

# 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 применения

## III. Для местного применения

(в оториноларингологии, офтальмологии, дерматологии и др.):

- *hidrocortizon,* *prednisolon,*
- *flumetazonă,* *fluocortolon,*
- *fluocinolonă acetonid,* *mometazonă,*
- *budesonidă,* *beclometazonă,*
- *Fluticazonă* *mazipredon,*
- *clobetazol,* *galometazonă;*

## IV. ингаляционные

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

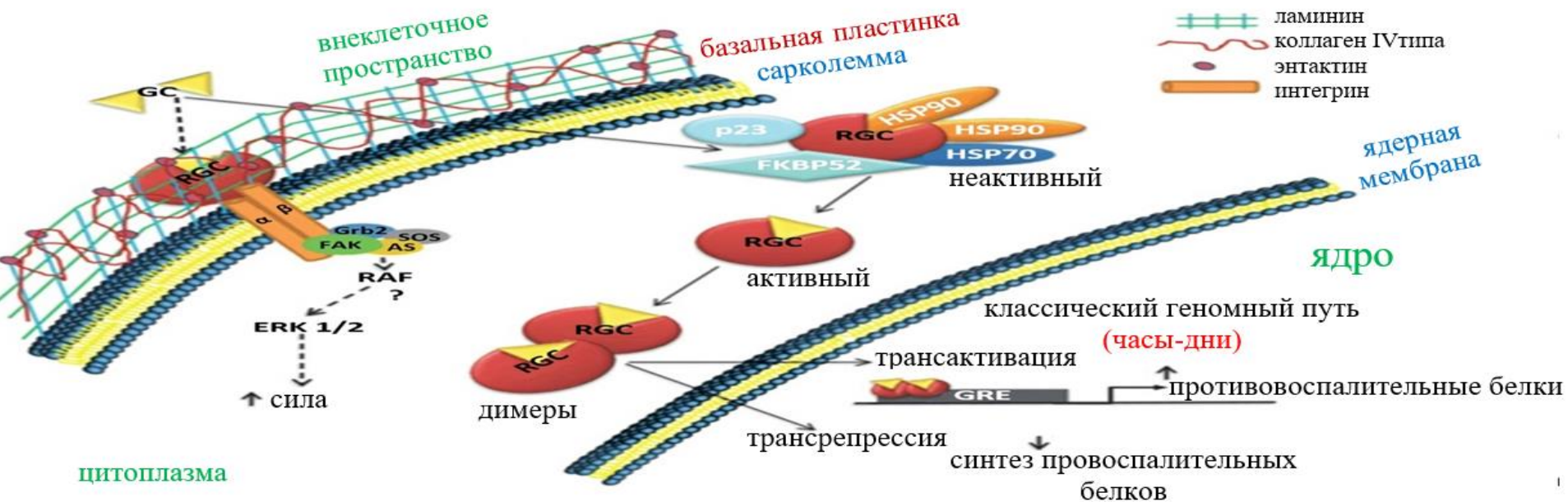
# Классификация глюкокортикоидов

## 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

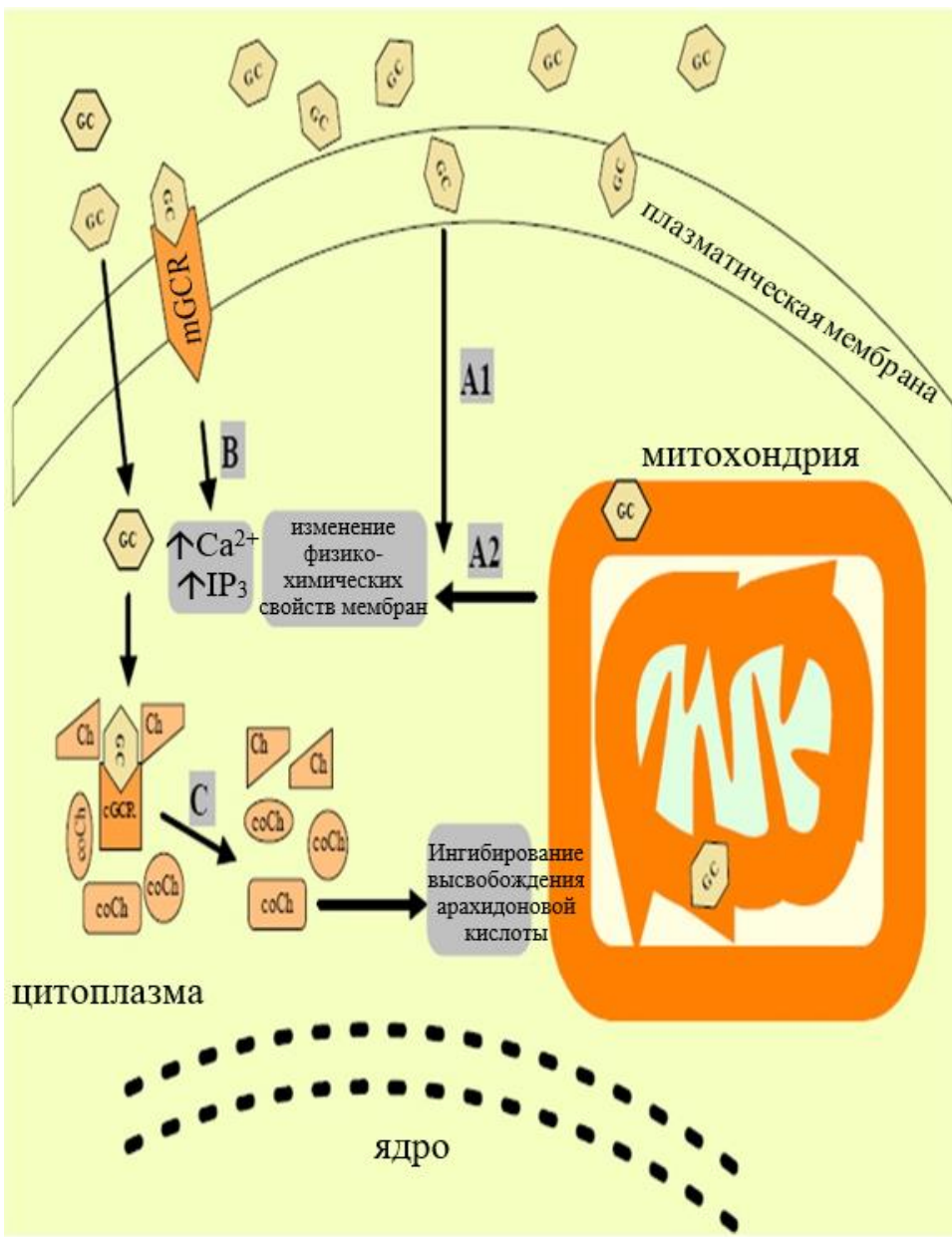
- GC, как липофильные молекулы, проникают через клеточные мембраны и связывается с белковым комплексом и внутриклеточным цитоплазматическим глюкокортикоидным рецептором (сGR), а комплекс GC-сGR транслоцируется в ядро и связывается с сайтами связывания ДНК, называемыми глюкокортикоидными ответными элементами (GRE), который определяет:
  - транскрепцию генов, кодирующих воспалительные цитокины (интерлейкин-6, интерлейкин-8, TNF-альфа);
  - трансактивацию 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 (IP<sub>3</sub>) и внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> (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 эндотелия капилляров, 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:

- **Контринсулярный 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 АД.
- ❖ 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

- **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 гидрокортизон и преднизолон.

