

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
Кафедра фармакологии с курсом фармации ФДПО

Гормональные средства



Щулькин Алексей Владимирович, к.
м.н., доцент

Гормональные препараты – это лекарственные средства, представляющие собой природные гормоны или их синтетические аналоги.

Антигормональные препараты - это лекарственные средства, обладающие свойством ослаблять или прекращать действие гормонов.

Классификация

1. Гормональные препараты стероидной структуры:

1.1. Глюкокортикоиды

Гидрокортизон

Преднизолон

Дексаметазон

Беклометазон (ингаляционный ГК)

Будесонид (ингаляционный ГК)

Флутиказон (ингаляционный ГК)

1.2. Минералокортикоиды и их антагонисты

Флудрокортизон

Антагонисты альдостерона

Спиронолактон

1.3. Эстрогенные и антиэстрогенные препараты

Эстрадиол

Этинилэстрадиол (в составе комбинированных гормональных контрацептивов)

Антиэстрогенные препараты

Тамоксифен

Кломифен

Анастрозол

1.4. Гестагенные и антигестагенные препараты

Прогестерон

Левоноргестрел (в составе гормональных контрацептивов)

1.5. Андрогенные и антиандрогенные препараты.

Тестостерон

Антиандрогенные препараты

Ципротерон

Флутамид

Финастерид

Анаболические стероиды

Нандролон (ретаболил)

2. Гормональные препараты белковой и полипептидной структуры

2.1. Гормональные препараты гипоталамуса

Октреотид (аналог соматостатина)

Гонадорелин (аналог гонадотропин-релизинг гормона)

2.2. Гормональные препараты гипофиза

Гонадотропин хорионический

Тетракозактид (синтетический аналог АКТГ)

Соматропин

Окситоцин

Десмопрессин (синтетический аналог вазопрессина)

2.3. Препараты гормонов поджелудочной железы и противодиабетические препараты

2.3.1. Препараты инсулина

- **Ультракороткого действия** (Инсулин лизпро (Хумалог))
- **Короткого действия** (Актрапид НМ, Хумулин-регуляр, Инсуман Рапид)
- **Средней продолжительности действия** (Инсуман Базал)
- **Длительного действия** (Инсулин гларгин, Инсулин детемир)
- **Сверхдлительного действия** (Инсулин тресиба)

2.3.2. Синтетические противодиабетические препараты

А) Бигуаниды

- метформин

Б) Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (инкретиномиметики)

- эксенатид
- лираглутид

В) Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

- ситаглиптин
- вилдаглиптин
- саксаглиптин

Г) Ингибиторы альфа-гликозидазы

- акарбоза

Д) Производные сульфонилмочевины

- глибенкламид
- гликлазид
- гликвидон
- глипизид
- глимепирид

Е) Инсулиновые сенситайзеры (тиазолидиндионы)

- росиглитазон
- пиоглитазон

Ж) Производные фенилаланина

- натеглинид

З) Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)

- дапа-глифлозин

2.3.3. Антагонисты инсулина

Глюкагон

2.4. Препараты гормонов паращитовидных желез

Паратиреоидный гормон (Преотакт)

3. Гормональные препараты – производные аминокислот:

3.1. Препараты гормонов щитовидной железы и антитиреоидные препараты

Левотироксин натрий

Лиотиронин (Трийодтиронина гидрохлорид)

Антитиреоидные препараты

Тиамазол (Мерказолил)

