

Гормональные препараты и их антагонисты ч.2



Классификация глюкокортикоидов по способу применения

I. Для перорального применения

- *cortizon acetat*, - *hidrocortizon acetat*,
- *prednison*, - *prednisolon*, - *metilprednisolon*,
- *triamcinolonă*, - *dexametazonă*, - *betametazonă*;

II. Для парентерального введения

A. Внутривенного введения

- *hidrocortizon hemisuccinat*,
- *prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat*,
- *metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat*,
- *dexametazonă sodiu fosfat*,
- *betametazonă sodiu fosfat*;

B. Внутримышечного введения

- ❖ *hidrocortizon acetat*,
- ❖ *prednisolon acetat*,
- ❖ *metilprednisolon acetat și ciclopentilpropionat*,
- ❖ *triamcinolonă acetonid*,
- ❖ Плюс препараты для внутривенного введения

Классификация глюкокортикоидов по способу применение

III. Для местного применения

(în otorinolaringologie, oftalmologie, dermatologie etc.):

- *hidrocortizon,* *prednisolon,*
- *flumetazonă,* *fluocortolon,*
- *fluocinolonă acetonid,* *мометазонă,*
- *budesonidă,* *becloметазонă,*
- *Fluticazonă* *mazipredon,*
- *clobetazol,* *galometazonă;*

IV. ингаляционные

- ❖ *becloметазонă,*
- ❖ *budesonidă,*
- ❖ *flunisolidă*
- ❖ *fluticazonă.*

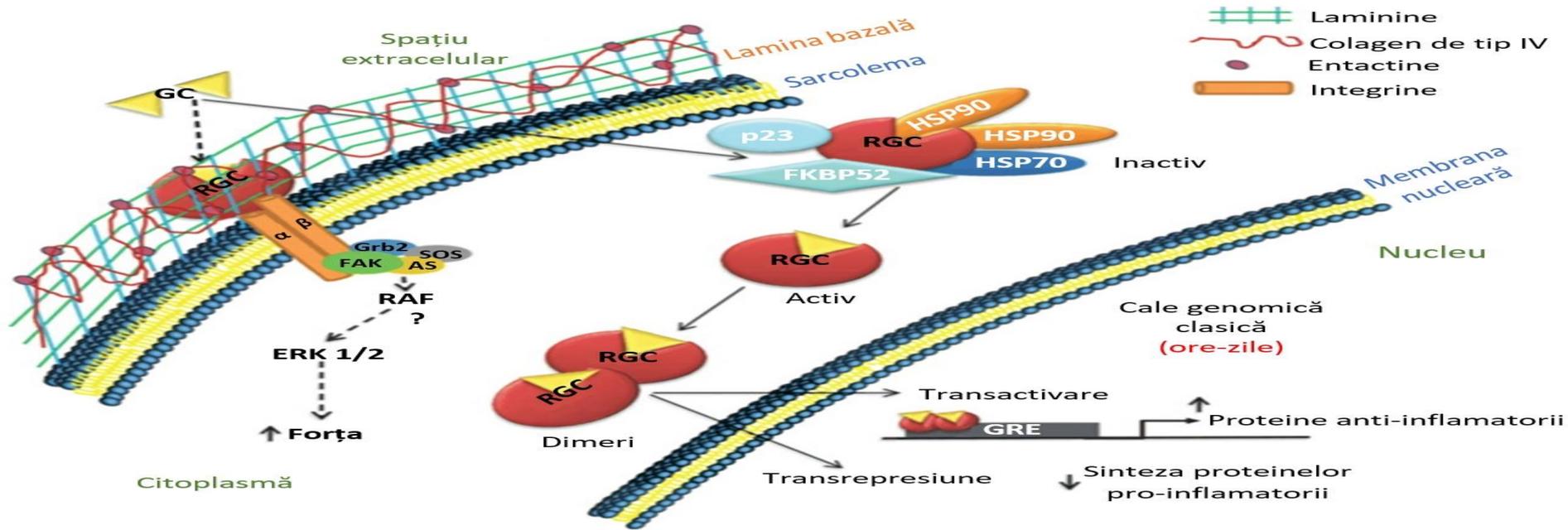
Классификация глюкокортикоидов

По соотношению противовоспалительного и минералокортикоидному эффекту.

- Противовоспалительный/минералокортикоидный (1:1) - cortizon, hidrocortizon;
- Противовоспалительный выражен/минералокортикоидный слабый (3-5:1)
 - prednison, prednisolon, metilprednisolon;
- Противовоспалительный сильный/ минералокортикоидный практически отсутствует(30:1)
 - triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă.