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: 2/3 утром и 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.

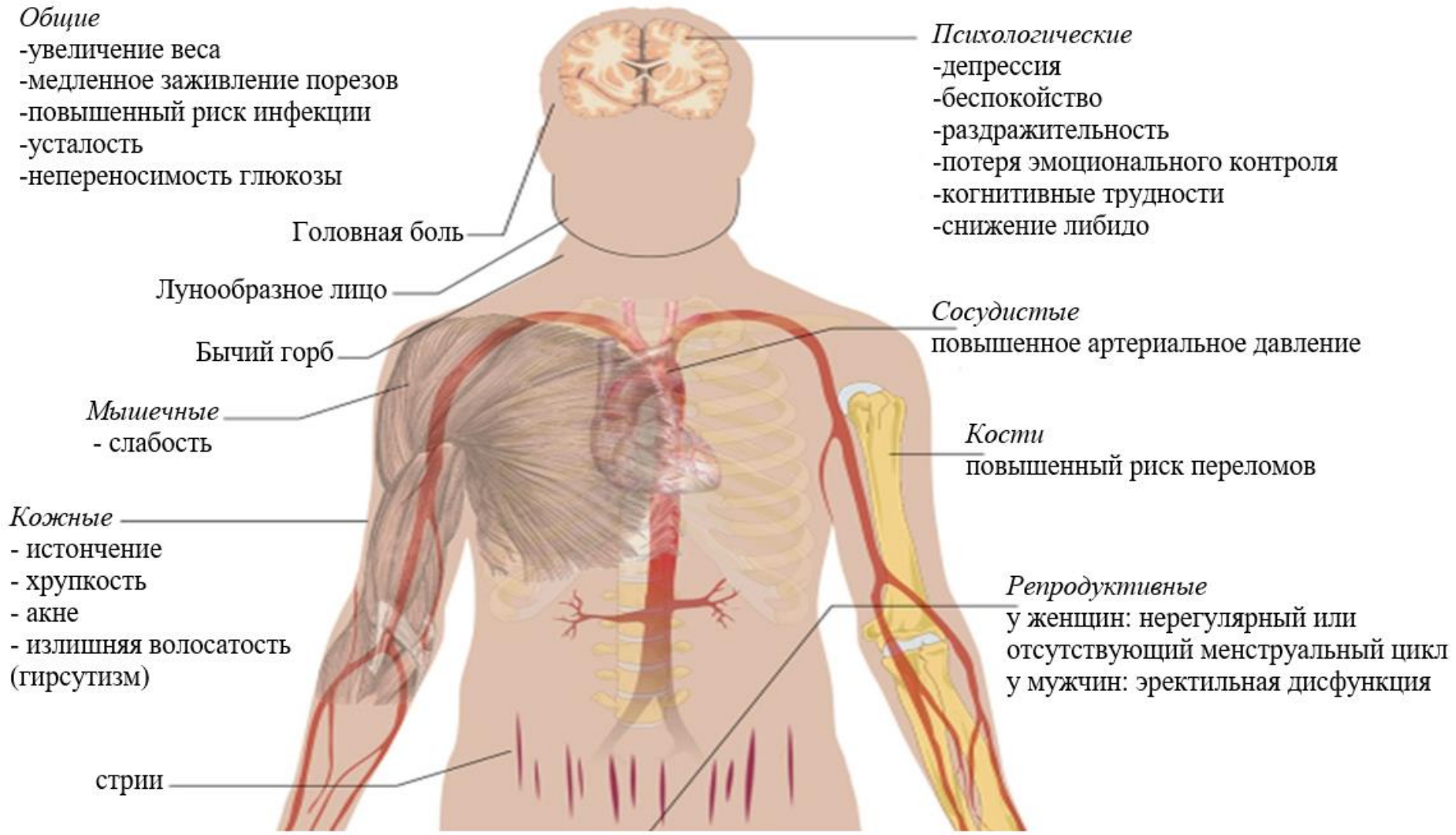
Приоритет в длительном лечении отдается глюкокортикоидам среднего или короткого действия. Снижение дозы от средней до поддерживающей происходит постепенно. Чем длительнее лечение, тем медленнее прекращение. В среднем рекомендуется снижение на 2,5-5 мг в неделю, иногда дозы могут быть снижены на 1 мг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

## СИМПТОМЫ синдрома Кушинга



# Классификация препаратов эстрогенов

- **Природные :**

- estron                                    - estriol
- estradiol și eterii săi (dipropionat, benzoat, undecilat, enantat, valerat);

- **Полусинтетические стероидной структуры:**

- etinilestradiol                            - mestranol

- **Нестероидные синтетические:**

- hexestrol (sinestrol)                    - dietilstilbestrol
- benzestrol                                - megestrol.

- **Комбинированные препараты**

- ciclo-proghinova (estradiol valerat+norgestrel);
- climen (estradiol valerat + ciproteron acetat);
- ginodian-depo (estradiol valerat + prasteron enantat);
- divina și divitren (estradiol valerat + medroxiprogesteron acetat)