Механизм действия гормонов белкового и пептидного строения

стимуляция специфических мембранных рецепторов



активация G-белков



повышение активности аденилатциклазы



накопление цАМФ



активация цАМФ-зависимых протеинкиназ



изменение проницаемости каналов мембран



**изменение течения внутриклеточных процессов
(движение ионов, синтез веществ (в т. ч. гормонов))**

Механизм действия стероидных гормонов

молекулы гормонов проникают через клеточные мембраны



связываются с внутриклеточными рецепторами



комплекс «стероид-рецептор» проникает в ядро



связывается с ДНК и регулирует транскрипцию



супрессия или индукция определенных генов

Механизм действия антигормональных средств

- ❑ Торможение синтеза гормона: мерказолил - блокатор тиреопероксидазы (\downarrow синтез Т3, Т4); анастрозол – блокатор ароматазы (\downarrow синтез эстрогенов), финастерид – блокатор - 5 $^{\alpha}$ -редуктазы (\downarrow перехода тестостерона в дигидротестостерон).
- ❑ Подавление эффекта гормона вследствие блокады его рецепторов в органах-мишенях: спиронолактон – антагонист альдостерона, тамоксифен – антагонист эстрогенов, мифепристон – антагонист прогестерона, флутамид – антагонист андрогенов
- ❑ Влияние на гипоталамо-гипофизарную систему: кломифен блокирует эстрогеновые рецепторы в гипоталамо-гипофизарной системе, \uparrow выделение ФСГ и ЛГ и их стимулирующее влияние на фолликулы; ципротерон –агонист андрогеновых рецепторов в гипоталамо-гипофизарной системе, \downarrow секреция гонадотропных гормонов гипофиза и их эффекты

Виды гормонотерапии

- Заместительная гормонотерапия - возмещение недостаточной выработки гормонов в организме (при сахарном диабете - инсулин)
- Ингибирующая (тормозная) гормонотерапия - с помощью антигормональных препаратов, когда надо подавить избыточную деятельность эндокринной железы или для других целей (лечение опухолей)
- Стимулирующая гормонотерапия - с помощью введения в организм тропных гормонов или либеринов для восстановления функции эндокринной железы. Часто применяют при окончании курса лечения (адренокортикотропный гормон - после лечения глюкокортикостероидами)
- Патогенетическая (корректирующая) гормонотерапия - применяется при заболеваниях, не связанных с эндокринными расстройствами (глюкокортикостероиды - при ревматизме, анафилактическом шоке)
- Симптоматическая гормонотерапия - разновидность патогенетической терапии, для снятия симптомов

Классификация препаратов инсулина

Группа	ЛС	Начало действия	Пик действия	Длительность действия
Ультракороткого действия:	Инсулин лизпро (Хумалог)	через 5–15 мин	Через 1-2 ч	4-5 часов
Короткого действия	Актрапид НМ Хумулин-регуляр Инсуман Рапид	через 20–30 мин	Через 2-4 ч	5-6 часов
Средней продолжительности действия	Инсуман Базал	через 2 ч	через 6–10 ч	12–16 ч
Длительного действия	Инсулин гларгин Инсулин детемир	через 1-2 ч	Не выражен	24-29 ч
Сверхдлительного действия	Инсулин тресиба	через 30–90 мин	Отсутствует	более 42 ч

Готовые комбинации аналогов инсулина (Хумалог Микс; НовоМикс)

Показания:

- ✓ СД 1 типа
- ✓ СД 2 типа (только при комбинированной терапии)
- ✓ купирование диабетической комы (в/в)

Побочные эффекты:

- ✓ аллергические реакции,
- ✓ липодистрофии в местах инъекций
- ✓ гипогликемия

Синтетические (пероральные сахароснижающие средства)

Показание: сахарный диабет 2 типа

Бигуаниды

Метформин

- Подавляет глюконеогенез в печени и увеличивает периферическую утилизацию Г.
- Уменьшает всасывание Г из ЖКТ.
- Повышает связывание И с рецепторами.
- Снижает уровень ТГ и ХС в крови.
- Не влияет на секрецию И β -клетками ПЖ
- ***Не вызывает гипогликемии.***
- *Побочные эффекты: диспептические расстройства, лактатный ацидоз.*

Производные сульфонилмочевины (СМ)

Глибенкламид, гликвидон, гликлазид

- ↑ выделение **И**, блокируя АТФ-зависимые К-каналы β-клеток ПЖ;
- ↑ чувствительность β-клеток **ПЖ** к **ГЛ**;
- ↑ плотность и ↑ чувствительность рецепторов к **И** в тканях.
- Тормозят липолиз
- Повышают утилизацию глюкозы мышцами и печенью.
- Проникают через плацентарный барьер (противопоказаны при беременности)

Побочные эффекты:

- **Высокий риск гипогликемии.**
- Способствуют повышению массы тела
- Диспептические расстройства

Инкретины - стимуляторы секреции инсулина.