Геномный механизм действия глюкокортикоидов

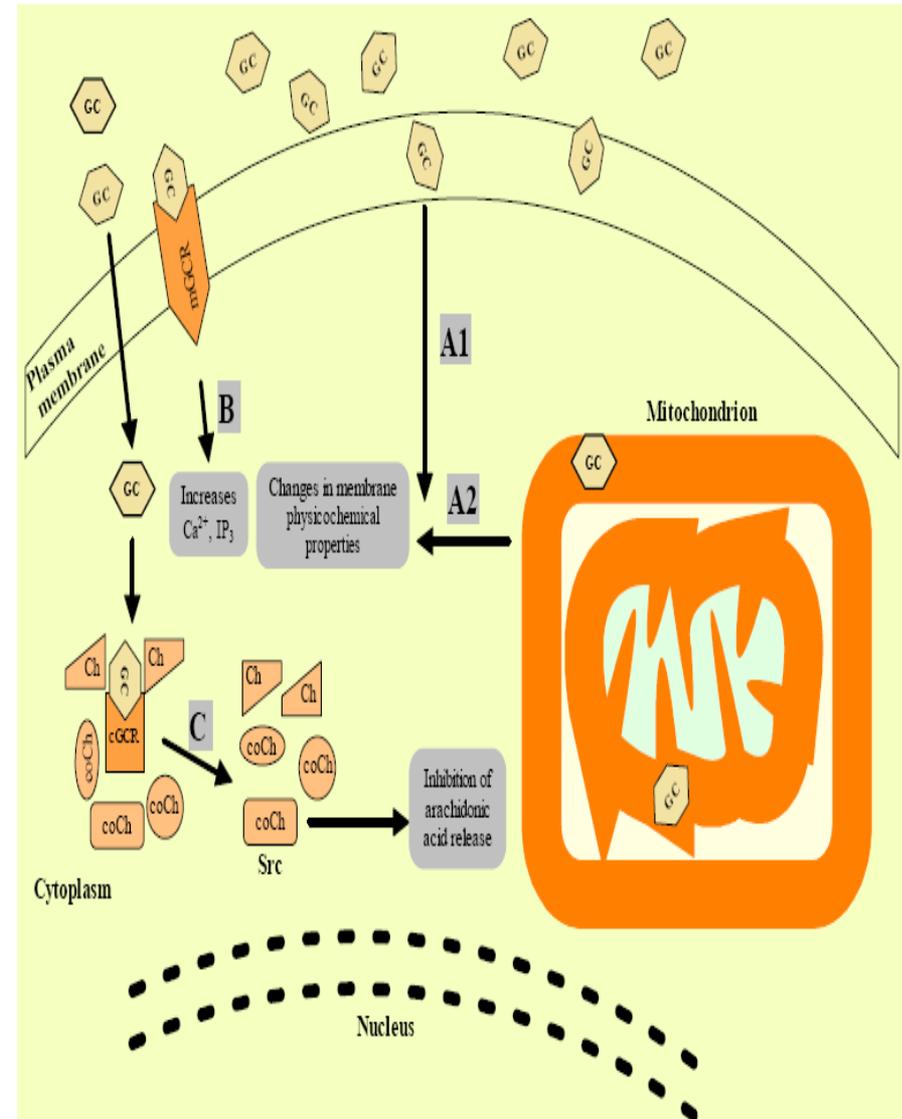
- GC, как липофильные молекулы, проникают через клеточные мембраны и связывается с белковым комплексом и внутриклеточным цитоплазматическим глюкокортикоидным рецептором (сGR), а комплекс GC-сGR транслоцируется в ядро и связывается с сайтами связывания ДНК, называемыми глюкокортикоидными ответными элементами (GRE), который определяет:
 - транскрептацию генов, кодирующих воспалительные цитокины (интерлейкин-6, интерлейкин-8, TNF-альфа);
 - транскрептацию противовоспалительных генов (интерлейкин-10, липокортина);
 - влияет на метаболические процессы в клетке.



Негеномный механизм действия глюкокортикоидов

Негеномные механизмы:

- ГК могут действовать: неспецифически на плазматическую или митохондриальную мембрану (препятствуя транспорту протонов и катионов) (A1 и A2);
- ГК специфически путем связывания с мембранным рецептором увеличивают содержание инозитолтрифосфата (IP₃) и внутриклеточного Ca²⁺ (B);
- ГК, после связывания с цитозольными рецепторами через кошапероны, отщепленные от белкового комплекса, могут ингибировать продукцию арахидоновой кислоты и простагландинов (C).



Геномные и негеномные механизмы ГК

- Геномные увеличиваются от низких доз до 100 мг, затем становятся стабильными (до 30 мг эффекты практически геномны);
- Негеномные начинают проявляться с 30 мг и ↑ быстро с ↑ доз (при 100 мг они равны геномным), а выше 250 мг (пульс-терапия) преобладают негеномные;
- Соотношение геномные/негеномные зависит от дозы и препарата:
- **Геномные:** преднизолон (4); метилпреднизолон (5); декса- и бетаметазон (25);
- **Негеномные:** преднизолон (4); метилпреднизолон (13,3); дексаметазон (20); бетаметазон (2.7)

Механизмы противовоспалительного действия ГК

ГЕНОМНЫЕ:

- ↑ синтез липокортина с ингибированием фосфолипазы A2 с ингибированием каскада арахидоновой кислоты и синтез простагландинов и лейкотриенов, образование активных форм кислорода;
- ↑ синтез регуляторных белков, которые ↓ синтез ЦОГ-2, нитрик оксид синтазы (НОС);
- ингибирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов;
- ↓ синтез провоспалительных ферментов (коллагеназы, эластазы, активатора плазминогена);
- Блокада ядерного фактора транскрипции (NF-κB) с ингибированием синтеза IL-1 и IL-6, TNF-альфа, металлопротеиназ;
- блокада индуцируемой НОС и ингибирует окислительный стресс и системные воспалительные реакции.
- ГК за счет комплексной модуляции интерлейкинов и молекул адгезии, а также вовлечения в процессы пролиферации и синтеза белков блокируют гиперактивацию клеточных звеньев иммунновоспалительного ответа, в том числе макрофагов, моноцитов, эндотелиальных клеток, базофилов, фибробластов и лимфоцитов.

НЕГЕНОМНЫЕ:

- ❖ стабилизация клеточных мембран и мембран органелл, снижение проницаемости капиллярного эндотелия, защита клеток от цитотоксического воздействия;
- ❖ угнетение активности фагоцитирующих мононуклеаров;
- ❖ подавление миграции лейкоцитов в очаг воспаления;
- ❖ снижение функциональной активности эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и фибробластов.

Противоаллергическое действие ГК

- тормозит проявления немедленных и замедленных аллергических реакций.
- При аллергических реакциях немедленного типа действуют как функциональные антагонисты медиаторов аллергии;
- препятствует высвобождению медиаторов аллергии и повреждению тканей.
- угнетающее действие на иммунную систему реализуется путем:
 - а) ингибирование высвобождения ИЛ-2 активированными Т-лимфоцитами и их действие на активированные Т-лимфоциты и цитотоксические лимфоциты;
 - б) блокирование высвобождения ИЛ-1 и ФНО-альфа антиген-активированными моноцитами;
 - в) предотвращение процессов усиления иммунного ответа;
 - г) снижение продукции антител при высоких дозах.
 - д) борьба с неспецифическим противовоспалительным действием аллергической реакции.