# Механизм действия эстрогенов

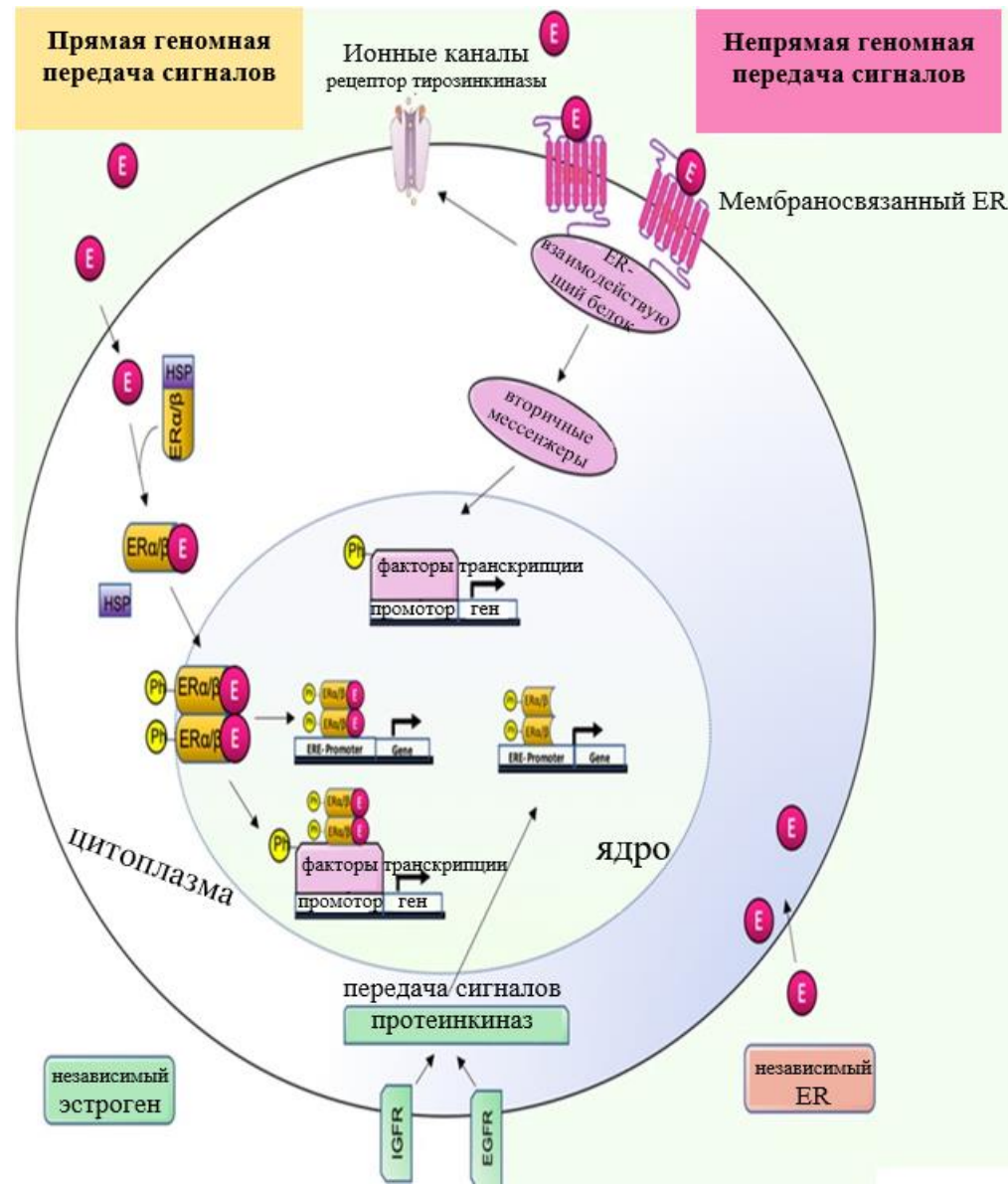
Геномные механизмы:

**прямой:**

- эстроген проникает в клетку где связывается с эстрогенными рецепторами альфа/бета ( $ER\alpha/\beta$ )  $\Rightarrow$  комплекс димеризуется  $\Rightarrow$  перемещается в ядро  $\Rightarrow$  с элементами ответа на эстроген (ERE) или без них  $\Rightarrow$  изменяет транскрипцию в эстроген-чувствительных генах;

**непрямой:**

- Связываясь с мембраносвязанным рецептором индуцирует модуляцию мембранных ионных каналов, каскадов вторичных мессенджеров и факторов транскрипции;
- эстроген оказывает антиоксидантное действие ER-независимым образом;
- лиганд-независимые геномные эффекты.



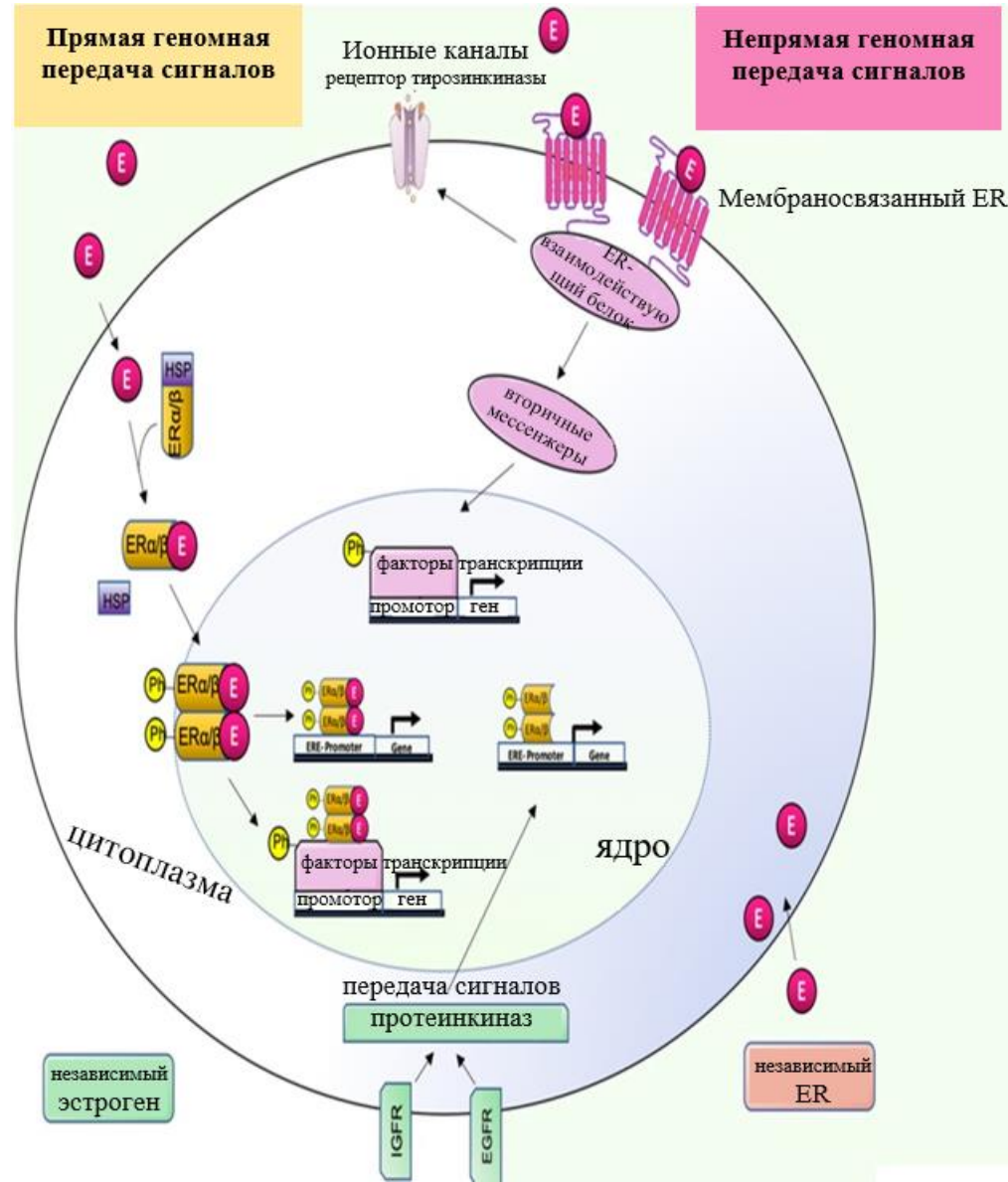
# Негеномные механизмы действия

- эстрогены включают активацию механизмов передачи сигнала с последующей продукцией внутриклеточных вторичных мессенджеров, регуляцию цАМФ и активацию протеинкиназами сигнальных каскадов, что приводит к косвенным изменениям в экспрессии генов.