- Выделяют глюкагоноподобный пептид 1-го типа (**ГПП-1**) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (**ГИП**)
- Выделяются тонким кишечником в ответ на прием пищи.
- Стимулируют секрецию эндогенного **И. β -** клетками **ПЖ** .
- Протеолиз инкретинов осуществляется дипептидилпептидазой-4 (**ДПП-4**).

ЛС с инкретиновым действием

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (инкретиномиметики, аГПП-1)

Эксенатид, лираглутид

Связываясь с рецепторами к ГПП-1:

- ↑ чувствительность β -клеток **ПЖ** к ГЛ и ↑ секрецию И;
- ↑ чувствительность α -клеток ПЖ к ГЛ и ↓ выделение глюкагона;
- ↑ соотношение инсулин/глюкагон и ↓ глюконеогенез в печени;
- замедляет опорожнение желудка и ↓ потребление пищи.
- **Гипогликемия редко.**
- Побочные эффекты: редко диспетические расстройства

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)

Ситаглиптин, вилдаглиптин

- Блокируя фермент ДПП-4, ↓ разрушение эндогенных инкретинов (ГПП-1 и ГИП), пролонгирует их действие и:
- ↑ чувствительность β-клеток ПЖ к ГЛ и ↑ секрецию И;
- ↑ чувствительность α-клеток ПЖ к ГЛ и ↓ выделение глюкагона;
- ↑ соотношение инсулин/глюкагон и ↓ глюконеогенез в печени.
- Не вызывают замедления опорожнения желудка.
- **Гипогликемия редко.**
- Побочные эффекты: редко диспептические расстройства

Тиозолидиноны (инсулиновые сенситайзеры)

Пиоглитазон

- Не стимулируют секрецию И.
- ↓ инсулинорезистентность тканей вследствие модуляции транскрипции генов, чувствительных, участвующих в контроле глюкозы и метаболизме липидов.
- ↑ количество инсулинозависимых переносчиков ГЛ.
- ↓ глюконеогенез.
- Действуют только в присутствии инсулина.
- Снижают уровни ТГ, ЛПВП и ХС в плазме крови.
- Рекомендованы при непереносимости бигуанидов или сульфонилмочевины и наличии противопоказаний к ним.
- Побочные эффекты: гипогликемия, диспепсия, гепатотоксичность

Производные фенилаланина, глиниды (стимуляторы высвобождения инсулина)

Натеглинид

- ↑ выделение И, блокируя АТФ-зависимые К-каналы β-клеток ПЖ;
- восстанавливает раннюю (стимулированную ГЛ) фазу секреции И, что приводит к ↓ уровня постпрандиальной ГЛ в крови (после приема пищи).
- Действую быстро, но недолго, что снижает риск гипогликемии.
- Применяют при неэффективности диетотерапии.

Ингибиторы α -гликозидаз

Акарбоза

- ↓ образование и всасывание моносахаридов в кишечнике
- Не стимулируют секрецию инсулина.
- Применяют при неэффективности диетотерапии и производных сульфонилмочевины.
- Побочные эффекты: диспептические расстройства

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)

Дапа-глифлозин

- Селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2)
- SGLT2 селективно экспрессируется в почках
- SGLT2 является основным переносчиком, участвующим в процессе реабсорбции глюкозы в почечных канальцах
- Тормозя почечный перенос глюкозы, дапаглифлозин снижает ее реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками.