Противошоковое действие ГК

- **положительное действие на сердечно-сосудистую систему (положительный инотропный эффект в высоких дозах, увеличение минутного и систолического объема без тахикардии, адекватная реакция на катехоламины и др.);**
- **по пермиссивному механизму повышают чувствительность сосудов к сосудосуживающим веществам (адреналину и ангиотензину II и др.);**
- **устранение вазоконстрикции и снижение периферического сопротивления (за счет миотропного и альфа-адренолитического действия);**
- **улучшение микроциркуляции и снижение патологического депонирования крови;**
- **снижение проницаемости мембран и эффектов лизосомальных ферментов;**
- **ингибирование гиалуронидазы;**
- **стабилизация проницаемости гематоэнцефалического и гистогематического барьеров и др.;**
- **ингибирование синтеза токсинов;**
- **снижение высвобождения гистамина и других медиаторов.**

Метаболические эффекты ГК

Углеводный обмен:

- **Контринсулиновый эффект – повышение уровня глюкозы в крови (гипергликемия);**
- **стимулирует глюконеогенез и синтез гликогена в печени**
- **снижает утилизацию глюкозы в периферических тканях (мышцы, жировая ткань, кожа, фибробласты, нейтрофилы и тимоциты);**
- **поддерживает физиологическую гликемию, обеспечивающую снабжение глюкозой глюкозозависимых тканей (мозг, миокард и др.) и их защиту от голода;**
- **благоприятное гипергликемическое действие в критических ситуациях (стресс и др.)**

Белковый обмен:

- ❖ **Стимулирует катаболизм белков в скелетных мышцах, коже, лимфоидной ткани, соединительной ткани и костях;**
- ❖ **Усиление катаболических процессов, что приводит к атрофии кожи, лимфоидной ткани и снижению мышечной массы;**
- ❖ **Отрицательный азотистый баланс;**
- ❖ **В виде исключения в печени усиливается усвоение аминокислот, увеличивается синтез белков.**
- ❖ **Аминокислоты также могут быть использованы в процессах глюконеогенеза.**

Метаболические эффекты ГК

Липидный обмен:

- на уровне адипоцитов усиливается липолитическое действие катехоламинов, гормона роста, гормонов щитовидной железы;
- повышает уровень свободных жирных кислот в плазме.
- высокие дозы в течение длительного времени - перераспределение жировой ткани на лице (*facies luna*) и туловище с уменьшением ее на конечностях.

Водно-электролитный обмен:

- ❖ Минералокортикоидное действие с задержкой воды и натрия с выделением с мочой ионов калия и водорода.
- ❖ В физиологических концентрациях оказывают перmissive действие на нормальную функцию почек с сохранением почечной фильтрации и функции почечных канальцев,
- ❖ При гиперкортицизме - вызывают гипертонию и повышение артериального давления.
- ❖ Вызывают гипокальциемию за счет снижения всасывания в кишечнике и ускорения почечной элиминации,
- ❖ Длительное употребление приводит к остеопорозу.

Показания к применению глюкокортикоидов

с заместительной целью :

- *Острая надпочечниковая недостаточность*
- *Хроническая надпочечниковая недостаточность;*

с супрессивной целью:

- *Врожденная дисфункция (гиперплазия)
надпочечников;*

с диагностической целью:

- *Диагностика и дифференциальный диагноз синдрома
Кушинг.*

С фармакодинамической целью

А. Ревматические заболевания

- 1. системные заболевания соединительной ткани (коллагенозы):
 - системная красная волчанка; - узловой полиартрит
 - полимиозит;
- 2. Заболевания суставов
 - ревматоидный артрит; - ревматический полиартрит;
 - обострение подагрического артрита; тендиниты
 - деформирующий артроз бурситы

В. Заболевания почек

- гломерулонефрит;
- нефротический синдром; - локальный гломерулосклероз;

• С. Заболевания печени и ЖКТ

- Хронический активный гепатит, подострый некроз печени;
- Алкогольный гепатит (тяжелые формы);
- Цирроз печени (выборочно);
- Неспецифический язвенный коллит; - болезнь Крона (илеит);

• D. Заболевания глаз

- иридоциклиты; - неврит зрительного нерва;
- ириты, - конъюнктивиты;

С фармакодинамической целью

- **Е. Аллергические заболевания**

- Анафилактический шок;
- астматический статус и тяжелые формы БА
- Отек Квинке;
- аллергия на лекарства;
- Дерматиты и дерматозы (тяжелые формы);
- Аллергический ринит (тяжелые формы)

- **Ф. Опухоли**

- острый лимфолейкоз;
- злокачественные лимфомы;

- **Г. Другие патологические состояния**

- Отек мозга
- Шоковые и коллаптоидные состояния
- дерматиты различной этиологии;
- тромбоцитопения;
- гемолитическая иммунная анемия;
- травмы позвоночника;
- саркоидоз;
- Преждевременные роды;
- Трансплантация органов
- Инфекция вызванная коронавирусом (КОВИД-19)

Фармакокинетика ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ.

Всасывание.

- **хорошо всасываются из ЖКТ**
- **Пища снижает скорость всасывания, но не его степень.**
- **проникает через любые слизистые и гистогематические барьеры, включая ГЭЦБ и плацентарный**
- **Максимальная концентрация достигается через 0,5-1,5 часа.**
- **эфиры хлоргидрат, гемисукцинат при внутривенном введении вызывают быстрый и относительно более короткий эффект, если эти препараты вводить внутримышечно, эффект наступает через 1-2 часа.**
- **Ацетаты и ацетониды при в/м - эффект наступает через 24-48 ч, максимально через 4-8 дней при продолжительности 4 нед.**
- **Глюкокортикоиды, применяемые местно (на кожу, в конъюнктивальный мешок, ингаляционно) на больших участках и в высоких концентрациях, могут всасываться, вызывая системные эффекты, включая угнетение надпочечников.**

Фармакокинетика глюкокортикоидов.

Распределение.

- Природные глюкокортикоиды в крови на 90-97% связаны с белками, на 80% со специфическим транскортином, на 10% с альбумином, обладающим низким сродством, но высокой емкостью.
- Уровни транскортина повышены при беременности, приеме эстрогенов, гипертиреозидизме, но снижаются при гипотиреозидизме, гипопроотеинемии, генетических дефектах.
- Синтетические глюкокортикоиды связываются с белком на 60% и практически только с альбумином, свободная фракция - 40%.
- Синтетические глюкокортикоиды более длительно задерживаются в крови и тканях, угнетая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему по принципу отрицательной обратной связи.
- Проникновение через плаценту зависит от фермента 11-бета-гидрогеназы, который превращает активную форму глюкокортикоидов в неактивную:
 - ❖ гидрокортизон превращается около 67%,
 - ❖ преднизолон - 51%,
 - ❖ декса- и бетаметазон - 2-3%.

