

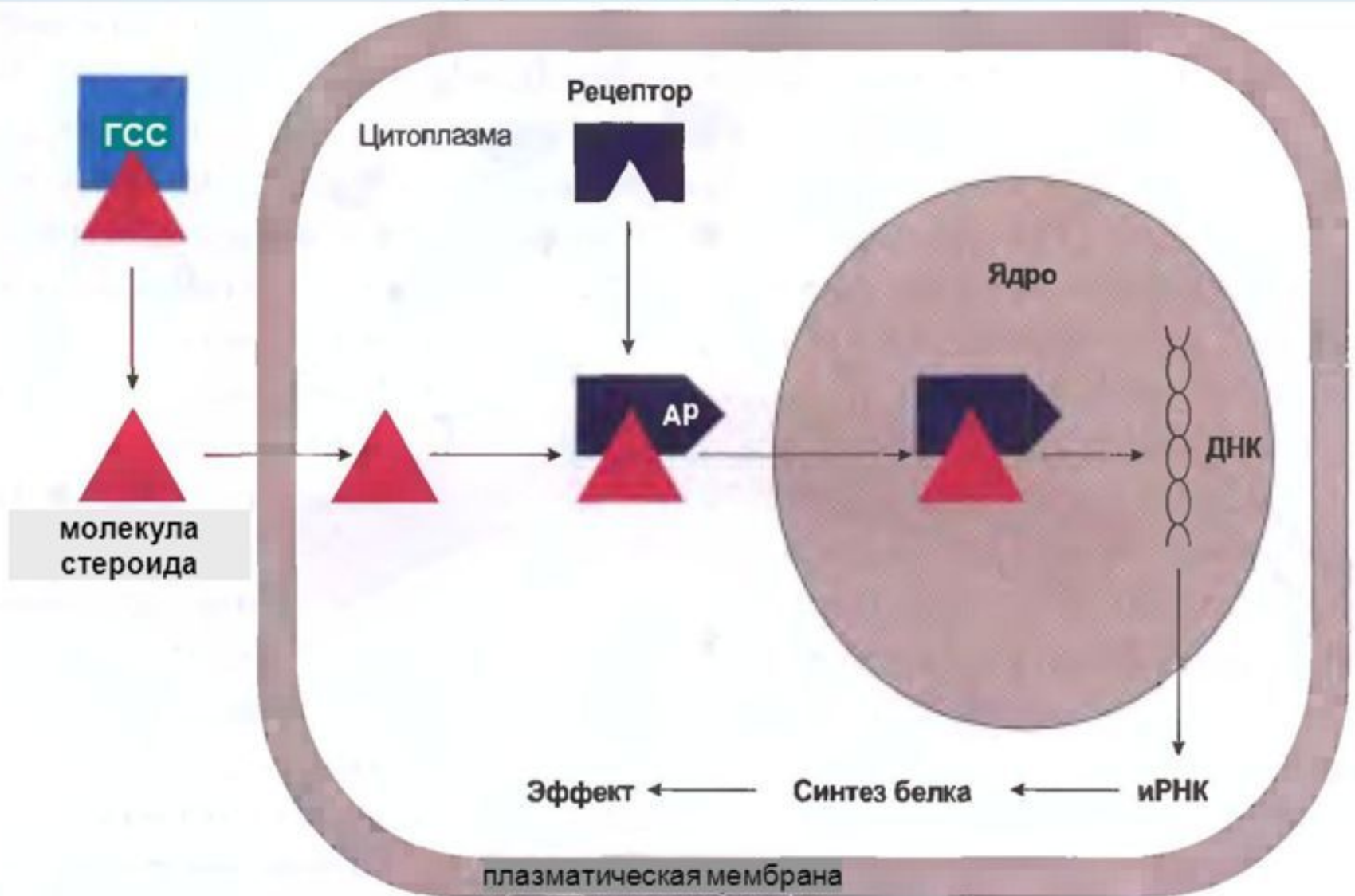
# Гормональные препараты стероидной структуры

# Определение

К стероидным гормонам относят

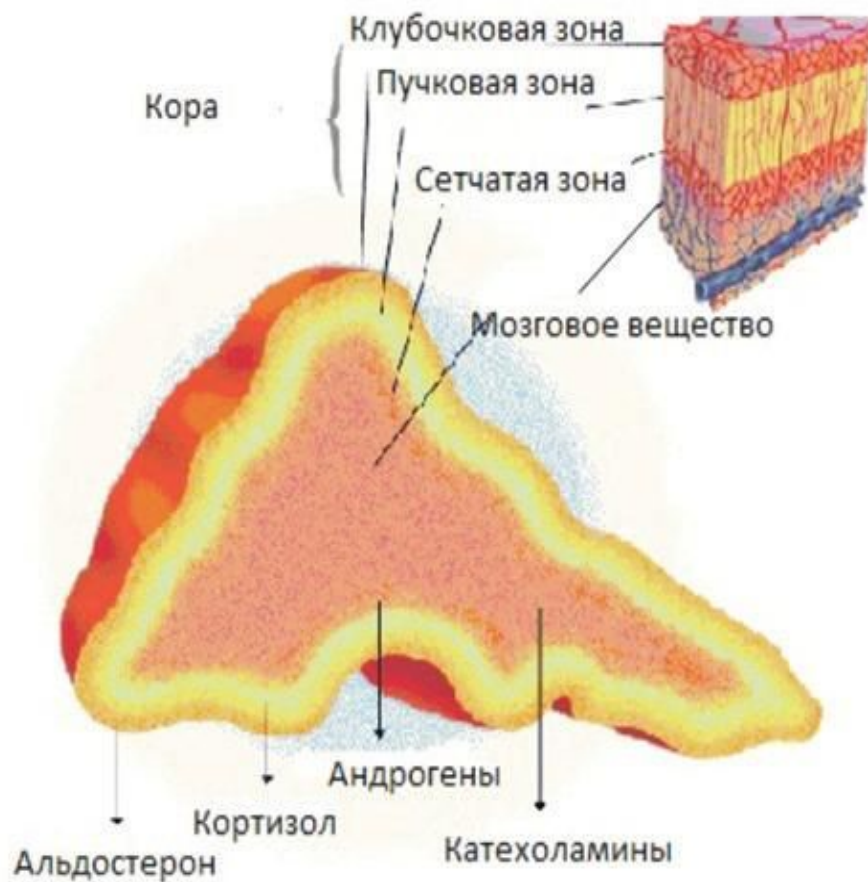
- \* гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды и минералокортикоиды)
- \* женские и мужские половые гормоны

# Механизм взаимодействия стероидных гормонов с внутриклеточным рецептором



ГСС- глобулин, связывающий стероид  
АР- активированный рецептор

# Препараты гормонов коры надпочечников, их синтетические заменители и антагонисты



# Регуляция функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы



# Историческая справка

- \* В 1948г. Швейцарский химик Тадеуш Рейхштейн и американский биохимик Эдвард Кендэлл впервые выделили кортикостероиды из коркового вещества надпочечников.
- \* В сентябре 1948г. Американский врач Филип Хенч ввел кортизон больному ревматоидным артритом.

# Метаболические эффекты кортикостероидов

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

# Метаболические эффекты кортикостероидов

Группа стероидных гормонов	Эффекты	Следствие эффекта при длительном приеме больших доз
Минералокортикоиды	Повышение экскреции $K^+$ и $H^+$	Задержка в организме натрия и воды. Гипокалиемия. Артериальная гипертензия. Мышечная слабость.
	Повышение реабсорбции $Na^+$	



# Классификация глюкокортикоидов

Группы кортикостероидов	Препараты
Аналоги естественных гормонов	Гидрокортизон (акортин)
Синтетические производные гидрокортизона	- Преднизолон (преднизолон ацетат); - Преднизон; - Метилпреднизолон (депо-медрол)
Фторированные синтетические производные глюкокортикоидов	- Дексаметазон (дексазон); - Триамцинолон (полькортолон)
Глюкокортикоиды для местного применения	- Бетаметазон (целестодерм В); - Клобетазол (дермовейт); - Метилпреднизолон ацепонат (адвантан); - Мометазон (элоком); - Флуоцинолон ацетонид (флуцинар); - Флуокортолон (ультралан); - Флуметазон (локакортен)
Глюкокортикоиды для ингаляционного применения	- Беклометазон (бекотид); - Будесонид (пульмикорт); - Флунизолид (ингакорт); - Флутиказон (фликсотид)