1) Протеинкиназные каскады можно подразделить на:

- путь фосфолипазы C (PLC)/ протеинкиназы C (PKCs);
- каскад Ras/Raf/MAPK;
- каскад фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K)/Akt киназы;
- сигнальный путь цАМФ/протеинкиназа A (ПКА).

2) эстрогензависимая активация аденилатциклазы и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).



# Негеномные механизмы действия

**Лиганд-независимый механизм активации эстрогеновых рецепторов:**

- **фосфорилирование по специфическим остаткам (серин и тирозин) в самих рецепторах или их ассоциация с корегуляторами, требующими действия регуляторных молекул, необходимых для фосфорилирования:**
- **протеинкиназа А (РКА) и протеинкиназа С (РКС),**
- **Компонентов каскады фосфорилирования MAPK,**
- **воспалительные цитокины (интерлейкин-2),**
- **молекулы клеточной адгезии (херегулин),**
- **регуляторы клеточного цикла (активатор белка RAS p21 циклины A и D1)**
- **пептидные факторы роста (инсулин, инсулиностимулирующий фактор-IGF1, трансформирующий фактор роста бета (TGFB $\beta$ ) и др.).**

# 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

- **диспепсические 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, нагрубание 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. *Природные* : *progesteron*

2. *полусинтетические:*

А) Аналоги прогестерона (*производные pregnan*)

– *hidroxiprogesteron*                      – *medroxiprogesteron*

– *megestrol*

В) Аналоги тестостерона (*производные estran*)

– *etisteron*                      - *desogestrel*

– *noretisteron*                - *noretinodrel*

– *levonorgestrel*            – *alilestradiol*

# Гестагены - эффекты

- А. специфические (гормональные)
- В. неспецифические(негормональные).

## 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:

- **Диспепсические 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 и др. );
- **Метаболические нарушения:** гиперхолестеринемия (снижение ЛПВП);
- **ССС нарушения:** повышение АД
- **Разные:** себорея, акне, маточные кровотечения, аменорея.



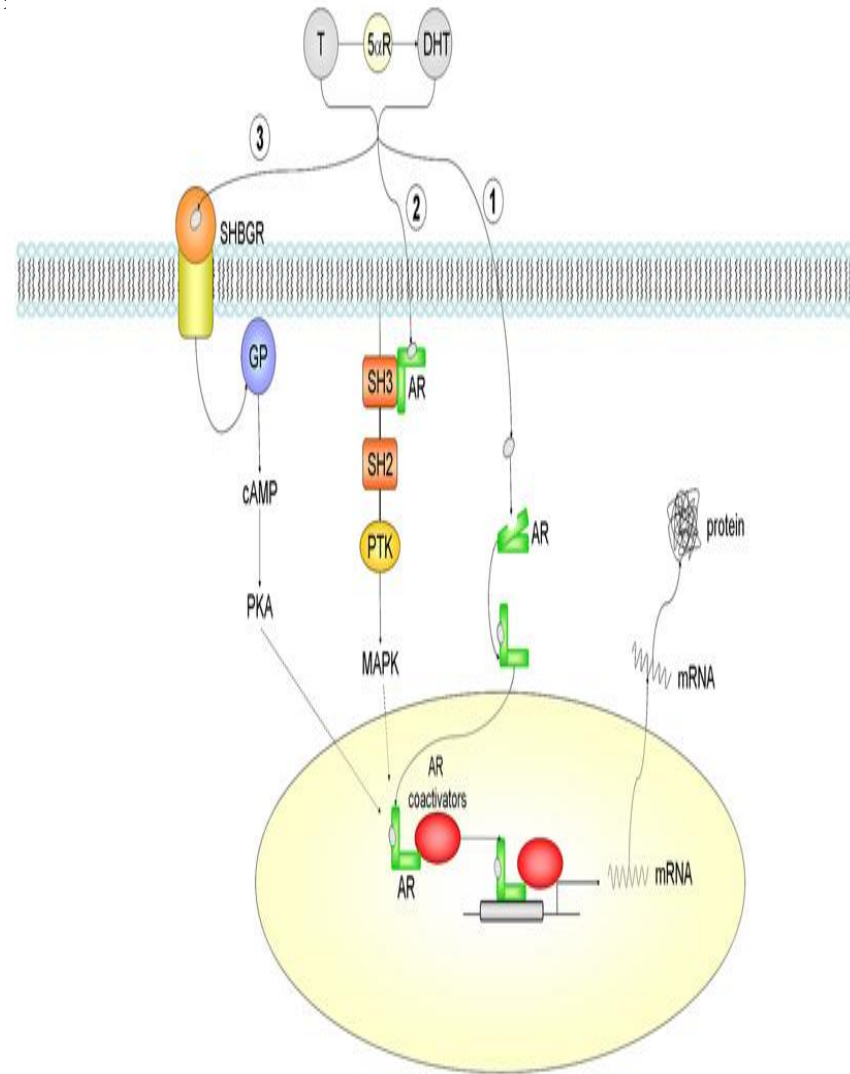
# Геномный механизм действия андрогенов

Тестостерон (Т) или дигидротестостерон (ДГТ), преобразованный 5 $\alpha$ -редуктазой (5 $\alpha$ R), может вызывать:

1) классический путь – Т или ДГТ проходят через билипидный бислой мембраны и связываются с цитоплазматическим рецептором андрогенов (АР), а комплекс транслоцируется в ядро, связывается с элементом ДНК на промоторе андроген-чувствительного гена, и стимулирует транскрипцию;

2) Комплекс Т или ДГТ с АР взаимодействует с доменом SH3 тирозинкиназы и активирует путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и влияет на АР-опосредованную транскрипцию путем фосфорилирования комплексов коактиватор/рецептор;

3) Т или ДГТ + стероидсвязывающим глобулином гормонов (SHBG)  $\Rightarrow$  активировать рецептор SHBG (SHBGR)  $\Rightarrow$  приводит к увеличению активности протеинкиназы А (РКА), что может влиять на АР-опосредованную транскрипцию, изменяя состояние фосфорилирования АР и Сорегуляторов АР