Фармакокинетика ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ.

Метаболизм.

метаболизируется в печени и других органах путем гидрирования, восстановления и конъюгации

кортизон, преднизон являются пролекарствами и активируются в гидрокортизоном и преднизолоном.

Синтетические глюкокортикоиды инактивируются медленнее, чем природные.

Кратность введения:

- ❖ 4 раза в сутки для гидрокортизона,
- ❖ 2-3 раза/сут для преднизолона, пренсдизолона, метилпреднизолона
- ❖ 1 раз в сутки для триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона.

Элиминация.

Глюкокортикоиды выводятся с мочой в виде метаболитов.

Дозы глюкокортикоидов

Дозы ГК (в соответствии с эквивалентом преднизолона для приема внутрь):

Малые - до 7,5 мг/сут - дозы, занимающие менее 50% рецепторов ГК и применяемые для поддерживающей терапии при ревматических заболеваниях, вызывают минимальное количество ПЭ;

Средние - 7,5-30 мг/сут - занимают от 50% до 100% рецепторов ГК, эффективны при первично-хронических ревматических заболеваниях; длительное применение вызывают тяжелые ПЭ (остеопороз и др.);

Большие - 31-≤100 мг/сут - занимают 100% рецепторов ГК и вызывает полное проявление геномных эффектов, показан при лечении подострых ревматических заболеваний (подострая эволюция красной волчанки), обострений, без угрозы для жизни; не рекомендуется длительное использование из-за серьезных ПЭ;

Очень большие - свыше 100 мг/сут – связываются с 100% рецепторами ГК, а при увеличении дозы можно получить дополнительные терапевтические эффекты, обусловленные негеномным действием при обострениях опасных для жизни; длительное применение противопоказано в связи с развитием серьезных ПЭ;

Пулс-терапия, мегадозы- свыше 250 мг/сут - в течение очень короткого времени 1 раз/сут в течение 1-5 дней при неотложных состояниях; основаны на негеномных эффектах при относительно низкой частоте ПЭ

Принципы дозирования ГК

Фармакодинамическая терапия

I. Интенсивная терапия

A. Неотложные состояния - анафилактический, септический, токсический, кардиогенный шок, тяжелые аутоиммунные заболевания;

- применяют очень высокие дозы глюкокортикоидов: вначале в дозах 5 мг/кг/сут с увеличением потребности каждые 2-4 ч до 500-4000 мг преднизолона за 24 ч (20-30 мг/кг) - в/в время 1-2 дня, максимум 3 дня

- Возможна быстрая отмена или в течении нескольких часов, так как не представляет опасности ятрогенного гипокортицизма.

Б. Тяжелые острые заболевания - при астматическом статусе назначают преднизолон в дозах от 50 до 250 мг в/в 1-3-5 дней (эффект наступает через 4-6 часов). Отмена в течение нескольких часов или дней.

II. Ограниченная терапия

1) Подострые или хронические заболевания: лейкоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия иммунного генеза и др.

➤ Преднизолон назначают внутрь в дозах 2-3 мг/кг/сут (80-200 мг) в соответствии с суточными ритмами в течение нескольких недель.

➤ Отмену проводят по 2,5-5 мг каждые 3-7 дней также в течение нескольких недель.

1) Острое обострение хронических заболеваний: ревматоидный артрит, бронхиальная астма и др.

❖ вначале показаны средние или большие дозы 20-100 мг преднизолона до наступления ремиссии, затем постепенно переходят на поддерживающие дозы.

Принципы дозирования ГК Фармакодинамическая терапия

III. Длительная терапия

Показана поддерживающая доза преднизолона 2,5-10 мг, но чаще 5-15 мг.

Схемы можно использовать:

- а) классический** - ежедневное введение поддерживающей дозы или разделение на два приема: $\frac{2}{3}$ утром и $\frac{1}{3}$ дозы в течение дня;
- б) алтернирующий** - двойную или тройную поддерживающую дозу вводят в течение суток, утром. Терапевтический эффект сохраняется, но побочные эффекты могут быть значительно уменьшены. Переход с классической схемы на переменную осуществляется постепенно, в течение 2-3 месяцев;
- в) прерывистый** - введение в течение 3-4 дней глюкокортикоидов с перерывом в 4 дня.

Приоритет в длительном лечении отдается глюкокортикоидам среднего или короткого действия. Снижение дозы от средней до поддерживающей происходит постепенно. Чем длительнее лечение, тем медленнее прекращение. В среднем рекомендуется снижение на 2,5-5 мг в неделю, иногда дозы могут быть снижены на 1 мг в месяц.

Побочные эффекты глюкокортикоидов.

- **Отеки (задержка натрия и воды, ↑ОЦК);**
- **гипокалиемия;**
- **гипергликемия (стероидный диабет);**
- **остеопороз (патологические переломы ребер, позвоночников);**
- **Асептические некрозы сосудов;**
- **миопатии; васкулиты;**
- **Генерализация или обострение хронических инфекций;**
- **Феномен отдачи (острый гипокортицизм);**
- **Синдром отмены;**
- **Язва желудка и 12-ой кишки;**
- **Атрофия кожи, стрии, экхимозы, кровоподтеки;**
- **Депрессия, тревога, возбуждение, бессноица, раздражительность, когнитивные нарушения;**
- **Кортизоновая глаукома; стероидная катаракта;**
- **Ятрогенный синдром Кушинга (луноподобное лицо);**
- **Снижение либидо, нарушения менструального цикла и эректильная дисфункция**

Побочные эффекты глюкокортикоидов.