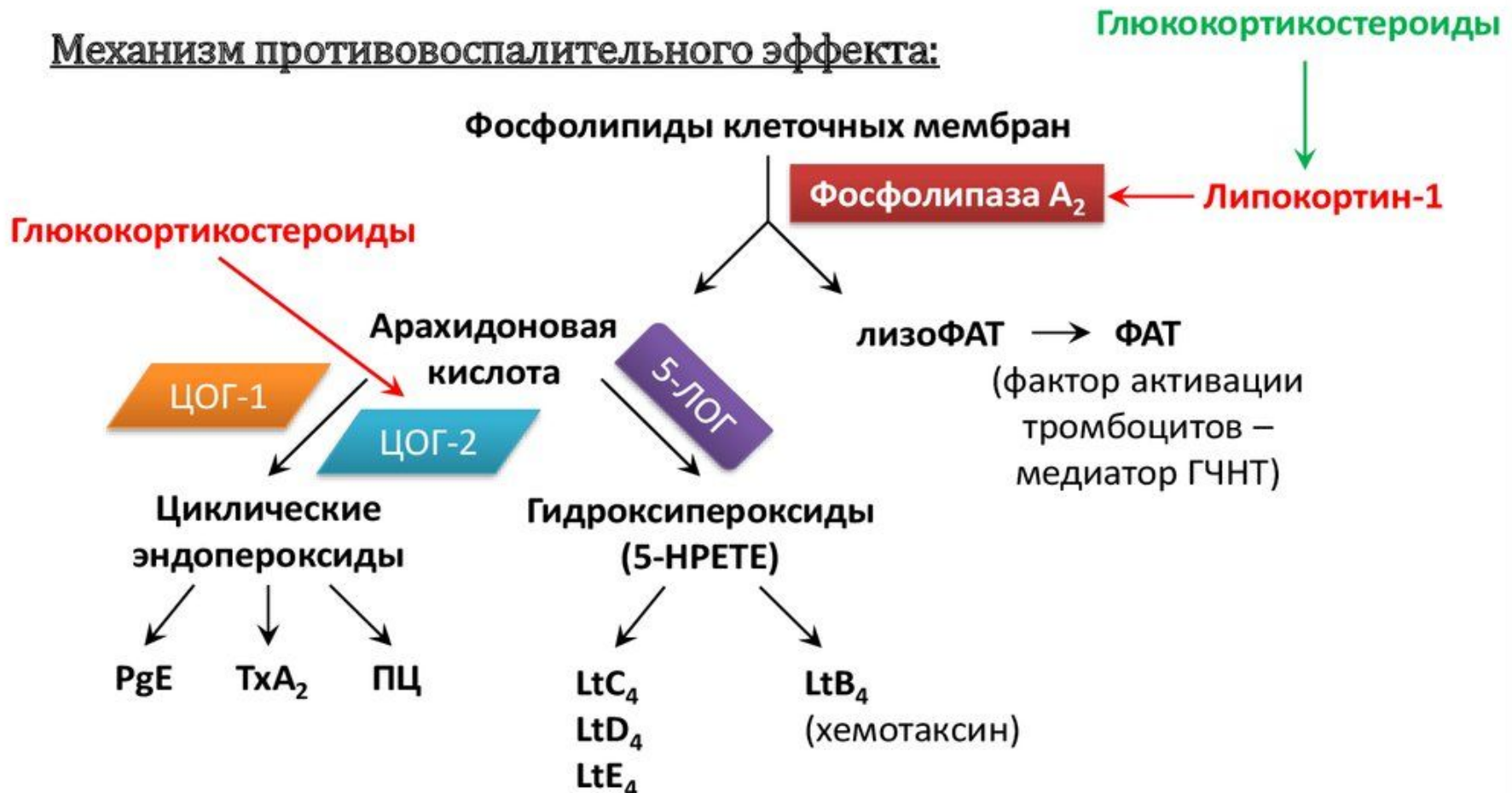
# Виды глюкокортикоидной терапии

- \* **Заместительная терапия** – восполнение недостатка ГКС в организме;
- \* **Супрессивная терапия**-подавление стероидогенеза в коре надпочечников путем торможения выработки кортиколиберина и АКТГ;
- \* **Патогенетическая терапия** – использование внеметаболических фармакотерапевтических эффектов ГКС

# Фармакологические эффекты глюкокортикостероидов

- Противовоспалительный
- Иммунодепрессивный
- Противоаллергический
- Противошоковый

## Механизм противовоспалительного эффекта:



# Механизм противовоспалительного действия ГКС (продолжение)

Нарушается проникновение макрофагов и моноцитов в очаг воспаления, происходит снижение числа нейтрофилов в месте воспаления;

- \* Снижается количество циркулирующих в крови лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, эозинофилов и базофилов за счет их перемещения из сосудистого русла в лимфоидную ткань;
- \* Угнетается функция лейкоцитов, особенно тканевых макрофагов;
- \* Тормозится транскрипция генов цитокинов, стимулирующих воспалительный и иммунный ответ (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), ФНО и др.
- \* Отмечается снижение скорости транскрипции и усиление дегградации генов рецепторов к ИЛ-1 и ИЛ-2;
- \* Отмечается ингибирование транскрипции генов протеиназ (коллагеназы, эластазы и др.), участвующих в повышении проницаемости сосудистой стенки, в процессах рубцевания и деструкции хрящевой ткани при заболеваниях суставов.

# Противоаллергическое действие глюкокортикоидов

- 1. Г.** угнетают продукцию ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4 (иммуносупрессивное действие), в связи с этим Г. ↓ пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и ↓ образованию антител, в т.ч. IgE
- 2. Г.** ↓ ко-во и сенсibilизацию тучных клеток, препятствуют биосинтезу в тучных клетках цистеиниловых лейкотриенов (за счет активации липокортина-1 и ↓ фосфолипазы A2)
- 3. Г.** Стабилизируют мембраны тучных клеток, препятствуя их дегрануляции
- 4. Г.** Сенсibilизируют  $\beta_2$ -A/P бронхов к циркулирующему в крови адреналину, усиливая его бронхолитическое действие

# Механизм иммуносупрессивного и противошокового действия ГКС

- \* Механизм иммуносупрессивного действия ГКС основан на метаболических эффектах (торможение синтеза белка, в том числе антител) и на вышеописанных эффектах;
- \* Механизм противошокового действия ГКС связан с уменьшением синтеза фактора активации тромбоцитов (медиатора шока), а также с уменьшением экстранейронального захвата и повышением прессорного действия катехоламинов.

# Фармакокинетика

- \* Сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты – хорошо растворяются в воде, при парентеральном введении оказывают быстрый и кратковременный эффект (препараты выбора в неотложных ситуациях, вводятся в/в);
- \* Ацетаты, ацетониды оказывают пролонгированное действие, в воде не растворяются, назначаются в виде суспензии;
- \* Галогенизированные (фторированные) ГКС обладают высокой противовоспалительной активностью и низкой минералокортикоидной активностью. Увеличение числа атомов F в молекуле ГКС приводит к снижению всасывания препарата через неповрежденную кожу.



# Фармакокинетика

В плазме ГКС связаны с белками – транскортином и альбумином. Природные ГКС связываются с белком на 90%, полусинтетические – на 40-60%. Этим обусловлена высокая концентрация в тканях полусинтетических ГКС и их более высокая активность.

ГКС метаболизируются микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов). Природные препараты метаболизируются быстрее, чем полусинтетические, и имеют менее длительный  $T_{1/2}$ .

Кортизон и преднизон вначале подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит превращение их в активные метаболиты – гидрокортизон и преднизолон, соответственно.

Фторированные ГКС метаболизируются медленнее, чем другие, и имеют в 2-3 раза больший  $T_{1/2}$ .

Экскреция метаболитов осуществляется почками. При почечной недостаточности коррекция дозы не производится.



# Клинически значимые взаимодействия ГКС

## \* Повышают активность ГКС:

- Эритромицин (замедляет метаболизм ГКС в печени)
- Салицилаты (увеличение не связанной с бедками фракции ГКС)
- Эстрогены.

## \* Ослабляют эффект ГКС :

- Фенобарбитал
- Дифенин
- Рифампицин и др.

# Принцип дозирования ГКТ при заместительной терапии

- \* Введение всей суточной дозы в 8 ч утра (время максимальной активности пучковой зоны коры надпочечников), поэтому вероятность угнетения коры надпочечников очень мала.
- \* Если такая схема не обеспечивает противовоспалительного эффекта, то  $2/3$  дозы назначают в 8ч утра, а  $1/3$  дозы - в 10-12ч.
- \* При тяжелых состояниях возникает необходимость 3-х- и 4-кратного приема препарата в течение суток (утром, 2 раза днем и на ночь; при этом большую часть дозы ЛС принимают утром).
- \* При необходимости длительного введения большого количества ГКС назначают удвоенную поддерживающую дозу препарата, принимаемую через день.  
(*альтернирующая терапия*) Это позволяет уменьшить вероятность подавления функции коры надпочечников и ее атрофии.