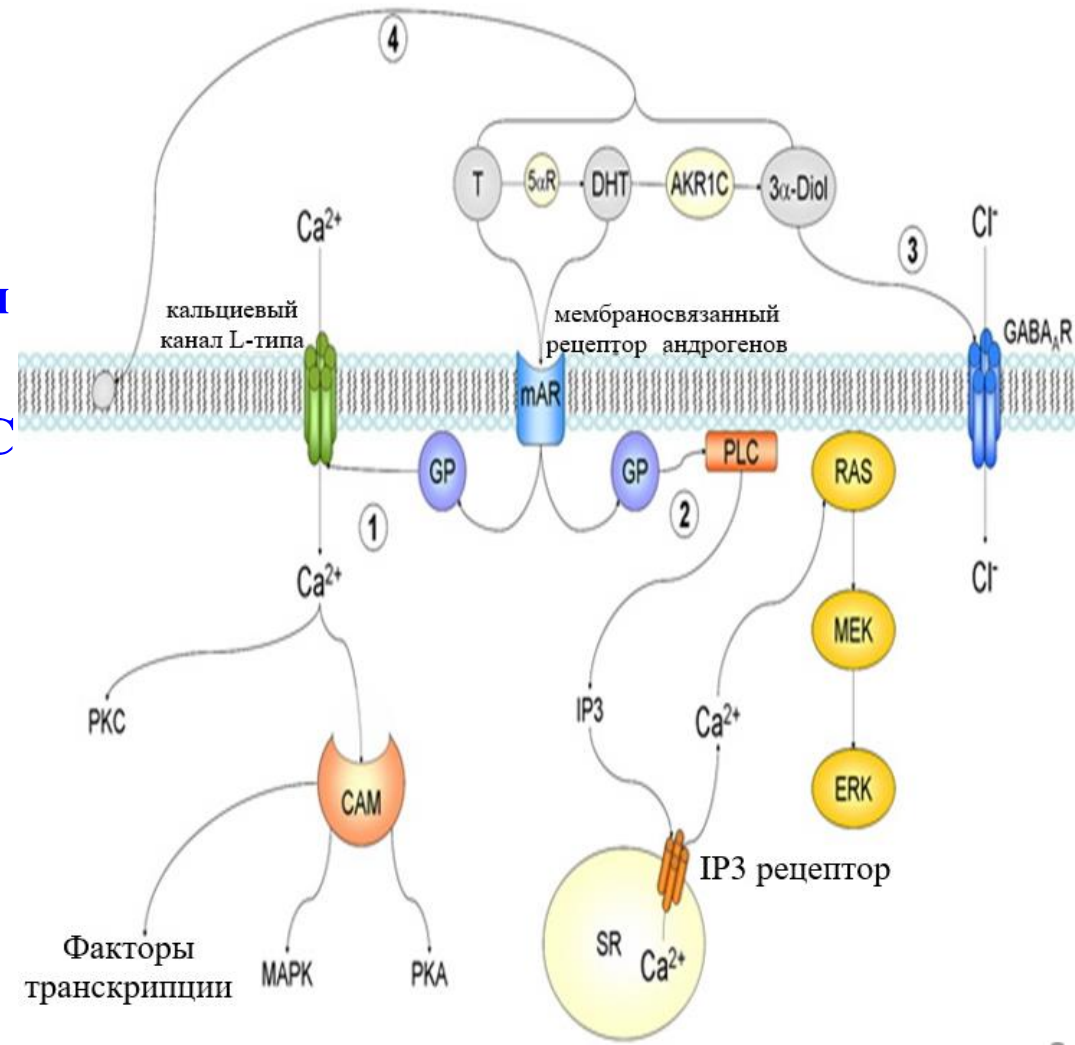




# Негеномный механизм действия андрогенов

1) Андрогены взаимодействуют с ассоциированным с мембраной андрогенным рецептором (mAR), который через ингибирующий G-белок (GP) вызывает активацию Са-каналов L-типа с увеличением внутриклеточного Са за счет:

- а) активация протеинкиназы С (ПКС)
- б) через кальмодулин (САМ) активирует пути протеинкиназы А (ПКА) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК);
- в) транскрипция генов путем фосфорилирования;