Symptoms of Cushing's syndrome

Generalized

- Weight gain
- Slow healing of cuts
- Increased risk of infections
- Fatigue
- Glucose intolerance

Headache

Moon face

Buffalo hump

Muscular

- Weakness

Skin

- Thinning
- Fragility
- Acne
- Excessive hairiness (hirsutism)
- Striae

Psychological

- Depression
- Anxiety
- Irritability
- Loss of emotional control
- Cognitive difficulties
- Decreased libido

Vascular

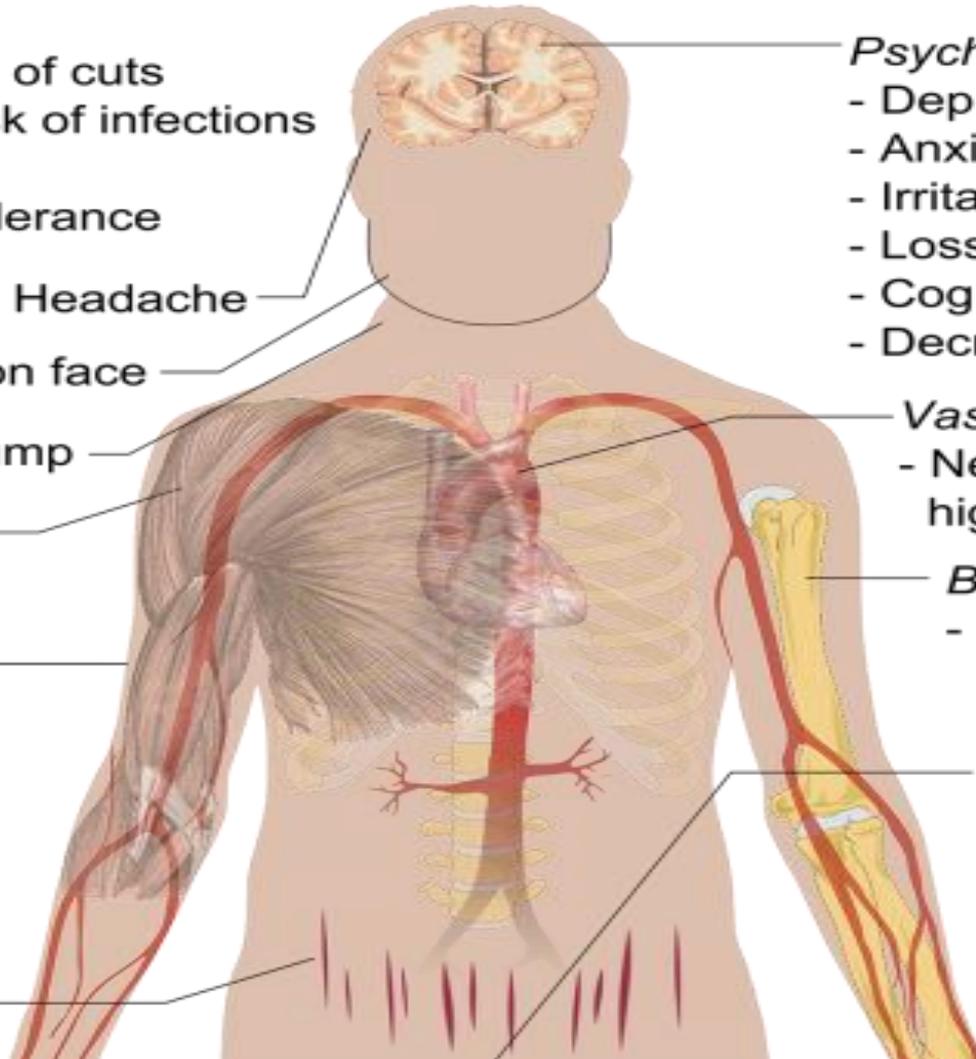
- New or worsened high blood pressure

Bones

- Increased risk of fractures

Reproductive

- In females: irregular or absent menstrual periods
- In males: erectile dysfunction



Эстрогены

Специфические эффекты

Влияние на развитие половых органов

- стимулирует пролиферацию и развитие матки, влагалища и молочных желез;
- запускает и поддерживает пролиферацию слизистой оболочки матки,
- вызывает обильную водянистую секрецию эндоцервикальных желез
- вызывает созревание вагинального эпителия.
- эстрогены вместе с гестагенами способствуют десквамации эпителия эндометрия и возникновению менструаций (нормальных кровотечений).
- отвечают за развитие стромы и протоков молочных желез,
- В сочетании с прогестероном изменяет половые пути и молочные железы при наступлении беременности.

Эстрогены

Влияние на развитие вторичных половых признаков:

- созревание половых органов
- развитие вторичных половых признаков
- определяет женское сексуальное поведение и характеристики женского пола
- женское распределение жировой ткани
- Характерный рост волос в подмышечной области и лобковом симфизе.
- обеспечение пигментации кожи (область сосков и половых органов).
- ускорение роста и закрытие эпифизов трубчатых костей.
- регуляция секреции гонадотропина гипоталамусом и высвобождении ФСГ аденогипофизом.
- индукция синтеза рецепторов прогестерона и влияние на либидо.

Эстрогены

неспецифические эффекты

I. Метаболические эффекты.

- стимулирование синтеза ферментов и факторов роста,
- оказывает влияние на выработку и активность многих белков в организме.
- в печени ↑ концентрации транскортина, глобулина связывающего тироксин и половые гормоны, трансферрина.
- ↑ циркулирующее количество транспортируемого тироксина, эстрогена, тестостерона
- повышение сидеремии, железа и меди, ангиотензиногена
- ↑ количество ЛПВП и триглицеридов,
- ↓ Концентрация ЛПНП и холестерина.
- переход внутрисосудистой жидкости во внеклеточную, что способствует отеку.
- компенсаторная задержка воды и натрия почками.