# Нежелательные реакции

Органы и системы	Нежелательные реакции
Костно-мышечная система:	<ul style="list-style-type: none"><li>- Миопатия</li><li>- Остеопороз</li><li>- Патологические переломы</li><li>- Компрессионные переломы позвонков</li><li>- Асептический некроз головки бедренной кости</li></ul>
ЖКТ:	<ul style="list-style-type: none"><li>- Стероидные язвы желудка и кишечника</li><li>- Кровотечения, перфорации</li><li>- Эзофагит</li><li>- Диспепсия</li><li>- Панкреатит</li></ul>
Кожа:	<ul style="list-style-type: none"><li>- Кровоизлияния</li><li>- Угри</li><li>- Стрии</li><li>- Истончение кожи</li><li>- Атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении</li></ul>
Регенерация:	Нарушение заживления ран

# Нежелательные реакции

Органы и системы	Нежелательные реакции
Эндокринная система	<ul style="list-style-type: none"><li>- Задержка полового развития</li><li>- Узнетение ГГНС</li><li>- Замедление роста у детей</li><li>- Нарушение менструального цикла (вторичная аменорея)</li><li>- Стероидный диабет, манифестация латентного диабета</li></ul>
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"><li>- Артериальная гипертензия</li></ul>
ЦНС	<ul style="list-style-type: none"><li>- Неустойчивое настроение</li><li>- Психоз</li><li>- Синдром псевдоопухоли мозга</li></ul>
Водно-электролитный обмен	<ul style="list-style-type: none"><li>- Задержка натрия и воды</li><li>- Гипокалиемия</li><li>- Отеки</li><li>- Гиперосмолярная кома</li></ul>

# Нежелательные реакции

Органы и системы	Нежелательные реакции
Глаза	<ul style="list-style-type: none"><li>- Глаукома</li><li>- Задняя субкапсулярная катаракта</li><li>- Экзофтальм</li></ul>
Иммунитет	<ul style="list-style-type: none"><li>- «Смазывание» клинической картины инфекции</li><li>- Активация туберкулеза и иных инфекций</li></ul>
Метаболические	<ul style="list-style-type: none"><li>- Гипергликемия</li><li>- Гиперлипидемия</li><li>- Повышение аппетита</li><li>- Кушингоидный синдром</li><li>- Отрицательный азотистый баланс</li></ul>

# Меры профилактики вторичной надпочечниковой недостаточности

- \* Применять ГКС в соответствии с циркадным ритмом (кроме неотложных и специальных показаний);
- \* Максимально широко использовать альтернирующую терапию;
- \* При курсе лечения более 10 дней отмену ГКС производить с постепенным снижением дозы. Режим отмены зависит от длительности приема ГКС. При курсе от несколько недель до несколько месяцев допустимо снижение дозы на 2,5-5,0 мг преднизолона (или эквивалентное количество другого препарата) каждые 3-5 дней. При более длительном применении необходимо снижать дозу более медленно - на 2,5 мг каждые 1-3 недели.
- \* После отмены ГКС, которые применялись на протяжении 2 недель и более, в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию ГКС.

# Относительные противопоказания

- \* Сахарный диабет (особенно опасны фторированные ГКС)
- \* Психические заболевания, эпилепсия
- \* Выраженный остеопороз
- \* Тяжелая артериальная гипертензия
- \* Тяжелая сердечная недостаточность

# Пульс-терапия

-назначение сверхвысоких доз ГКС на короткий срок. Наиболее часто используется метилпреднизолон, который в виде натрия сукцината вводят в дозе 1-2г в/в капельно за 30-60 мин один раз в день в течение 3-5 дней.

Показания к пульс-терапии:

- Тяжелые и опасные для жизни заболевания, прежде всего, системные коллагенозы.



# Нежелательные реакции пульс-терапии метилпреднизолоном

- \* Гиперемия лица
- \* Изменение вкуса
- \* Транзиторное повышение АД
- \* Транзиторная гипергликемия
- \* Артрит, артралгии
- \* Миалгии

# Сравнительная активность ГКС для системного введения

Препарат	Эквивалентные дозы, мг	ГК активность	МК активность	T <sub>1/2</sub> в плазме, мин	T <sub>1/2</sub> в тканях, сут
<b>Короткого действия</b>					
Гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
Кортизон	25	0,8	1	30	0,5
<b>Средней продолжительности действия</b>					
Преднизолон	5	4	0,8	200	0,5-1,5
Преднизон	5	4	0,8	60	0,5-1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	200	0,5-1,5
<b>Длительного действия</b>					
Триамцинолон	4	5	-	>200	1-2
Дексаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3
Бетаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3

# Преднизолон

- \* Синтетический ГКС, наиболее часто используется в клинической практике для фармакодинамической терапии и рассматривается как стандартный препарат. По ГК активности в 4 раза сильнее гидрокортизона, по МК активности уступает ему. Относится к ГКС со средней продолжительностью действия.
- \* Формы выпуска: Преднизолон таблетки по 0,001 и 0,005 г; преднизолоновая мазь 0,5% в тубах по 10 и 20 г.
- \* Преднизолона фосфат в ампулах по 1 мл, 30 мг/мл.
- \* Преднизолона гемисукцинат в ампулах по 0,025г (в/в или в/м).

# Дексаметазон

- \* Фторированный препарат. Один из наиболее мощных ГКС: в 7 раз сильнее преднизолона по ГК активности. Вызывает сильное угнетение ГГС, выраженные нарушения углеводного, жирового, кальциевого обмена, психостимулирующее действие, поэтому не рекомендуется назначать на длительный срок.
- \* Имеет особые показания к применению: бактериальный менингит, отек мозга, в офтальмологии (кератит, увеит и др.), профилактика и лечение тошноты и рвоты при химиотерапии, лечение тяжелого абстинентного синдрома при алкоголизме, профилактика синдрома дыхательных расстройств у недоношенных, лейкоз.
- \* Формы выпуска: таблетки по 0,0005 г. Ампулы по 1 и 2 мл, 4мг/мл.

# Местное применение ГКС

- Позволяет создать в патологическом очаге высокую концентрацию препарата и значительно снизить риск развития системных нежелательных реакций.

Разновидности местного введения ГКС:

- Ингаляционное (в легкие или полость носа)
- Интраартикулярное, периартикулярное
- Внутрикожное (в рубцы)
- Эпидуральное
- Внутривещное
- Ректальное
- Наружное (кожа, глаза, уши)

# Фармакодинамические эффекты ингаляционных ГКС

- \* Местное противовоспалительное действие
- \* Уменьшение гиперреактивности бронхов

*Нежелательные реакции :*

- Дисфония
- Орофарингиальный кандидоз

# Сравнительная характеристика И-ГКС

Препарат	Местная активность	Системная биодоступность (%)	T <sub>1/2</sub> в плазме (час)
Беклометазон	500	<5	15
Флунизолит	>100	20	1,6
Триамцинолон	100	Нет данных	2
Будесонид	1000	10	2-2,8
Флутиказон	1000	<1	17

# Будесонид

Имеет повышенный аффинитет к ГК-рецепторам ( в 15 раз превосходит преднизолон) и обладает низкой системной биодоступностью (10-15%), почти на 90% инактивируется в печени во время первого прохождения. При ингаляционном применении будесонид оказывает несколько более сильный эффект, чем беклометазон. Отмечена высокая эффективность будесонида у детей с тяжелой формой ларинготрахеобронхита («ложный круп»).

Формы выпуска : суспензия для ингаляции дозированная 0,25 мг и 0,5 мг (пульмикорт); порошок для ингаляций дозированный 100 мкг и 200мкг (пульмикорт турбухалер).



# Флутиказон

- \* Имеет высокий аффинитет к ГК рецепторам, примерно в 2 раза превосходит будесонид. Обладает мощным местным противовоспалительным действием, в 2 раза сильнее, чем беклометазон. Флутиказон имеет несколько большую системную активность, чем будесонид, но она проявляется только в назначении очень высоких доз. При использовании флутиказона в виде сухого порошка системные эффекты значительно снижаются. Используется в 2 раза более низких дозах, чем беклометазон. Но при применении флутиказона значительно быстрее – на 3-5 сутки – улучшается функция легких.
- \* Формы выпуска: аэрозоль ингаляционный дозированный 50, 125 и 200 мкг (Фликсотид).  
Спрей назальный дозированный 50 мкг (Фликсоназе).

# Особенности действия лекарственных форм для наружного применения

Лекарственная форма	Показания	Недостатки и преимущества
Мазь	Применяется при сухой, шелушащейся, раздраженной коже. Способствует мацерации при мокнущих и интертригинозных процессах	Жирная; активное вещество высвобождается медленно
Крем	Предпочтителен при интертригинозных процессах. Косметически более удобен.	Может вызывать сухость и раздражение, особенно при поврежденной коже
Лосьон	Предпочтителен при экссудативных процессах. Удобен для применения на волосистых частях тела.	