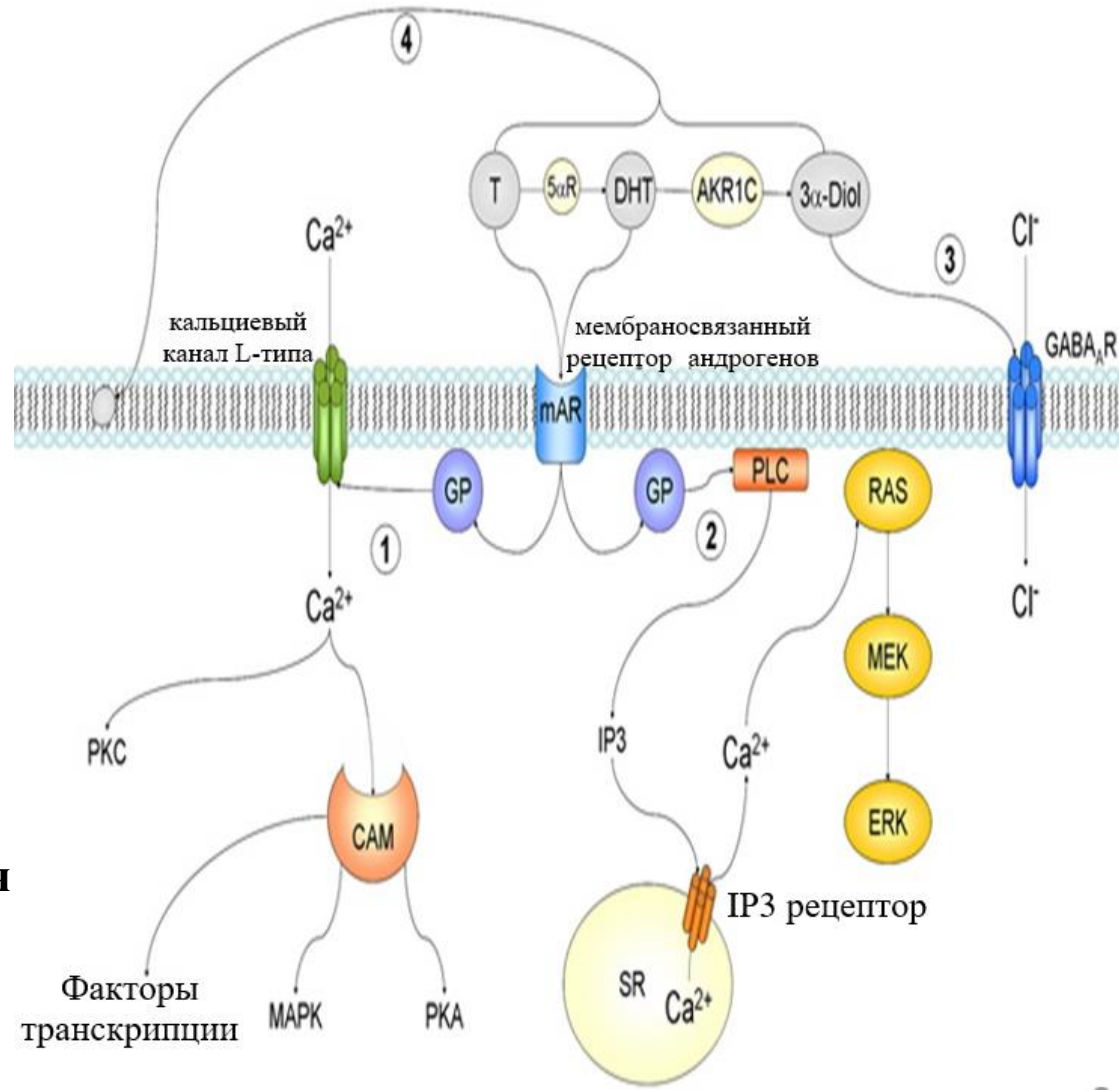


# Негеномный механизм действия андрогенов

2) Андрогены взаимодействуют с мембраносвязанным рецептором андрогенов (mAR) с модуляцией активности G-белка и последующей активацией фосфолипазы C (PLC), что вызывает образование инозитолтрифосфата (IP3) с высвобождением Ca из саркоплазматического ретикулума (SR) и, следовательно, при активации пути RAS/MEK/ERK.

3) метаболит дигидротестостерона (ДГТ)  $3\alpha$ -диол может взаимодействовать с рецептором ГАМК-А для увеличения внутриклеточного Ca и мембранного потенциала;

4) Тестостерон и его метаболиты могут взаимодействовать с фосфолипидами в билипидном слое мембраны, изменяя гибкость мембраны и впоследствии изменяя функцию Na/K-АТФазы и Ca-АТФазы.



# 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 (препубертатный, вторичный);
- Заместительная терапия 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

## - Двухфазные:

- 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.

## Трехфазные:

- 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/сут), dietilstilbestrol (50 mg/сут) или конъюгированных эстрогенов (30 mg/сут) 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;
- Злокачественные опухоли эстроген-зависимые (молочных желез, эндометрия и др.) ;
- Тромбоэмболические нарушения ;
- ССС заболевания ;
- Недиagnostируемые 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  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ),
- 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 и 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 (дисфункция яичников– clomifen, tamoxifen);
- Дисфункциональные маточные кровотечения (clomifen);
- Аменорея вторичная, дисгонадотропная или олигоменорея (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.

# Лекарственные средства, влияющие на миометрий

## Эстрогены:

- активируют маточные сокращения,
- ↑ число рецепторов для окситоцина,
- ↑  $\alpha$ -адренорецепторов,
- ↓ активность  $\beta$ -адренорецепторов.
- ↑ повышают синтез простагландинов.

## Гестагены:

- ↓ образование межмышечных связей в миометрии,
- ↓ число рецепторов для эстрадиола, окситоцина,
- ↓ активность  $\alpha$ -адренорецепторов
- ↑ активность  $\beta$ -адренорецепторов,
- ↓ синтез простагландинов.

# Классификация препаратов влияющие на миометрий

Препараты ↑ сократительную активность и тонус миометрия (утеротоники):

- Препараты окситоцина: oxitocina; demoxitocina; carbetoxina; sintometrina;
- Алкалоиды спорыньи: ergometrina; metilergometrina
- Препараты простагландинов: dinoprost, dinoproston, carboprost, misoprostol
- Разные: chinina, alcool, ulei de ricin, emetina, etacridina etc.

Препараты ↓ сократительную активность и тонус миометрия или ТОКОЛИТИКИ:

- ❖ Бета-2-АМ: terbutalina, ritodrina, izoxuprina, fenoterol
- ❖ БКК: nifedipina, nicardipina, verapamil;
- ❖ Ингибиторы синтеза простагландинов: НПВС: indometacina, ibuprofen, diclofenac etc.
- ❖ М-холиноблокаторы: platifilina, atropina etc.
- ❖ Препараты магния: magneziu sulfat;
- ❖ Донаторы NO: nitroglicerina;
- ❖ Ингаляционные общие анестетики: halotan etc.
- ❖ Антагонисты рецепторов окситоцина: atosiban, varusiban

# Механизм действия и эффекты окситоцина

## Механизм действия

- Взаимодействие с рецепторами окситоцина на мембране миоцитов с ↑ входа Ca извне и освобождения из саркоплазматического ретикулума с ↑ Ca в цитоплазме и стимуляции сокращения миометрия

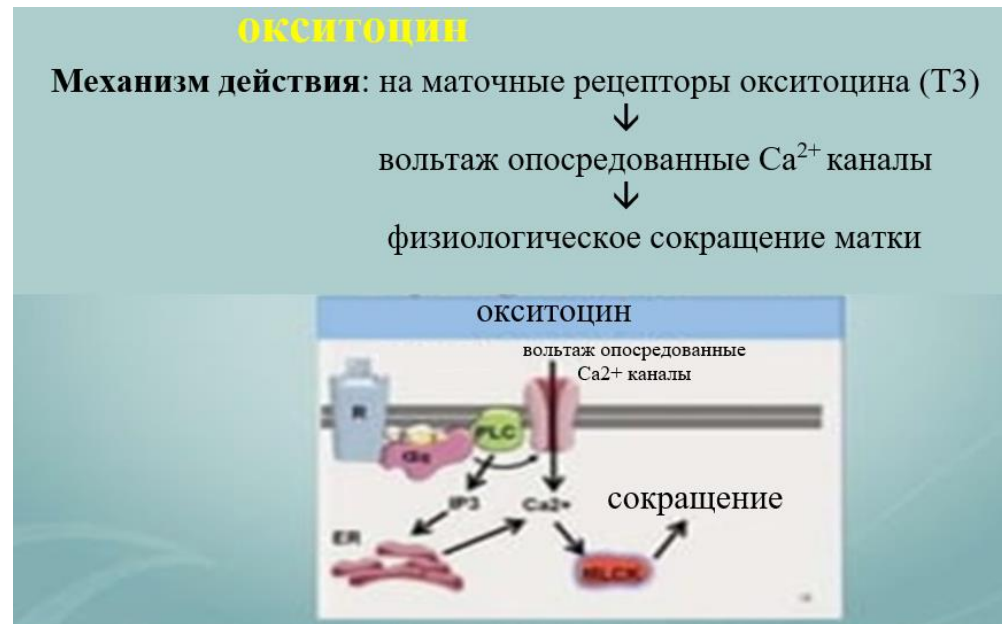
## Эффекты: МИОМЕТРИЙ

Максимальная чувствительность в последний месяц беременности и в родах стимулирует как частоту, так и силу сократительной способности матки, особенно дна матки.

сокращения напоминают нормальные физиологические сокращения матки (сокращения с последующим расслаблением). Незрелая матка устойчива к окситоцину

Клинически окситоцин вводят только тогда, когда шейка матки раскрыта.

**МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ:** сокращение миоэпителиальных клеток вокруг молочных альвеол с увеличением секреции молока.