Показания эстрогенов

А. С заместительной целью:

- Первичный гипогонадизм
- гипопитуитаризм и синдром Turner
- Климактерический период
- олиго – и аменорея
- остеопороз

В. С супрессивной целью:

- Гипертрофия и рак предстательной железы, в том числе с метастазами;
- Аменорея и гирсутизм при избыточной секреции андрогенов;
- Ингибировании лактации в послеродовом периоде;
- Дисменорея неясной этиологии;
- нефункциональные маточные кровотечения;

С. Как противозачаточные:

Побочные эффекты эстрогенов

- **диспептические нарушения** – тошнота, анорексия или повышение массы тела, диарея;
- **Нарушения функции печени** – транзиторное повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина, образование желчных камней, холестатическая желтуха,
- **Сердечно-сосудистые** – повышение АД, отеки.
- **Тромбоэмболические нарушения** – тромбозы, тромбозы в том числе легочной артерии, нарушение мозгового и коронарного кровообращения.
- **Неврологические нарушения** – головные боли, раздражительность, депрессия, нарушения сна, апатия, адинамия.
- **Половые ПЭ** –
У Ж - периодические маточные кровотечения или межменструальные кровотечения, нагроувание молочных желез, изменение либидо, вагинальный кандидоз, аномальная гиперплазия эндометрия, карцинома эндометрия.
У М - гинекомастия, снижение либидо, недостаточность тестостерона.
- **Тератогенные эффекты** – мальформации сердца и конечностей.

Классификация гестагенов

1. Прородные : *progesteron*

2. полусинтетические:

А) Аналоги прогестерона (*derivați de pregnan*)

– *hidroxiprogesteron* – *medroxiprogesteron*

– *megestrol*

В) Аналоги тестостерона (*derivați de estran*)

– *etisteron* - *desogestrel*

– *noretisteron* - *noretinodrel*

– *levonorgestrel* – *alilestradiol*

Гестагены - эффекты

A. специфические (hormonale) B. неспецифические (nehormonale).

Эффекты гестагенного типа

- переход эндометрия из пролиферативной в секреторную фазу.
- усиливают секреторную деятельность трубочек с образованием богатого гликогеном секрета.
- создает условия для имплантации.
- уплотняют цервикальную слизь
- способствует продвижению яйцеклетке, образуя децидуальные клетки.
- сохранение беременности
- предотвращает действие окситоцина на стимуляцию сокращений матки.
- обеспечивает развитие альвеолярных клеток, долек и ацинусов молочных желез.

Гестагены

Другие эффекты.

антиэстрогенное действие:

- а) предотвращение эстрогенной стимуляции клеточной пролиферации
- б) уменьшение стимулирования дифференцировки клеток.
- в) снижение пролиферации эндометрия и секреции эндоцервикальных желез,
- г) уменьшение трансформации влагалищного эпителия.
- д) подавляют рост фолликулов и овуляцию.

андрогенное действие (экспериментальное).

Гестагены

Метаболические эффекты

- **повышение уровня базального инсулина**
- **увеличивают реакцию инсулина на содержание глюкозы в крови, существенно не влияет на толерантность к углеводам.**
- **способствует активации действия инсулина по хранению глюкозы в печени**
- **стимуляция липопротеинлипазы с отложением жира**
- **снижение уровня ЛПВП.**
- **могут снижать концентрацию некоторых аминокислот в крови**
- **увеличивают выделение азота с мочой.**
- **уменьшают всасывание натрия за счет антагонизма с альдостероном в почечных канальцах (дистальных и собирательных) (например, при беременности).**
- **повышают чувствительность дыхательного центра к углекислому газу**

Гестагены - показания

А. С заместительной целью:

- Функциональные маточные кровотечения
- Угроза выкидыша или выкидыш;
- Климактерический период (в сочетании с эстрогенами);
- бесплодие;
- аменорея

В. С супрессивной целью:

- Рак эндометрия;
- Рак молочных желез;
- Рак почек
- эндометриозы; дисменорея.

С. Как противозачаточные:

Д. С диагностической целью: - тестирование секреции эстрогенов

Побочные эффекты гестагенов

1. прогестерон:

- Задержка воды и натрия и отеки,
- Вирилизация плода, множественный фиброматоз

2. Синтетические гестагены:

- **Диспептические нарушения:** тошнота, рвота, боли в эпигастрии, холестатическая желтуха;
- **Неврологические нарушения:** головные боли, раздражительность, депрессии;
- **Андрогенные и анаболические симптомы:** вирилизация женского плода и мальформации половых органов (при использовании во время беременности), повышение массы тела;
- **Нарушения гемостаза** флебиты и тромбозы с нарушением регионарного кровообращения (коронарного, мозгового etc.);
- **Метаболические нарушения:** гиперхолестеринемия (снижение ЛПВП);
- **ССС нарушения:** повышение АД
- **Разные:** себорея, акне, маточные кровотечения, аменорея.

Препараты андрогенов

- **А. специфические (гормональные)**
- **В. анаболические.**

А. специфические

- **созревание половых органов, увеличение наружных половых органов и предстательной железы**
- **развитие вторичных половых признаков**
- **мужское сексуальное поведение**
- **развитие мускулатуры по мужскому типу,**
- **рост и распределение волос по мужскому типу,**
- **огрубение голоса**
- **рост костей в длину с последующим закрытием эпифизов**
- **усиление секреторной деятельности сальных желез (появление угрей).**

Препараты андрогенов

Анаболические эффекты.

- **белковый анаболизм с задержкой азота и снижением расщепления аминокислот.**
- **задержка калия и фосфата**
- **усиление белкового анаболизма (в поперечнополосатых мышцах и костях)**
- **увеличение мышечной массы, особенно в сочетании с физическими упражнениями**
- **интенсификация синтеза белкового матрикса → накопление кальция в костях.**
- **снижение чувствительности к гормону околоушной железы**
- **последующее закрытие эпифизарных зон костного роста.**
- **стимуляция кроветворения, особенно эритропоэза (образование эритропоэтина)**
- **отложение гликогена в мышцах,**
- **повышение толерантности к углеводам у диабетиков,**
- **стимулирует секрецию сальных желез,**
- **способствуют задержки воды и электролитов**
- **реабсорбция кальция в кишечнике.**

Препараты андрогенов

Показания

- гипогонадизм (prepubertar, secundar);
- Заместительная терапи при эндокринных заболеваниях (Аддисона, Иценко-Кушинга, сахарный диабет);
- Функциональные маточные кровотечения у женщин после 45 лет без опухоли;
- Климактерические нарушения (когда противопоказаны эстрогены);
- Гормонально-зависимые опухоли яичников и молочных желез;
- остеопороз;
- Апластические и гемолитические анемии;
- эндометриоз (симтоматически);
- Как анаболики.