# Классификация ГКС для наружного применения

Группа	Генерическое название	Торговое название
1. Очень сильные	Клобетазола пропионат 0,05%	Дермовейт
2. Сильные	Бетаметазона валерат 0,1%	Целестодерм-В
	Будесонид 0,0375%	Апулеин
	Гидрокортизона 17- бутират	Локоид
	Мометазона фураат 0,1%	Элоком
	Триамцинолона ацетонид 0,1%	Фторокорт
3. Средней силы	Преднизолон 0,5%	Преднизолоновая мазь
4. Слабые	Гидрокортизона ацетат	Гидрокортизон –ПОС

# Показания

- \* Псориаз,
- \* экзема,
- \* нейродермит,
- \* контактный дерматит,
- \* солнечный дерматит,
- \* себорейный дерматит,
- \* атопический дерматит,
- \* красный плоский лишай,
- \* красная дискоидная волчанка,
- \* эритродермия

# Противопоказания

- \* Угревая сыпь, включая rosacea
- \* Периоральный дерматит
- \* Чесотка
- \* Туберкулез
- \* Сифилис
- \* Вирусные и гельминтные поражения кожи
- \* Бактериальные и грибковые инфекции кожи, ранее не леченные другими препаратами
- \* Кожные реакции после вакцинации
- \* При беременности не рекомендуется применять длительно и на больших участках тела

# Нежелательные реакции

## \* Со стороны кожи:

- Атрофия, стрии, депигментация, раздражение кожи, телеангиоэктазии;
- Угревая сыпь;
- Tinea incognito – атипичная клиническая картина дерматомикоза при использовании ГКС;
- Перiorальный дерматит;
- Гирсутизм или лобная алопеция у женщин.

## \* Присоединение или диссеминация инфекции

## \* Системное действие

## \* Синдром отмены

# Минералокортикоиды

- \* - альдостерон и его предшественник дезоксикортикостерон.
- \* **Препараты** : дезокмикортикостерона ацетат, флудрокортизон (кортинефф).
- \* **Клетки-мишени**: клетки конечной части дистальных канальцев и собирательных трубочек.
- \* **Механизм действия**: усиливают реабсорбцию натрия в конечной части дистальных канальцев и собирательных трубочек, в потовых и слюнных железах, слизистой оболочке ЖКТ.
- \* **Показания**: острая и хроническая недостаточность коры надпочечников, общая мышечная слабость.
- \* **Противопоказания**:
  - ЗСН
  - АГ
  - Атеросклероз
  - Заболевания печени и почек

# Антагонисты кортикостероидов

- \* Митотан (хлодитан)
- \* Аминоглутетимид (мамомит, ориметен)
- \* Мерапон
- \* Спиринолактон (альдактон, верошпирон)
  - Оказывают ингибирующее действие на синтез гормонов коры надпочечников.

**Митотан и аминоглутетимид** – неселективные ингибиторы синтеза кортикостероидов, блокирующие превращение холестерина в прегненолон и вызывающие уменьшение образования всех гормонально активных стероидов.

**Показания:** лечение гормонально активных опухолей надпочечников и синдрома Иценко-Кушинга.

Аминоглутетимид в комбинации с дексаметазоном назначают для снижения продукции эстрогенов и андрогенов у больных, страдающих карциномой молочной железы.



# Антагонисты кортикостероидов

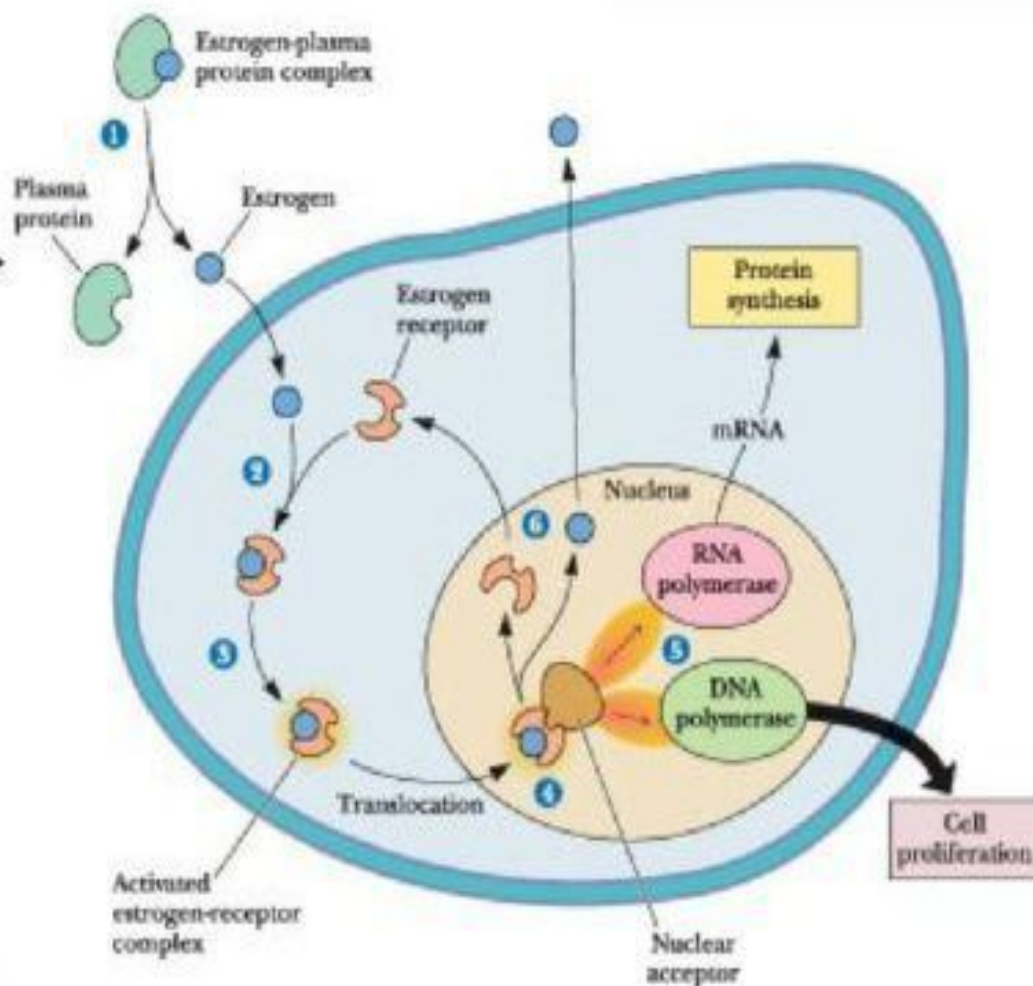
- \* **Метирапон** обладает селективным действием, угнетает синтез кортизола и кортикостерона.
- \* **Показания:** диагностика и лечение синдрома Иценко-Кушинга.
- \* **Спиронолактон** – селективный антагонист альдостерона, применяемый в качестве диуретического средства.

# Препараты половых гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

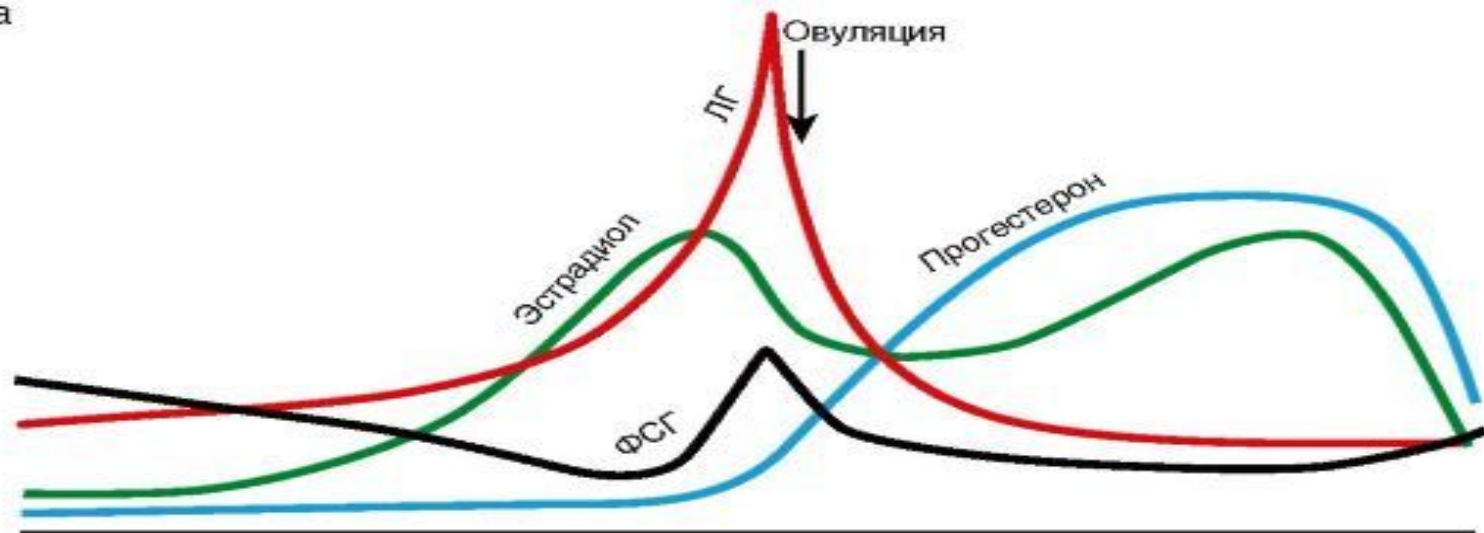
- \* Препараты эстрогенов
- \* Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
- \* Антагонисты эстрогенов
- \* Препараты гестагенов и их антагонистов
- \* Препараты андрогенов и их антагонистов

