерон, гестоден**

□ Механизм действия:

- Угнетают продукцию ФСГ и ЛГ, замедляют рост фолликулов яичников и предупреждают овуляцию
- Повышают вязкость слизи в канале шейки матки (затрудняется проникновение сперматозоидов)
- Замедляют продвижение яйцеклетки по маточным трубам
- Нарушают имплантацию яйцеклетки в эндометрий

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ (КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ) СРЕДСТВА

□ Монофазные препараты

Логест, ригевидон, марвелон

- При 28 дневном менструальном цикле принимают внутрь в одно и тоже время по 1 таблетке начиная с первого дня менструации в течение 21 дня, затем следует 7 дневный перерыв

□ Двухфазные препараты

Антеовин

- Два вида таблеток:
 - ✓ Белые содержат равные количества эстрогена и гестагена
 - ✓ Розовые – в 2,5 раза больше гестагена
- Первые 11 дней принимают белые таблетки
- Следующие 10 дней розовые таблетки

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ (КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ) СРЕДСТВА

□ *Трехфазные препараты*

Тризистон, триквилар, три-регол

- 6 таблеток желтого цвета (содержат минимальные количества эстрогена и гестагена)
- 5 таблеток красного цвета (более высокое содержание эстрогена и гестагена)
- 10 таблеток белого цвета (минимальное количество эстрогена и высокое – гестагена)
- Принимают последовательно в течении 21 дня

□ Преимущества:

- подбираются оптимальные дозы гормонов —
- колебания их концентраций в крови соответствуют наблюдаемым в течение обычного менструального цикла
- позволяет уменьшить частоту побочных эффектов.

Побочные эффекты, характерные для соответствующих гормональных препаратов

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ (КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ) СРЕДСТВА

□ Гестагенные препараты

Экслютон

□ Содержит **линестренол**

- Принимают ежедневно в течение 28 дней
- #### □ Побочные эффекты: маточное кровотечение, олигоменорея, акне, увеличение массы тела, гирсутизм и др.

□ Посткоитальные контрацептивы

Эскапел, Постинор

- Таблетки с высокой дозой гестагена (**левоноргестрела** – 1,5 мг)
- Обладают выраженным гестагенным и антиэстрогенным действием
- Вызывают регрессию пролиферации эндометрия
- Препятствуют имплантации яйцеклетки
- Эффективны в период преовуляторной фазы менструального цикла

Препараты мужских половых гормонов

андрогенные препараты

Тестостерона пропионат, метилтестостерон

□ Применяют при:

- Недостаточном половом развитии
- Импотенции
- Женщинам при раке молочной железы

□ Побочные эффекты:

- Задержка натрия и воды, отеки
- Гиперкальциемия
- Тошнота
- Холестатическая желтуха
- Парестезии
- Депрессия
- У женщин – маскулинизация

Препараты мужских половых гормонов

- При назначении мальчикам – замедляется рост
- Назначаются строго по показаниям, т.к. их применение ведет к уменьшению продукции естественного андрогенного гормона и наступает атрофия клеток, которые вырабатывают тестостерон
 - Антиандрогенные препараты
 - **Ципротерон, флутамид** (блокируют рецепторы андрогенов)
 - Применяются при раке предстательной железы
 - **Финастерид (проскар)**
 - Ингибирует 5 α -редуктазу, нарушает образование активного метаболита дигидротестостерона, который регулирует обменные процессы в предстательной железе (органе-мишени для андрогенов)
 - Применяется при доброкачественной гиперплазии

Анаболические стероиды

- Соединения сходные по химической структуре с андрогенами, но имеют больший анаболический индекс.
 - Также как и андрогены стимулируют синтез белков и кальцификацию костной ткани
- Андрогенное действие выражено в меньшей степени

Нандролон (ретаболил)

- Вводят в/м 1 раз в 3-4 недели
- Обладает выраженным гестагенным действием
- Предотвращает гипотрофию коры надпочечников (хорошо комбинировать с глюкокортикоидами для профилактики атрофии коры).

- Побочные эффекты:
 - У детей – задержка роста, раннее половое созревание
 - У женщин – маскулинизация
 - У мужчин – раздражительность, повышение агрессивности, колебания настроения, снижение половой функции (сперматогенеза) и др.

Соотношение андрогенной и анаболической активности по сравнению с тестостероном, В%

Препарат	Андрогенная активность	Анаболическая активность	Соотношение
Тестостерон-пропионат	100	100	1:1
Метилтестостерон	17-24	26-63	1:2
Андростенолон	7-15	22-380	1:4
Метиландростендиол	2,5-10	1-100	1:10
Нероболлил	6-16	50-500	1;18
Ретаболлил			

Анаболические стероиды

□ Вызываемые эффекты:

- Задержка азота
- Снижение концентрации мочевины в моче
- Увеличение общего белка
- Задержка Са, Р, S
- Усиление синтеза белка в костях
- Увеличение активности остеобластов
- Увеличение роста костей в длину
- Усиление синтеза РНК
- Увеличение массы и мышечной силы
- Стимуляция развития матки
- Усиление полового чувства

Анаболические стероиды

□ Показания к применению:

- 1. Рефрактерные анемии
- 2. Низкорослость мальчиков (осторожно!)
- 3. Остеопороз у пожилых, переломы костей, костная пластика
- 4. Миопатии, прогрессирующая мышечная дистрофия.
- 5. Заболевания, сопровождающиеся потерей белка (ожоги, нефротический синдром, кахексия, инфекции, гипотрофии и др.)
- 6. ИБС (инфаркт миокарда) миокардит, атеросклеротический кардиосклероз и др.
- 7. Язвенная болезнь
- Рак молочных желез (**медротестрона пропионат** или пролонгированная форма - **пролотестерон**).

Анаболические стероиды

□ Побочные эффекты:

- Вирилизация (маскулинизация) у женщин (гирсутизм, угревая сыпь, менструальные нарушения, низкий голос, увеличение клитора, атрофия молочных желез).
- Прекращение роста детей
- Отеки (задержка жидкости), артериальная гипертензия.
- Нарушение функции печени (холестааз, в крови повышение АЛТ, АСП, щелочной фосфатазы, билирубина, вплоть до появления клинических признаков желтухи). Гиперплазия предстательной железы, рак простаты
- Полицитемия
- Гинекомастия, приапизм (могут появиться а начале лечения) импотенция, гермафродитизм у девочек



ТГМУ

Тюменский Государственный
Медицинский Университет

Спасибо за внимание!