Препараты андрогенов

побочные эффекты

У женщин:

- явления вирилизации (акне, гирсутизм, изменение голоса, повышение либидо, нарушение менструального цикла, аменорея, гипертрофия клитора, развитие мышц, височное или диффузное облысение);
- вирилизация плода женского пола у беременных;

*у девочек первых лет жизни:

- глубокие изменения в созревании нервных центров, контролирующих и регулирующих физиологическое половое развитие.

У мужчин:

- приапизм, снижение сперматогенеза, сексуальная гиперстимуляция, гипертрофия предстательной железы, гинекомастия,
- У мужчин престарелого возраста– гипертрофия предстательной железы.

*у мальчиков:

- гинекомастия, раннее половое развитие, задержка роста.

*другие ПЭ:

- задержка жидкости с отеками и возможным обострением сердечной недостаточности, цирроза печени и др.,
- гиперкальциемия, гипербилирубинемия и холестическая желтуха,
- опухоли печени.

Противозачаточные препараты

Классификация

I. Эстроген-гестагенные препараты:

- **A. монофазные**

- minulen, femulen (etinilestradiol+gestoden);

- microginon, ovidon, rigevidon, minisiston (etinilestradiol + levonorgestrel);

- nonovlon (etinilestradiol+ noretisteron);

- lofemenal (etiniestradiol + norgestrel).

- **B. двух фазные:**

- anteovin (etinilestradiol + levonorgestrel)

- neo-eunormin (etinilestradiol + clomadinon)

- **C. Трех фазные:**

- tricvilar, triziston, triregol (etinilestradiol + levonorgestrel)

- trinovum, sinfazic (etinilestradiol + noretisteron)

Противозачаточные препараты

II. Эстроген содержащие

- - Etinilestradiol, dietilstilbestrol, estrogeni conjugați

III. Гестаген содержащие

Пероральные - **Linestrenol (excluton), Norgestrel**

Депо-препараты - **Medroxiprogesteron**

Посткоитальные - **Levonogestrel**

Подкожные имплнты - **Levonogestrel**

Внутриматочные импланты - **Levonogestrel**

IV. Влагалищные противозачаточные препараты

- **Benzalconiu clorid**
- **Nonoxinol**

Противозачаточные препараты

Механизм действия.

- **Эстроген-гестагенные:**

- А) угнетают функцию гипофиза с ↓ пиков гормонов (гонадотропинов) → угнетении овуляции (преимущественно за счет эстрогенов и меньше гестагенов)
- Б) изменяют свойства эндометрия → препятствует имплантации зародыша.

- **Гестагенные:**

- А) изменение свойств слизи (химические, физико-химические, реологические) → ↑ **вязкости слизи** с нарушением пенетрации сперматозоидов и изменением моторики Фаллопиевых трубочек
- Б) изменение свойств эндометрия с нарушением имплантации зародыша

- **Эстрогенные:**

- Быстрая эксфолиация эндометрия при использовании сразу после полового акта

Эстроген-гестагенные препараты

Монофазные

- Содержат стандартные дозы эстрогена (etinilestradiol) и гестагена (levonorgestrel, desogestrel, gestoden).
- Противозачаточный эффект обусловлен обоими компонентами :
 - Нарушении функции яичников (развитие фолликула и желтого тела);
 - Гипертрофия шейки матки с изменением свойств слизи

- Двух фазные:

- Содержат стандартные дозы эстрогена и разные дозы гестагена.
- Первые 10 таблеток содержат стандартную дозу эстрогена и низкую дозу гестагена, а следующие 11 таблеток ту же дозу эстрогена и большую дозу гестагена.

Трех фазные:

- 3 типа таблеток с одинаковыми или почти одинаковые дозы эстрогена и разные дозы гестагена,
- Содержат более низкие дозы гормонов в соотношении более адекватные цикла, в том числе больше дозы в лютеиновую фазу.

Противозачаточные препараты, содержащие эстрогены

- Содержат большие дозы etinilestradiol (2,5 mg/zi), dietilstilbestrol (50 mg/zi) или конъюгированных эстрогенов (30 mg/zi) применяемые с небольшим интервалом после полового акта.
- Предупреждают имплантацию яйцеклетки за счет эксфолиации эндометрия.

Противозачаточные препараты, содержащие гестагены

- Используют гестагены: **linestrenol, levonorgestrel, noretisteron** в малых дозах.
- Являются альтернативой комбинированных препаратов когда эти противопоказаны (тромбоэмболические нарушения, гипертоническая болезнь, лактация, метаболические нарушения).
- Препараты различаются по способу применения (см.классификацию):
 - **внутри** (таблетки минипилс- как посткоитальные),
 - **инъекционные** (пролонгированные формы),
 - **Импланты подкожные** (обеспечивают постоянное и длительное освобождение малых доз гестагенов)
 - **Внутриматочные импланты** (медленное освобождение гестагена).

Противозачаточные препараты,

противопоказания

абсолютные :

- беременность;
- Локальные опухоли эстроген-зависимые (glandele mamare, endometriul etc.) ;
- Тромбоэмболические нарушения ;
- ССС заболевания ;
- Недиagnосцируемые маточные кровотечения ;
- Тяжелые поражения печени.

относительные:

- Нарушения липидного обмена;
- СД; ожирение;
- Доброкачественные опухоли матки и молочных желез;
- Желчнокаменная болезнь;
- Почечная недостаточность;
- Умеренная печеночная недостаточность;
- У женщин после 30 лет с ССС заболеваниями

Противозачаточные препараты, Побочные эффекты

Эстрогенный компонент:

- гастралгия, тошнота, рвота,
- Головная боль
- ,артериальная гипертензия (задержка Na^+ , H_2O),
- заболевания печени и холестаза, аденомы печени,
- тромбозы и тромбоэмболии,
- напряжение молочных желез, отек, маточное кровотечение
- алопеция, фотосенсибилизация,
- аменорея после длительного приема лекарств.

Гестагенный компонент:

- головная боль, тошнота, рвота,
- менструальные кровотечения,
- Нагрубание молочных желез;
- увеличение веса,
- депрессия,
- снижение либидо, акне.