# Механизм действия

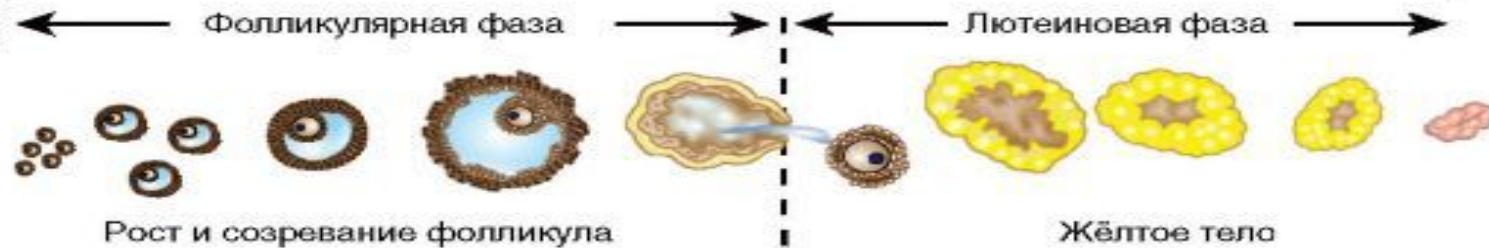
Эстрогены проникают в клетку-мишень (матку, влагалище, молочную железу, гипоталамо-гипофизарная система, кости, печень и т.д.) → транспортируются в ядро → соединяются с эстрогеновыми рецепторами (alfa и beta) → комплекс эстроген-рецептор взаимодействует с ДНК и специфическими клеточными белками → модуляция экспрессии и транскрипции некоторых генов → индукция синтеза белков.



а



б



в



# Обмен эстрогенов





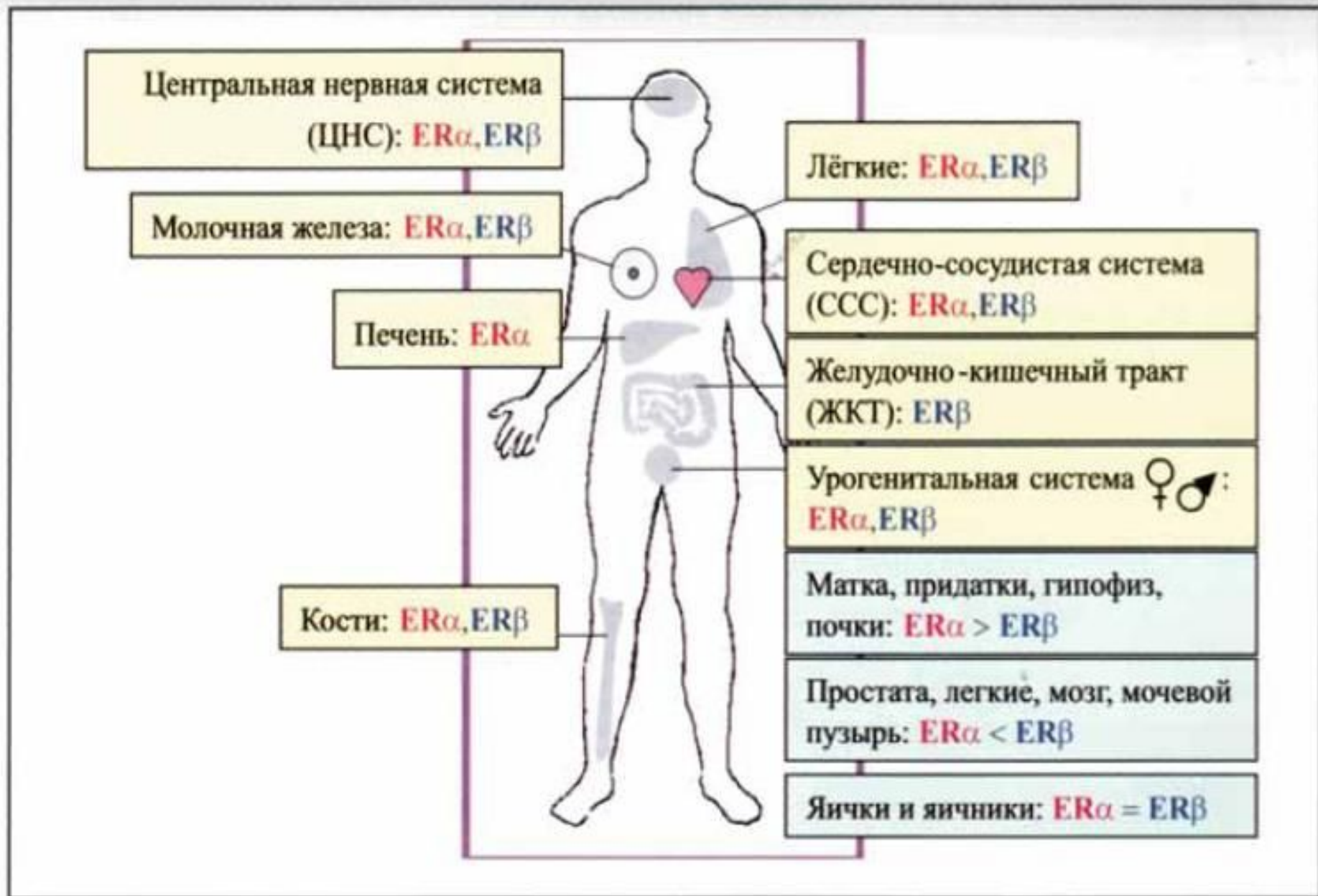


Рис. 5. Распределение  $ER\alpha$  и  $ER\beta$  в тканях

# Эффекты эстрогенов

- \* **В женском организме эстрогены обеспечивают половое созревание и развитие женских вторичных половых признаков** (стимулируют развитие влагалища, матки, маточных труб, активируют рост протоков молочных желез, стромы. Участвуют в контроле овуляции и подготавливают половые органы к оплодотворению и имплантации);
- \* **Влияние на костную ткань** (увеличивают массу костной ткани, способствуют закрытию эпифизарных зон роста как у женщин, так и у мужчин. Эстрогены активируют остеобласты и подавляют остеокласты. Также они тормозят действие паратгормона);
- \* **Антиатеросклеротическое действие** (препятствуют развитию атеросклероза за счет повышения содержания ЛПВП и снижения ЛПНП. Влияние эстрогенов на обмен ЛП связывают с их действием на эстрогеновые рецепторы гепатоцитов).
- \* **Влияние на свертывающую систему крови** (в печени эстрогены активируют синтез фибриногена и витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, IX, X), что приводит к повышению ее свертывающей способности).

# Эффекты эстрогенов

- \* **Влияние на обмен жидкости в организме.** Эстрогены стимулируют переход внутрисосудистой жидкости в ткани. Возникающее при этом уменьшение ОЦК способствует усилению секреции альдостерона и АДГ, что приводит к задержке ионов натрия и воды в организме. По этой причине экзогенные эстрогены могут способствовать развитию отеков.
- \* **Эстрогены активируют синтез и повышают чувствительность рецепторов к прогестерону.**
- \* **Влияют на тонус сосудов.** Эстрогены обладают кратковременным сосудорасширяющим действием за счет активации продукции окиси азота и простаглицлина в эндотелии сосудов. Также они стимулируют синтез эндотелиальных клеток и ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.



# Показания к назначению эстрогенных препаратов

- \* **Заместительная терапия** (при первичной недостаточности эстрогенных гормонов и связанных с эти нарушений);
- \* **Гормональная контрацепция и заместительная гормональная терапия в период постменопаузы** с целью предупреждения и устранения климактерических нарушений (препараты эстрогенов в сочетании с гестагенами).