# ОКСИТОЦИН

## Показания:

- Синтетические препараты окситоцина (синтоцинон).
- 1) Индукция и стимуляция родов (медленная внутривенная инфузия) при:
    - Легкая преэклампсия в срок
    - Вялость матки
    - Неполный аборт
  2. Послеродовые маточные кровотечения (в/в инфузии)
  3. Стимуляция лактации (аэрозоль по одной дозе в каждую полость носа за 2-3 минуты до кормления грудью)

# ОКСИТОЦИН

## Противопоказания:

- Гиперчувствительность
- недоношенность
- Аномальное положение плода
- Признаки дистресса плода
- диспропорция головы и таза
- Неполное раскрытие шейки матки

## Меры предосторожности:

- Множественная беременность;
- предыдущее кесарево сечение,
- Артериальная гипертензия

## Побочные реакции:

- Материнская смертность из-за гипертонии
- разрыв матки
- Гибель плода (ишемия)
- Водная перегрузка при внутривенном введении относительно больших объемов жидкости без электролитов

# АЛКАЛОИДЫ СПОРЫНЬИ

## Препараты:

- Природные - ergometrina,
- Синтетические - metilergometrina
- Комбинированные - sintometrina (ergometrina+oxitocina)

## Эффекты:

- Вызывают тетатническое сокращение матки без расслабления (нефизиологическ ие сокращения)
- Вызывают сокращения в общем миометрия (и дна и шейки матки)

**Показания:** послеродовые кровотечения (3 фаза)

## Противопоказания:

- Индукция сократительной способности в 1 и 2 фаза;
- Сосудистая патология
- Тяжелые поражения печени и почек
- Тяжелая гипертоническая болезнь

## Побочные эффекты:

- Тошнота, рвота, понос;
- Повышение АД, периферический спазм сосудов, гангрена

# Простагландины

## Препараты:

- PGE2 – dinoprost
- PGF2 $\alpha$  – dinoprost, carboprost
- PGE1 – misoprostol (sintetic)

## Эффекты:

### ПГ в отличие от окситоцина:

- сокращает гладкую мускулатуру матки не только в срок (подобно окситоцину), но и на протяжении всей беременности;
- расслабляет шейку матки;
- имеют большую продолжительность действия, чем окситоцин.

## Показания:

- Индукция аборта
- Индукция родов (внутриутробная гибель плода)
- Послеродовые кровотечения

**Побочные эффекты:** тошнота, рвота, диарея; боль в животе; бронхоспазм (PGF2 $\alpha$ )

**Противопоказания:** механическая непроходимость родов; дистресс плода;

Предрасположенность к разрыву матки

**Меры предосторожности:** астма; многоплодная беременность; глаукома; разрыв матки

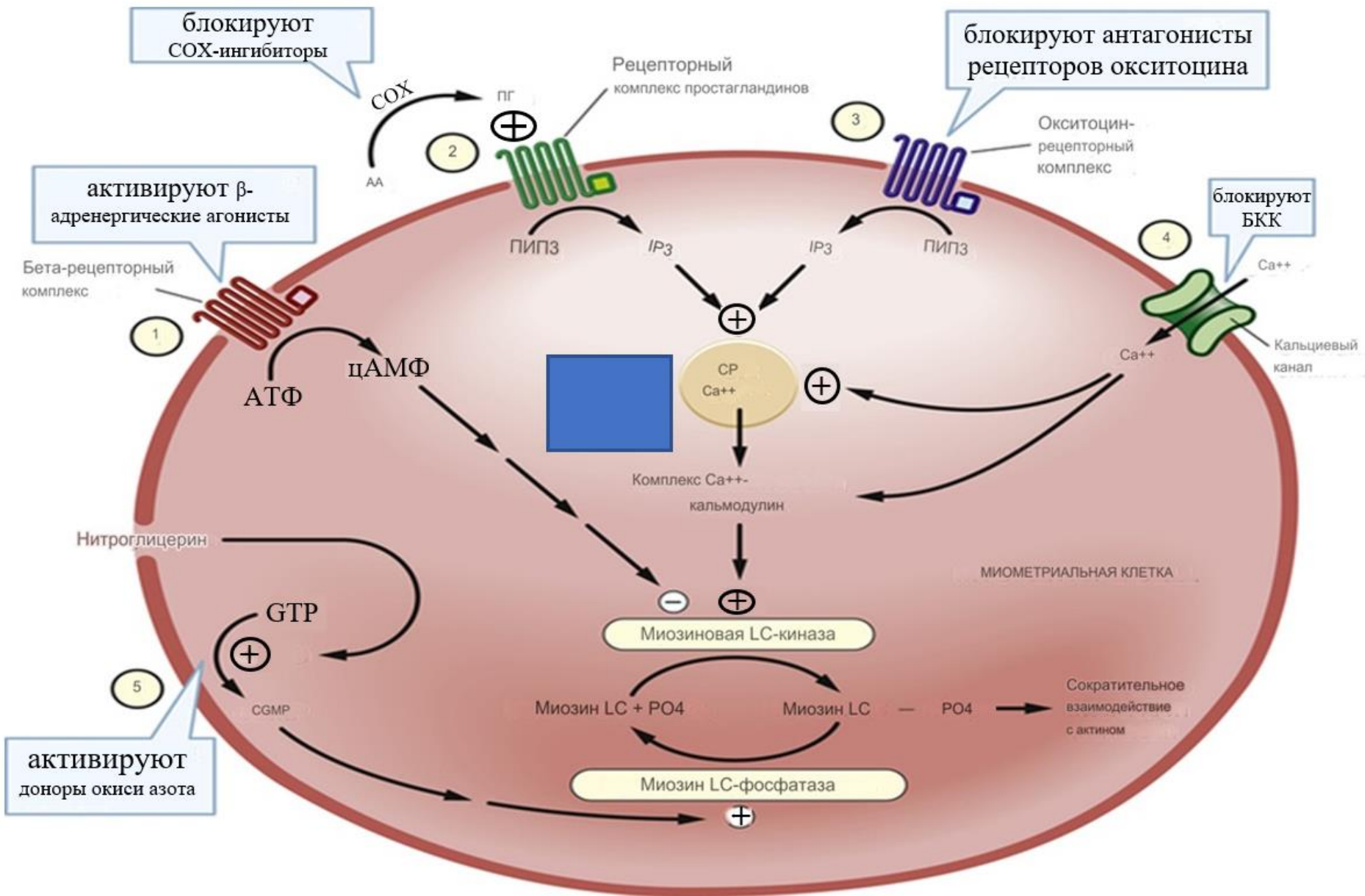


# ТОКОЛИТИКИ

**Препараты ↓ сократительную активность и тонус миометрия**

- ❖ **Бета-2-АМ: terbutalina, ritodrina, izoxuprina, fenoterol**
- ❖ **БКК: nifedipina, nicardipina, verapamil;**
- ❖ **Ингибиторы синтеза простагландинов: НПВС: indometacina, ibuprofen, diclofenac etc.**
- ❖ **М-холиноблокаторы: platifilina, atropina etc.**
- ❖ **Препараты магния: magneziu sulfat;**
- ❖ **Донаторы NO: nitroglicerina;**
- ❖ **Ингаляционные общие анестетики: halotan etc.**
- ❖ **Антагонисты рецепторов окситоцина: atosiban, varusiban**