Препараты глюкокортикостероидов: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, бетаметазон, ингаляционные ГК

Фармакологические эффекты:

1) *Противовоспалительный:*

- ↓ синтез арахидоновой кислоты – ↓ образование ПГ (в т.ч. E₂, I₂) и ЛТ (т.к. ингибируют синтез липокортина и ↓ активность ФЛ A₂ ; также ↓ экспрессию генов ЦОГ-2)
- нарушают проникновение нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления; ↓ количество лимфоцитов (Т- и В), моноцитов, эозинофилов и базофилов в крови за счет их перемещения в лимфоидную ткань; ограничивают способность лейкоцитов и тканевых макрофагов реагировать на антигены, митогены, патогенные м/о.
- ↓ транскрипцию генов цитокинов, стимулирующих воспалительный и иммунный ответ (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухоли
- ↓ скорость транскрипции и ↑ деградацию генов рецепторов к ИЛ-1 и ИЛ-2, ↓ транскрипцию генов металлопротеиназ.

2) Иммунодепрессивный: см.

выше

3) Противоаллергический: см.

выше

4) Антипролиферативный: см.

выше

5) Противошоковый: ↓ синтез
фактора активации тромбоцитов, ↓
экстранейрональный захват
катехоламинов

Влияние на обмен веществ:

- ↑ углеводный обмен: ↑ ГЛ. крови, ↑ глюконеогенез
- ↑ распад белка → задержка роста, формирования тканей и регенерации
- Вызывают перераспределение жира в верхнюю половину туловища (лицо, шея плечи)
- Задерживают Na и воду → отеки и ↑ АД
- Выводят K (гипокалиемия)
- ↓ всасывание и ↑ выведение Ca → нарушают минерализацию костной ткани (остеопороз)

Показания:

- Анафилактический шок
- Ревматические болезни
- Коллагенозы
- Бронхиальная астма
- Воспалительные заболевания кожи
(дерматозы, дерматиты)
- Лейкозы
- При пересадке органов и тканей
(профилактика отторжения трансплантата)
- Острая и хроническая недостаточность
надпочечников
- Гипотония

Побочные эффекты:

- Нарушения электролитного баланса
- Остеопороз
- Снижение сопротивляемости к инфекциям
- Задержка роста у детей
- Повышение аппетита и увеличение массы тела
- Изъязвление слизистой ЖКТ
- Тромбозы
- Атрофия кожи и слизистых оболочек
- Нарушения пигментации и роста волос.
- Синдром «отмены»
- Отеки
- Артериальная гипертензия
- Гипергликемия

Гормональные контрацептивы

1. Комбинированные оральные контрацептивы
 - 1.1. Монофазные:
 - Ярина
 - Жанин
 - Логест
 - Диане-35
 - 1.2. Трехфазные:
 - Три-мерси
 - Триквилар
2. Содержащие микродозы гестагенов:
 - Экслютон
 - Чарозетта
3. Для экстренной контрацепции (содержат гестагены в высоких концентрациях):
 - Эскапел
 - Постинор

Механизм действия комбинированных оральных контрацептивов:

- Подавляют овуляцию
- Вызывают изменения эндометрия, препятствующие имплантации оплодотворенной яйцеклетки
- Вызывают изменения шейной слизи (более густая и вязкая), что препятствует продвижению сперматозоидов

Эффективность близка к 100% при соблюдении инструкции

Побочные эффекты:

- повышенная склонность к тромбообразованию
- повышение литогенности желчи (склонность к образованию камней)
- нарушение толерантности к углеводам (противопоказаны при сахарном диабете)
- повышение массы тела
- депрессия
- нагрубание молочных желез
- межменструальные маточные кровотечения
- отеки
- повышение артериального давления