# Классификация препаратов эстрогенных гормонов

Название эстрогена	Характеристика
<b><i>Природные эстрогены</i></b>	
Эстрадиол	При приеме внутрь быстро и полностью всасывается, но в ЖКТ и печени подвергается метаболизму и инактивируется. Только незначительная часть попадает в системный кровоток. Препарат внутрь назначается редко. Высокая липофильность эстрадиола обуславливает хорошее всасывание препарата с поверхности кожи, что позволяет использовать его в виде пластырей и гелей.
Эфиры эстрадиола	Масляные растворы, которые вводятся в/м. с места введения всасывание препарата происходит медленно, и они оказывают пролонгированное действие. Фармакологическое действие оказывает эстрадиол за счет гидролиза эфиров в плазме крови.
Эстриол	Обладает избирательной активностью в отношении урогенитального тракта. Сродство эстрогеновых рецепторов в 10 раз ниже, чем к эстрадиолу. Время связывания с рецептором слишком коротко, чтобы вызывать пролиферативную реакцию в эндометрии.

# Классификация препаратов эстрогенных гормонов

Название эстрогена	Характеристика
<b>Синтетические эстрогены</b>	
Этинилэстрадиол	За счет высокой липофильности он накапливается в жировой ткани, откуда постепенно попадает в системный кровоток, оказывая пролонгированное действие. Он входит в состав большинства ОКК в связи с высокой биодоступностью.
Местранол	Метилловый эфир этинилэстрадиола. За счет отщепления метильной группы в печени он быстро переходит в этинилэстрадиол. Который выступает его активной формой.

# Побочные эффекты эстрогенных препаратов

- \* Тошнота настроения, рвота, анорексия
- \* Усиление приступов мигрени, изменение настроения
- \* Нагрубание и болезненность молочных желез
- \* За счет задержки ионов натрия и воды экзогенные эстрогены могут вызывать отеки и повышение массы тела
- \* Развитие ЖКБ в связи с повышением содержания ХС в желчи
- \* Увеличение риска развития тромбозов и тромбоэмболий
- \* Увеличение риска возникновения рака эндометрия, молочных желез и других эстрогензависимых органов половой системы, что в определенной степени связано с ускорением пролиферативных процессов

# Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

- \* - ЛС, которые в одних тканях взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами как агонисты, в других – как антагонисты.

# Механизм действия

- \* Наличие различий в конформации рецепторов при связывании разных лигандов;
- \* Наличие особого для каждого типа клеток набора коактиваторов и корепрессоров.

# Классификация

- \* Группа трифенилэтилена: кломифен, тамоксифен, торемифен;
- \* Группа бензтиофена: ралоксифен.

# Взаимодействие эстрадиола и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов с рецепторами в различных тканях

Лекарственный препарат	Взаимодействие с эстрогеновыми рецепторами в тканях			
	Эндометрий	Молочные железы	Костная ткань	Гипоталамус-гипофиз
Эстрадиол	Агонист	Агонист	Агонист	Агонист
Кломифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	Антагонист
Тамоксифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	-
Торемифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	-
Ралоксифен	Антагонист	Антагонист	Агонист	-



# Кломифен

- \* **Кломифен** –блокирует ЭР в ГГС, что приводит к нарушению отрицательной обратной связи. Возрастает секреция ФСГ и ЛГ, что приводит к созреванию фолликулов в яичниках и наступлению овуляции. Препарат применяют в качестве индуктора овуляции для лечения ановуляторного бесплодия.

Побочные эффекты: приливы, нечеткость зрения, расстройства менструального цикла.

# Тамоксифен

- \* Блокирует ЭР в молочных железах.
- \* Показания: рак молочной железы в постменопаузном периоде
- \* Препятствует развитию остеопороза
- \* Побочные эффекты: при длительном применении может способствовать развитию гиперплазии и рака эндометрия. Приливы, потливость, сердцебиение.

# Ралоксифен

- \* Оказывает на костную ткань эстрогенное действие, а на эндометрий и молочные железы – антиэстрогенное.
- \* Показания: профилактика и лечение остеопороза у женщин в постменопаузном периоде.
- \* Не повышает риск гиперплазии и рака эндометрия.

# Ингибиторы синтеза эстрогенных гормонов

- ЛС, нарушающие действие эстрогенов, блокируя их синтез.

- \* Синтез эстрогеновых гормонов в яичниках нарушают гонадолиберин (при постоянном введении) и его аналоги длительного действия.
- \* Препараты, нарушающие синтез эстрогенов в периферических тканях – избирательные ингибиторы ароматазы. (препятствуют образованию эстрона из андростендиона и эстрадиола из тестостерона).

Эффект: дефицит эстрогенов приводит к подавлению пролиферации эстрогензависимых тканей.

# Классификация

Группа препаратов	Препараты
Стероидные ингибиторы синтеза эстрогенных гормонов (необратимые ингибиторы ароматазы)	Форместан
	Экземестан
Нестероидные ингибиторы синтеза эстрогенных гормонов (конкурентные ингибиторы ароматазы)	Анастрозол
	Летрозол

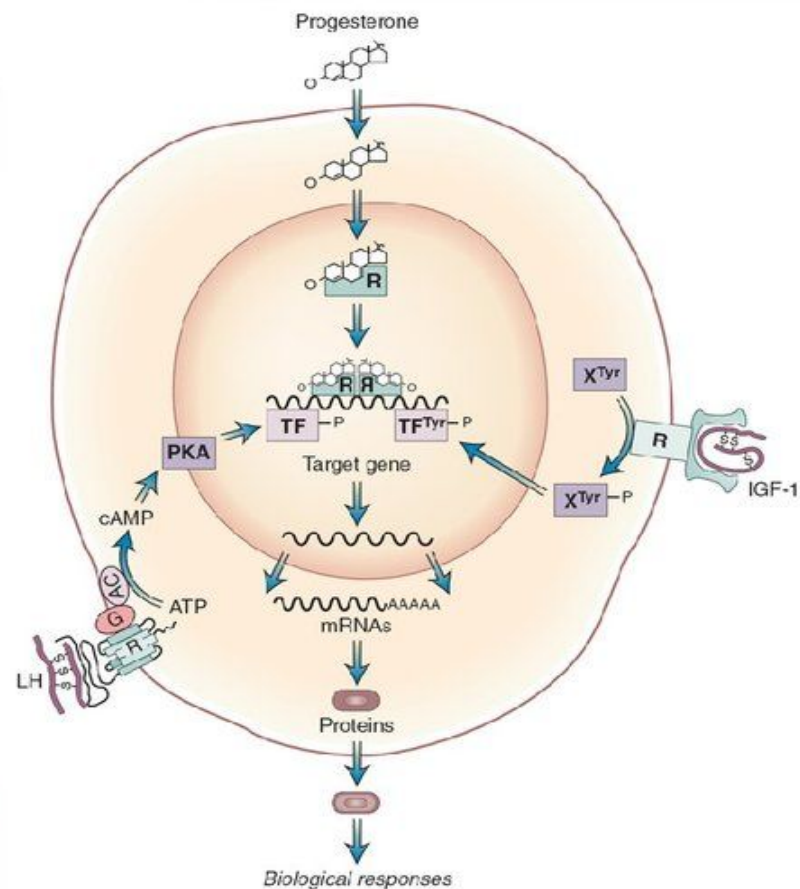
**Показания:** назначают в постменопаузном периоде при эстрогензависимом раке молочной железы

# Гестагенные препараты

- \* Основной гестагенный гормон человека – прогестерон.
- \* Прогестерон синтезируется в яичниках, яичках, частично в коре надпочечников из прегненолона, синтезирует желтое тело, плацента во время беременности.
- \* ЛГ стимулирует синтез и выделение прогестерона.

# Механизм действия

- Прогестагены проникают через мембрану клетки-цели (женский половой канал, молочные железы, гипоталамус и гипофиз) → в цитоплазме + специфический белок-рецептор → образованный комплекс переносится в ядро → взаимодействует с рецепторами А и Б типов → комплекс прогестерон-рецептор + специфический участок на ДНК → транскрипция определенных генов → синтез мРНК и специфических белков.