# Механизмы действия токолитиков



# **Токолитики – блокаторы кальциевых каналов**

**Препараты:** nifedipina, nicardipina, verapamil

**Эффекты:**

- **Расслабление миометрия;**
- **Более выраженоо снижает спонтанные сокращения и вызванные окситоцином;**

**Побочные эффекты:**

- **Головные боли, головокружение**
- **Снижение АД**
- **Запоры**
- **Отеки лодыжек**
- **Кашель**
- **Тахикардия**

# **АНТАГОНИСТЫ ОКСИТОЦИНА**

- **Атосибан - производное окситоцина**
- **является конкурентным ингибитором рецепторов окситоцина, а также рецептора вазопрессина (V1a);**
- **Барусибан - имеет более высокое сродство к рецепторам окситоцина и более высокую эффективность, чем атосибан,**
- **не имеет побочных эффектов антагонизма к рецепторам вазопрессина.**
- **связывается с окситоциновыми рецепторами, предотвращая эффекты окситоцина, особенно у женщин с патофизиологией преждевременных родов с более высокой чувствительностью к окситоцину и более высокой концентрацией рецепторов;**
- **Показания: преждевременные роды**

# Препараты магния

## Механизм действия:

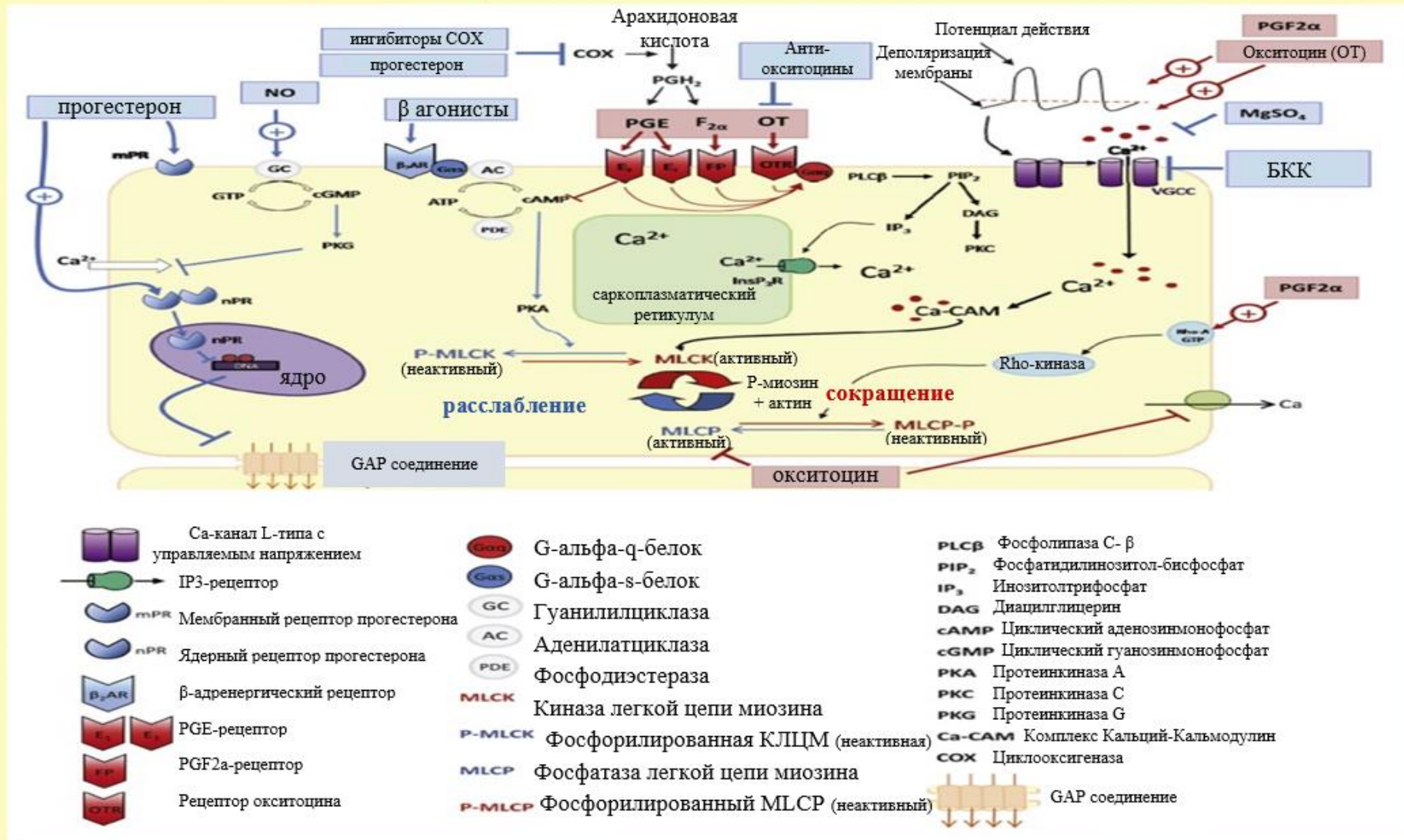
- Антагонист Са - уменьшает приток Са и возможное высвобождение Са из эндоплазматического ретикулума, влияя на несколько внутриклеточных путей.
- он может снижать активность фосфолипазы-С и снижение IP3 и стимулировать транслокацию РКС из цитозоля на клеточную мембрану.
- вызывает дозозависимое снижение [Са]и силы в спонтанно и индуцированном окситоцином сокращении миометрия беременных.

## Показания:

- профилактика преждевременных родов и родов (недостаточно доказательств).
- магний обеспечивает нейропротекцию недоношенного ребенка, возможно, из-за увеличения плацентарной вазодилатации и перфузии, а также антагонизма NMDA.
- профилактики преэклампсии или в качестве противосудорожного средства у женщин из группы высокого риска.

# Утеротоники и токолитики

Основные механизмы действия различных **утеротоников** и **токолитиков**, используемых для модуляции сокращений миометрия.



Обратите внимание: каждое лекарство может иметь несколько участков активности, например, изменения потенциала и возбудимости клеточных мембран, изменения уровней внутриклеточного кальция, состояния фосфорилирования сократительного аппарата и изменение экспрессии генов миометрия. Красные стрелки и столбцы показывают пути, активация которых приводит к стимуляции сокращений, тогда как синие стрелки и столбцы показывают пути, ведущие к подавлению сокращений.



# Спасибо за внимание!

Корни учебы  
горькие, а плоды  
сладкие

ARISTOTEL