Показания

- 1) Контрацепция
- 2) Заместительная гормональная терапия

Эффективность современных контрацептивных средств

Систематический анализ 139 исследований

Method	Pearl Index (range)		Study duration (months, range)	1-year Pearl Index (range)	
	Perfect	Typical		Perfect	Typical
Combined oral contraceptive ⁶⁻⁵²	0-1.26	0-2.18	6-36	0-1.26	0-2.18
20 µg EE ⁶	0-1.26	0-1.82	6-36	0-1.26	0-1.6
30 µg EE ⁵	0-0.62	0-1.19	6-24	0-0.55	0-1.19
Progestogen-only pills ⁵³	0.14	0.41	12	0.14	0.41
Patch ^{13,16,54}	0.59-0.99	0.71-1.24	6-12	0.59-0.99	0.71-1.24
Vaginal ring ^{9,12,55}	0.31-0.96	0.25-1.23	12	0.31-0.96	0.25-1.23
Implants ⁵⁶⁻⁷⁰	0	0-0.3	24-84	NA	0-0.08
Injectables ⁷¹⁻⁸⁶	0	0	12	0	0
Copper IUDs ^{33,69,87-115}					
≥300mm ² surface	NA	0.16-1.26	48-84		
<300mm ² surface	NA	NA			
LNG-IUS ^{7,103,110,112,113,116-118}	NA	0.09-0.11	60		0.1
Male condom ¹²⁰⁻¹²²	NA	2.5-5.9	6		
Other barrier method ¹²³⁻¹²⁶	NA	NA			
Natural methods ¹²⁷⁻¹³⁷	0.7-3.1	3.8-20.4	36	3.1	20.4
Lactational amenorrhoea ¹³⁵⁻¹³⁷	NA	NA			
Female sterilisation ^{69,138-140}	NA	NA			

- **Pearl index** показывает сколько женщин из ста забеременели, используя тот или иной метод контрацепции на протяжении одного года
- **EE** – этинилэстрадиол
- **IUDs** - внутриматочная спираль
- **LNG-IUS** – левоноргестрел высвобождающая маточная спираль
- **NA** – данные не доступны

Препараты, содержащие микродозы гестагенов

Механизм действия:

- Не происходит подавления овуляции
- Повышают вязкость шейечной слизи
- Вызывают изменения эндометрия, препятствующие имплантации оплодотворенной яйцеклетки
- Снижают перистальтику маточных труб
- Эффективность: 70-80%
- Меньше побочных эффектов по сравнению с комбинированными оральными контрацептивами
- Можно применять в период лактации

Средства для экстренной контрацепции

Механизмы действия

- Подавляют овуляцию
 - Вызывают изменения эндометрия, препятствующие имплантации яйцеклетки
 - Неэффективны при состоявшейся имплантации (более 72 часов после полового акта)
- Эффективность снижается при увеличении времени между половым актом и приемом препарата

Побочные эффекты:

- Нарушения менструального цикла (кровотечение/задержка цикла)
- Рвота
- Головная боль
- Слабость

Противопоказаны в подростковом возрасте

Препараты мужских половых гормонов: тестостерон

Фармакологические эффекты:

- Контролируют сперматогенез
- Контролируют развитие вторичных половых признаков
- Способствуют синтезу белка и увеличению мышечной массы

Показания:

- Недостаточность половых желез у мужчин
- Раке молочной железы у женщин

Побочные эффекты:

Вирилизм и маскулинизация у женщин

Отеки

Артериальная гипертензия

Гипертрофия предстательной железы

Анаболические стероиды: нандролон

Фармакологические эффекты:

- Способствуют синтезу белков, увеличению массы тела и скелетных мышц
- Лишены гормональной активности

Показания:

- Кахексия
- Длительный прием глюкокортикоидов
- Лучевая терапия
- Остеопороз
- Переломы

Побочные эффекты:

- Маскулинизация у женщин
- Импотенция, ↓ сперматогенеза
- Гепатотоксичность
- Агрессивность, раздражительность

Препараты гормонов щитовидной железы

Фармакологические эффекты:

- ↑ основного обмена;
- ↑ потребности тканей в кислороде;
- ↑ температуры тела;
- усиление работы сердца (↑ силы, ↑ ЧСС, ↑ сердечного выброса);
- регулируют рост и развитие детей

При недостаточности гормонов щитовидной железы у детей – *кретинизм*, у взрослых – *микседема*

Показание: гипотиреоз

Побочные эффекты:

- тахикардия,
- аритмии,
- стенокардия,
- сердечная недостаточность,
- раздражительность,
- головная боль,
- аллергические реакции

Спасибо за внимание!