# Эффекты прогестерона

## \* Влияние на матку

- секреторную трансформацию эндометрия
- способствует образованию густой и вязкой шеечной слизи, что препятствует проникновению в матку сперматозоидов
- снижает сократимость гладкой мускулатуры миометрия



# Эффекты прогестерона

## \* Влияние на молочные железы

- стимулирует рост молочных желез, подготавливая их к секреторной активности

# Эффекты прогестерона

## \* Влияние на обмен веществ

- Увеличение содержания гликогена в печени
- Активация выделения инсулина в ответ на прием углеводов
- Накопление жиров за счет повышения активности липопротеинлипазы
- Уменьшение реабсорбции ионов натрия за счет конкуренции с альдостероном за связь с рецепторами
- В печени происходит инактивация прогестерона с образованием сульфатов и глюкуронидов, которые выводятся с мочей

# Классификация гестагенных препаратов

Название группы	Препараты
<b><i>Синтетические гестагенные препараты</i></b>	
Производные прогестерона	Медроксипрогестерон
	Мегестрол
	Дидрогестерон
	Ципротерон
Производные 19-нортестостерона	С этинильным радикалом в положении C17: <ul style="list-style-type: none"><li>- Производные эстрана (норэтистерон, тиболон)</li><li>- Производные гонана (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат)</li></ul>
	Без этинильного остатка в положении C17 (диеногест)
Производные спиронолактона	Дроспиренон

# Фармакологические эффекты препаратов гестагенных гормонов

Группы и препараты	Эффекты препаратов					
	Гестагенный	Эстрогенный	Антиэстрогенный	Андрогенный	Антиандрогенный	Антиминералокортикоидный
Прогестерон	+	-	+	-	-	+
Производные прогестерона						
Медрокси-прогестерон	+	-	+	-	-	-
Ципротерон	+	-	+	-	+	-
Производные 19-нортестостерона						
Норэтистерон	+	+	+	+	-	-
Левоноргестрел	+	-	+	+	-	-
Диеногест	+	-	-	-	+	-
Производные спиронолактона						
Дроспиренон	+	-	-	-	+	+

# Показания к применению гестагенных препаратов

- \* Контрацепция ( в составе комбинированных эстроген-гестагенных контрацептивов)
- \* Контрацепция у женщин, страдающих андрогензависимыми заболеваниями (акне, гирсутизм, себорея, андрогенная алопеция). Назначаются гестагены с выраженными антиандрогенными свойствами
- \* Заместительная гормональная терапия в климактерическом периоде (в этом случае гестагены добавляют к эстрогенам с целью защиты эндометрия от пролиферативного действия эстрогенов и профилактики развития гиперплазии и рака эндометрия)
- \* Все формы эндокринного невынашивания беременности с целью профилактики синдрома потери плода (дидрогестерон)

# Показания к применению гестагенных препаратов

- \* Дисфункциональные маточные кровотечения (норэтистерон, микронизированный прогестерон, дидрогестерон)
- \* Гиперплазия эндометрия, эндометриоз, миома матки, дисфункциональные маточные кровотечения (левоноргестрел в виде внутриматочной гормональной системы мирена)
- \* Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста (используют трансдермальные формы гестагенов)
- \* Эндометриоз
- \* Гормонально зависимый рак предстательной железы, рак эндометрия (гестагены назначают в качестве вспомогательных препаратов)

# Побочные эффекты

- \* Бессонница
- \* Депрессия
- \* Нарушение менструального цикла
- \* Увеличение массы тела

# Антигестагенные препараты

**Мифепристон** (производное 19-норэтистерона).  
Препарат уменьшает действие прогестерона, конкурируя за связь с прогестероновыми рецепторами.

## Показания:

- \* **Прерывание беременности в 1 триместре**. Препарат назначают однократно внутрь, а через 48 часов применяют один из препаратов ПГ Е (мизопропрост или динопрост) для усиления сокращения матки.
- \* **Для расширения шейки матки** у пациенток с доношенной беременностью при подготовке к родам.
- \* **Посткоитальная контрацепция**. Мифепристон подавляет овуляцию.



# Гормональные контрацептивные средства

-средства, которые используются для предупреждения нежелательной беременности.

## Классификация:

- \* Комбинированные эстроген-гестагенные препараты
- \* Препараты, содержащие только гестагены
- \* Экстренные (посткоитальные) контрацептивы

# Комбинированные пероральные контрацептивы

Препараты содержат эстроген (чаще всего этинилэстрадиол)+синтетический гестаген.

## Механизм действия:

- \* Эстрогены замедляют рост и созревание фолликулов ( за счет снижения выработки ФСГ)
- \* Гестагены угнетают выделение ЛГ, что приводит к подавлению овуляции.
- \* Под влияние гестагенов железы шейки матки выделяют плотную вязкую слизь (затруднение проникновение сперматозоидов в полость матки)
- \* Гестагены снижают перистальтику маточных труб (несвоевременное попадание оплодотворенной яйцеклетки в полость матки)
- \* изменения в структуре эндометрия

# Сравнение влияния эстрогенов и гестагенов на развитие контрацептивного действия

**Гестагены > эстрогены**

доза эстрогенов обычно не превышает 35 мкг  
( из-за риска развития тромбозов)

# Типы комбинированных пероральных контрацептивов

Препараты	Состав
<b>Монофазные контрацептивы</b>	
Жанин	Этинилэстрадиол 30 мкг и диеногест 2мг
Ярина	Этинилэстрадиол 30 мкг и дроспиренон 3 мг
Логест	Этинилэстрадиол 20 мкг и гестоден 75 мкг
<b>Двухфазные контрацептивы</b>	
Антеовин	Этинилэстрадиол 50 мкг и левоноргестрел 0,05 и 0,125 мг
<b>Трехфазные контрацептивы</b>	
Триквилар	Этинилэстрадиол 30,40 и 30 мкг и левоноргестрел 0,05; 0,075 и 0,125 мг
Три-мерси	Этинилэстрадиол 35,30 и 30 мкг и дезогестрел 0,05; 0,1 и 0,15 мг

# Схема приема комбинированных оральных контрацептивов

- \* Препараты содержат 21 таблетку в упаковке
- \* Начало приема с 1-го дня менструального цикла
- \* Принимать последовательно в одно и то же время
- \* После окончания приема следует устраивать 7-дневный перерыв

# Дополнительные благоприятные эффекты КОК

- \* **Антиандрогенное действие**: ципротерон (Диане-45), диеногест (Жанин)

Показание: женщины с признаками гиперандрогении

- \* **Антиминералокортикоидное действие**: дроспиренон (Ярина)

Препятствует эстрогензависимой задержке жидкости

- \* **Коррекция нарушений менструального цикла**
- \* **Снижение риска рака тела матки и яичников** (за счет гестагенов)

# Побочные эффекты КОК

- \* Тошнота, редко рвота
- \* Межменструальные кровянистые выделения, аменорея, нагрубание и болезненность молочных желез
- \* Отеки, повышение АД
- \* Головная боль
- \* Повышение концентрации факторов свертывания (повышение риска тромбообразования, особенно у курящих женщин)

# Гестагенные контрацептивы

- \* Гестагенные пероральные контрацептивы («мини-пили»)
- \* Внутриматочные гестаген-содержащие контрацептивы

Препараты содержат микродозы (30-500 мкг) гестагенов (левоноргестрел, дезогестрел, норэтистерон и др.)



# Механизм противозачаточного действия

- \* Повышение вязкости шейечной слизи
- \* Нарушение координированных сокращений маточных труб и процесса имплантации

**Главное преимущество перед КОК:** отсутствие эстрогензависимых осложнений.

**Препараты:**

- \* Экслютон (500 мкг линэстренола)
- \* Чарозетта (75 мкг дезогестрела)