Антигормональные препараты

Антиэстрогены

- clomifen - tamoxifen - toremifen - raloxifen
- aminoglutetimida
- Anastrozol - letrozol - vorozol - formestan - exemestan

Антигестагены:

- mifepriston - onapriston

Антиандрогены:

- ciproteron acetat - flutamid - nilutamid - finasterid
- Diane – 35 - Serenoa repens

Антикортикоиды:

- metiraponă - aminoglutetimidă - mitotan

Антигормональные препараты

Антитиреоидные: - tiamazol (mercazolil)

- propiltiouracil - preparatele iodului

Ингибиторы секреции пролактина:

- bromocriptină lizurid - cabergolida - pergolid

Ингибиторы секреции лютеинизирующего (LH):

- megestrol - buserelină

Ингибиторы секреции(FSH și LH): - danazolul

Аналоги соматостатина: octreotid lanreotid
somatostatină.

Антагонисты альдостерона: - spironolactonă

- eplerenonă

Антикортикоиды

Классификация

- 1. неселективные ингибиторы синтеза** (gluco- și mineralocorticoizilor) – metirapona, aminoglutetimida, ketoconazol, trilastan, mitotan
- 2. Блокаторы рецепторов кортикостероидов:**
глюкокортикоидов – mifepriston;
минералокортикоидов – spironolactona
- 3. Препараты токсического действия**
– mitotan.

Антикортикоиды

Механизм действия

- **А. Ингибиторы синтеза кортикостероидов** → блокируют гидроксилазы (изоферменты цит.Р-450) участвующие в синтезе кортикостероидов:
- **В. Цитотоксического действия.**
 - Митотан оказывает селективное токсическое действие на нормальные и опухолевые клетки коркового слоя надпочечников → ↓ концентрации глюкокортикоидов и их метаболитов в крови и моче.
- **С. Блокаторы рецепторов**
 - Mifepristonul в больших дозах блокирует рецепторы глюкокортикоидов → предупреждает ингибирование регуляции по принципу отрицательной обратной связи, → ↑ вторичной секреции эндогенного АКТГ и кортизола.
 - spironolactona, eplerenona блокируют рецепторы альдостерона → устраняют эффекты альдостерона

Антикортикоиды

Показания

- С диагностической целью для тестирования способности аденогипофиза секретировать кортикотропин (metirapon);
- Синдром Кушинга с гиперкортицизмом при опухоли надпочечников или секретирующая эктопический АКТГ (metirapon, aminoglutetimida, mitotan, mifepriston, trilastan);
- Болезнь Кушинга (aminoglutetimida, ketoconazol);
- Опухоль молочных желез у женщин после менопаузы (aminoglutetimida);
- Палиативное лечение рака предстательной железы с метастазами (aminoglutetimida);
- Опухоли, содержащие рецепторы для глюкокортикоидов;
- Первичный и вторичный гиперальдостеронизм (spironolactona).

Классификация антиэстрогенов

А. Модуляторы эстрогенных рецепторов:

- Чистые антагонисты – clomifen;
- Селективные модуляторы – tamoxifen, toremifen, raloxifen;

В. Ингибиторы синтеза эстрогенов:

- **неселективные** - aminoglutetimida;
- **селективные:**
 - стероидные - exemestan, formestan;
 - нестероидные - anastrozol, vorozol, letrozol.

Антиэстрогены - показания

Рак молочных желез у женщин после менопаузы (tamoxifen, toremifen, anastrozol, letrozol, exemestan);

- **Рак эндометрия (tamoxifen);**
- **Рак предстательной железы резистентный к другим препаратам (tamoxifen);**
- **Меланома содержащая рецепторы эстрогенов (tamoxifen);**
- **Ановуляторное бесплодие (disfuncția ovarelor – clomifen, tamoxifen);**
- **Дисфункциональные маточные кровотечения (clomifen);**
- **Аменорея вторичная, дисгонадопротная или олигометорея (clomifen);**
- **олигоспермия (clomifen);**
- **галакторея (clomifen);**
- **Синдром поликистозных яичников (Stein-Levental) (clomifen);**
- **Для диагностики гонадотропной функции гипофиза (clomifen);**
- **остеопороз (raloxifen. tamoxifen);**
- **Для диагностики гипоталамо-гипофизарной системы у мужчин;**
- **Андрогенная недостаточность и олигоспермия у мужчин (clomifen);**

Антигестагены - эффекты

- Способствуют отторжению яйцеклетки.
- ↑ синтез простагландинов в миометрий и чувствительность к стимуляторам сокращения матки.
- Расслабляют шейку матки что способствует отторжению яйцеклетки.
- Задерживает созревание фолликулов с замедлением овуляции,
- ингибирует овуляцию при периодическом (недельном) или постоянном применении.
- Нарушает секреторное превращение миометрия и вызывает менструацию через несколько дней с продолжительностью 1-2 недели.
- Блокируют рецепторы кортикостероидов (увеличивают уровень АКТГ и кортикостероидов в крови) и андрогенов.

Антигестагены - Показания

- прерывание беременности в начале или вызывание выкидыша:

Другие показания:

- эндометриоз
- Миома матки,
- смерть плода в III триместре,
- рак молочных желез и др. локализации содержащие рецепторы для гестагенов и кортикостероидов,
- Синдром Кушинга.
- Противозачаточные посткоитальные (mifepriston)

Антиандрогены - классификация

- Физиологические антагонисты – эстрогены, гестагены;
- Конкурентные антагонисты рецепторов андрогенов – ciproteron acetat, serenoa repereus, flutamid, nilutamid, bicalutamid, Diane-35, spironolactona;
- Нарушающие синтез тестостерона и др. андрогенов (ингибиторы 5-альфа-редуктазы)
– finasterid, serenoa repereus;
- Ингибиторы гонад (аналоги гонадолиберина)
- goserelina, buserelina, nafarelina, leuprorelina.

Антиандрогены - показания

- Устранение сексуальных нарушений на фоне гиперсексуальности;
- Устранение психопатической сексуальности гормонального генеза;
- гипертрофия, аденома и рак предстательной железы;
- Идиопатическое преждевременное половое созревание у мальчиков;
- Предупреждение феноменов вирилизации, гирсутизма, андрогенной алопеции, тяжелые формы себореи у женщин;
- Как противозачаточные.

Спасибо за внимание!

Корни учебы
горькие, а плоды
сладкие

ARISTOTEL