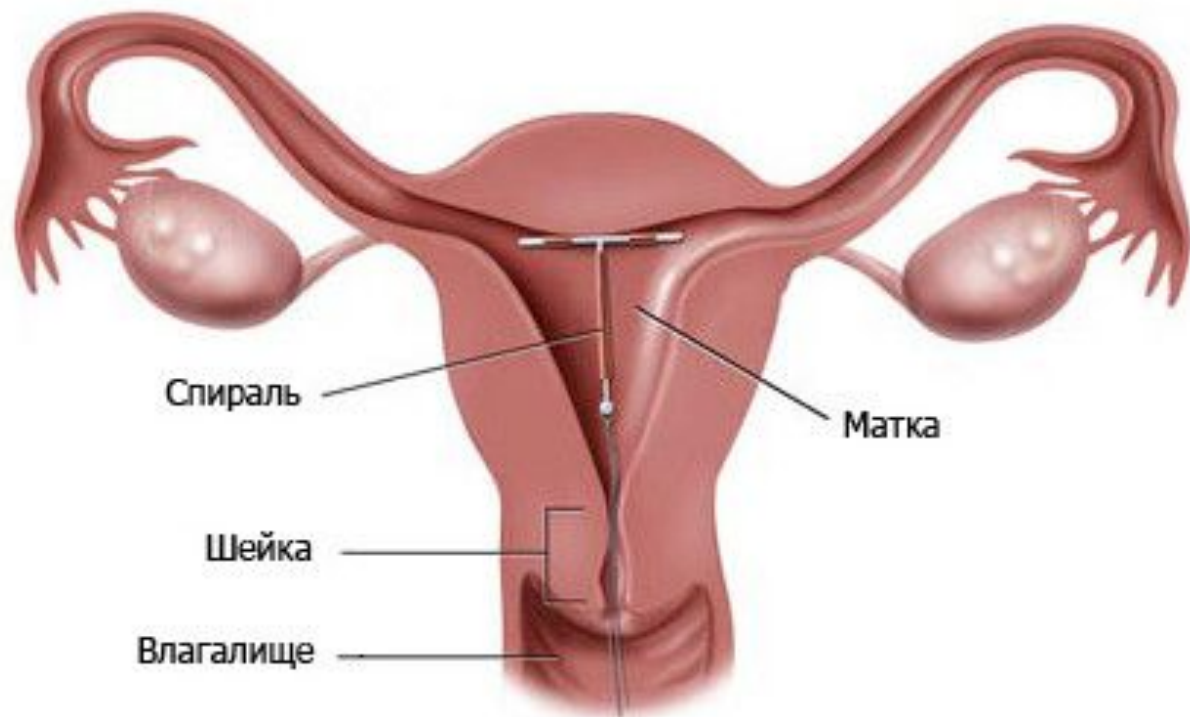
**Схема приема:** в постоянном режиме, без перерывов, по 1-ой таблетке с 1-го дня цикла в одно и то же время.

**Побочные эффекты:** нарушение менструального цикла, метrorрагии

# Внутриматочные гестагенсодержащие контрацептивы

- \* Внутриматочная система с левоноргестрелом (Мирена) – полиэтиленовая Т-образная система с мягкими гибкими горизонтальными ветвями.
- \* На вертикальном стержне резервуар, содержащий 52 мг левоноргестрела.
- \* Препарат выделяется непрерывно со скоростью 20 мкг/сут
- \* Эффект сохраняется 5 лет
- \* Показания: 1) длительная контрацепция (особенно у рожавших женщин) 2) защита эндометрия от гиперплазии во время заместительной терапии эстрогенами
- \* В связи с локальным воздействием системные побочные эффекты развиваются редко

# Внутриматочные гестагенсодержащие контрацептивы



# Экстренные (посткоитальные) контрацептивы

- препараты, которые могут использоваться для предупреждения беременности после полового акта без предохранения.

## Механизм действия:

- Подавление или задержка овуляции
- Нарушение процессов оплодотворения, транспорта, имплантации яйцеклетки

Назначать экстренные контрацептивы целесообразно в первые **24-72 часа** после полового акта.

# Группы препаратов для экстренной контрацепции

- \* Эстрогены
- \* КОК
- \* Гестагены
- \* Даназол
- \* Мифепристон

# Схемы приема препаратов

Группа препаратов	Препарат	Схема приема	Побочные эффекты
Эстрогены	Этинилэстрадиол	По 0,5 мг в течение 5 суток	Тошнота, риск тромбообразования
КОК	Этинилэстрадиол 0,1 мг + левоноргестрел 0,5 мг	Двухкратно с перерывом в 12 часов в той же дозе	Тошнота, рвота, головокружение, болезненность молочных желез
Гестагены	Постинор (левоноргестрел 0,75 мг)	Двухкратно с перерывом в 12 часов под контролем врача	Меноррагия, нарушение менструального цикла, тошнота, головокружение, головные боли
Производное 17 <sup>α</sup> -этинилтестостерона (частичный агонист гестагеновых рецепторов)	Даназол	Дважды по 400 мг с интервалом 12 ч	Тошнота, головокружение, нарушение менструальной функции
Синтетический аналог прогестерона	Мифепристон	600 мг однократно и по 200 мг с 23-го по 27-й день цикла.	Задержка менструации

# Заместительная гормональная терапия в климактерическом периоде

Назначается в климактерическом периоде для устранения и предупреждения климактерических нарушений у женщин.

## Цели терапии:

- *Лечебная* (коррекция нейровегетативных, косметических, психологических, урогенитальных расстройств);
- *Профилактическая* (профилактика остеопороза и сердечно-сосудистых осложнений)

# Группы препаратов для заместительной гормонотерапии

Группы препаратов	Препараты
Препараты эстрогенных гормонов ( у женщин с удаленной маткой)	17 $\beta$ -эстрадиол (климара, эстрожель, дивигель)
	Эстрогены конъюгированные (премарин)
Комбинированные эстроген-гестагенные препараты ( у женщин с интактной маткой)	Климодиен (эстрадиол 2мг и диеногест 2 мг); климонорм (эстрадиол 2 мг и левоноргестрел 0,15 мг)
Препараты гестагенов	Тиболон (ливиал)



# Препараты мужских половых гормонов

Тестостерон вырабатывается:

- У мужчин в яичках в клетках Лейдига
- В небольшом количестве яичники у женщин
- Надпочечники у обоих полов

Секрецию тестостерона стимулирует ЛГ.

Тестостерон превращается в два других стероидных гормона: дигидротестостерон и эстрадиол.

# Эффекты тестостерона

- \* Формирование внутренних половых органов у мальчиков во внутриутробном периоде
- \* Анаболическое действие, увеличение мышечной массы
- \* Формирование либидо и потенции
- \* Стимуляция эритропоэза

# Эффекты дигидротестостерона

- \* Дифференцировка наружных половых органов по мужскому типу во внутриутробном периоде
- \* Формирование вторичных половых признаков
- \* Рост волос по мужскому типу
- \* Гиперплазия клеток предстательной железы

# Эффекты эстрадиола

- \* Поддержание минеральной плотности костей
- \* Закрытие эпифизарных зон роста в конце пубертатного периода

# Классификация андрогенных препаратов

Группа препаратов	Препараты	Особенности
Тестостерон	Тестостерон	Быстро метаболизируется в печени, поэтому применяется в виде трансдермальных форм
Эфиры тестостерона	Тестостерона пропионат	Высокая липофильность. Вводится в/м 1 р/сут
	Тестостерона изокапроат	Высокая липофильность. Вводится 1 раз в 3-4 недели
17-алкиландрогены (анаболические стероиды)	Метилтестостерон	Анаболический эффект. Таблетки под язык
	Нандролон (ретаболил)	Анаболический эффект. Вводится в/м 1 раз в 3-4 недели

# Показания к назначению андрогенов

- \* Заместительная терапия при дефиците тестостерона у мужчин
- \* Рак молочной железы у женщин

## **Побочные эффекты:**

- \* Задержка ионов натрия и воды, приводящая к отекам
- \* Повышенное половое возбуждение, гипертрофия предстательной железы
- \* Ускорение закрытия эпифизов длинных костей и замедление роста
- \* Маскулинизация у женщин

## **Противопоказания:**

- \* Рак предстательной железы

# Анаболические стероиды

- \* Стимулируют синтез белка и кальцификацию костей. Специфическое андрогенное действие выражено в меньшей степени.

## Показания:

- \* Мышечная дистрофия
- \* Остеопороз

## Побочные эффекты:

- \* Ускорение зарастивания эпифизов длинных костей, задержка роста, вирилизация, раннее половое созревание (у детей)
- \* Маскулинизация, понижение голоса, нарушение менструального цикла, гирсутизм, алопеция, акне (у женщин)
- \* Повышение агрессивности, раздражительность, колебания настроения, депрессия, угнетение сперматогенеза, атрофия яичек (у мужчин)
- \* Повышение АД
- \* Нарушений функций печени
- \* гиперлипидемия

# Антиандрогенные препараты

- Нарушают образование андрогенных гормонов или блокируют связывание андрогенов с андрогеновыми рецепторами.



# Характеристики антиандрогенных препаратов

Название препарата	Механизм действия	Показания
<b>Препараты, нарушающие образование андрогенов</b>		
Финастерид (проскар)	Ингибирует 5 <sup>α</sup> -редуктазу в предстательной железе, препятствует восстановлению тестостерона в дигидротестостерон, что приводит к уменьшению предстательной железы. Оказывает тканеспецифичное антиандрогенное действие.	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
<b>Препараты, блокирующие андрогеновые рецепторы</b>		
Флутамид, Бикалутамид	Нестероидные конкурентные антагонисты андрогеновых рецепторов	Рак предстательной железы
Ципротерон	Производное прогестерона, частичный агонист андрогеновых рецепторов, подавляет секрецию гонадотропных гормонов гипофиза и уменьшает эффекты андрогенов в периферических тканях	<b><u>У мужчин:</u></b> для снижения гиперсексуальности, при раке предстательной железы в сочетании с аналогами гонадолиберина. <b><u>У женщин:</u></b> при акне и явлениях маскулинизации.