

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ



Фармацевтический факультет

Кафедра фармакологии



**Гормональные и антигормональные
средства.**

**Средства, регулирующие обмен
веществ.**

Кудряшов Никита Викторович

Старший преподаватель кафедры фармакологии
фармацевтического факультета

Москва, 2016 г

1. Гормональные средства полипептидной структуры

- a. Гормоны гипоталамуса и их аналоги:
соматостатин, октреотид, гозерелин
- b. Гормоны гипофиза, их аналоги и антагонисты:
соматотропин, бромокриптин, окситоцин, вазопрессин, гонадотропины
- c. Тиреоидные и анти тиреоидные средства:
левотироксин натрия, калия йодид, тиамазол, радиоактивный йод
- d. Гормоны поджелудочной железы:
инсулин, глюкагон

2. Гормональные средства стероидной структуры

- a. Гормоны коры надпочечников и их аналоги:
глюкокортикостероиды, минералкортикоиды, андрогены
- b. Половые гормоны и их антагонисты:
андрогены, эстрогены, прогестины, антигормональные средства

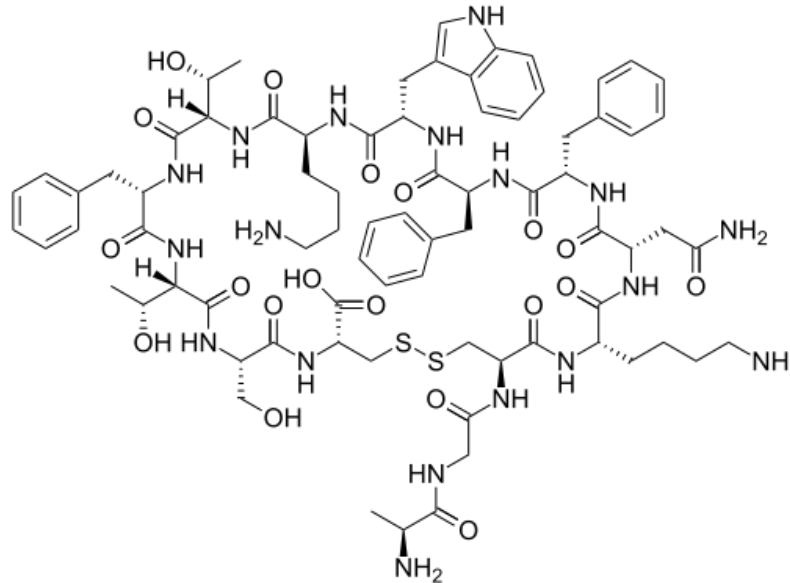
3. Гормоны эпифиза

- a. Мелатонин, Рамелтеон

4. Средства, регулирующие обмен веществ

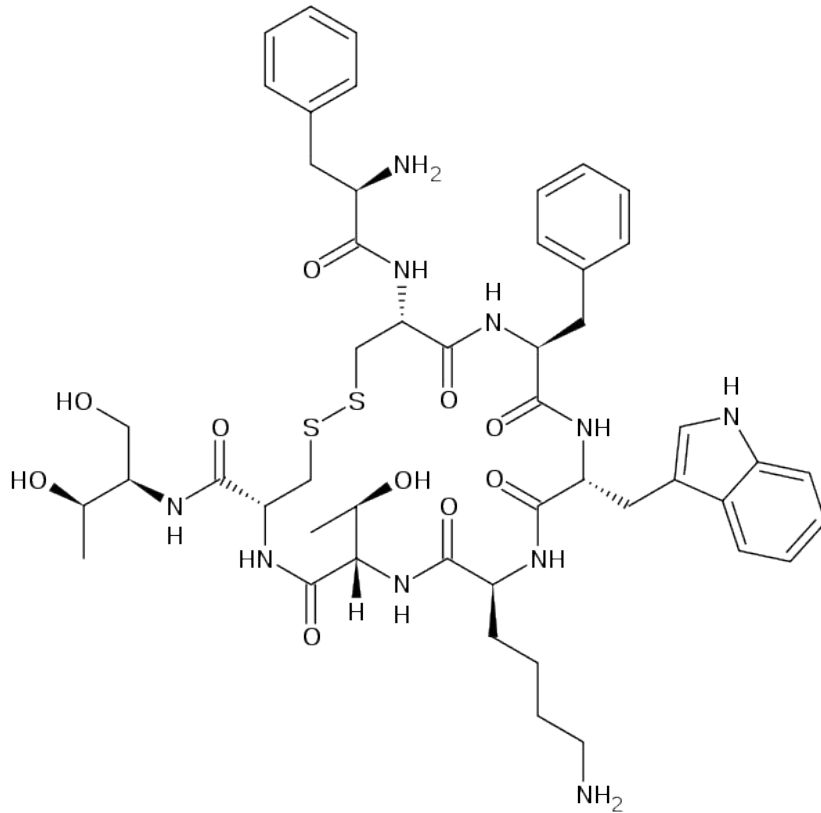
- a. Синтетические гипогликемические средства

Гормоны гипоталамуса и их аналоги



- **Соматостатин** – полипептидный гормон, вырабатываемый гипоталамусом и δ -клетками островком Лангерганса поджелудочной железы.
- Соматостатин был выделен из гипоталамуса и других структур нервной системы и, после установления аминокислотного состава, синтезирован.
- Физиологическое действие соматостатина включает подавление выработки гормона роста и гормонов пищеварительного тракта.
- Использование экзогенного соматостатина затруднено, поскольку его период полуэлиминации составляет 1-3 мин.
- Соматостатин обладает способностью снижать выработку гормона роста у больных акромегалией, но в терапии используют его синтетический аналог - **октреотид**

Октреотид

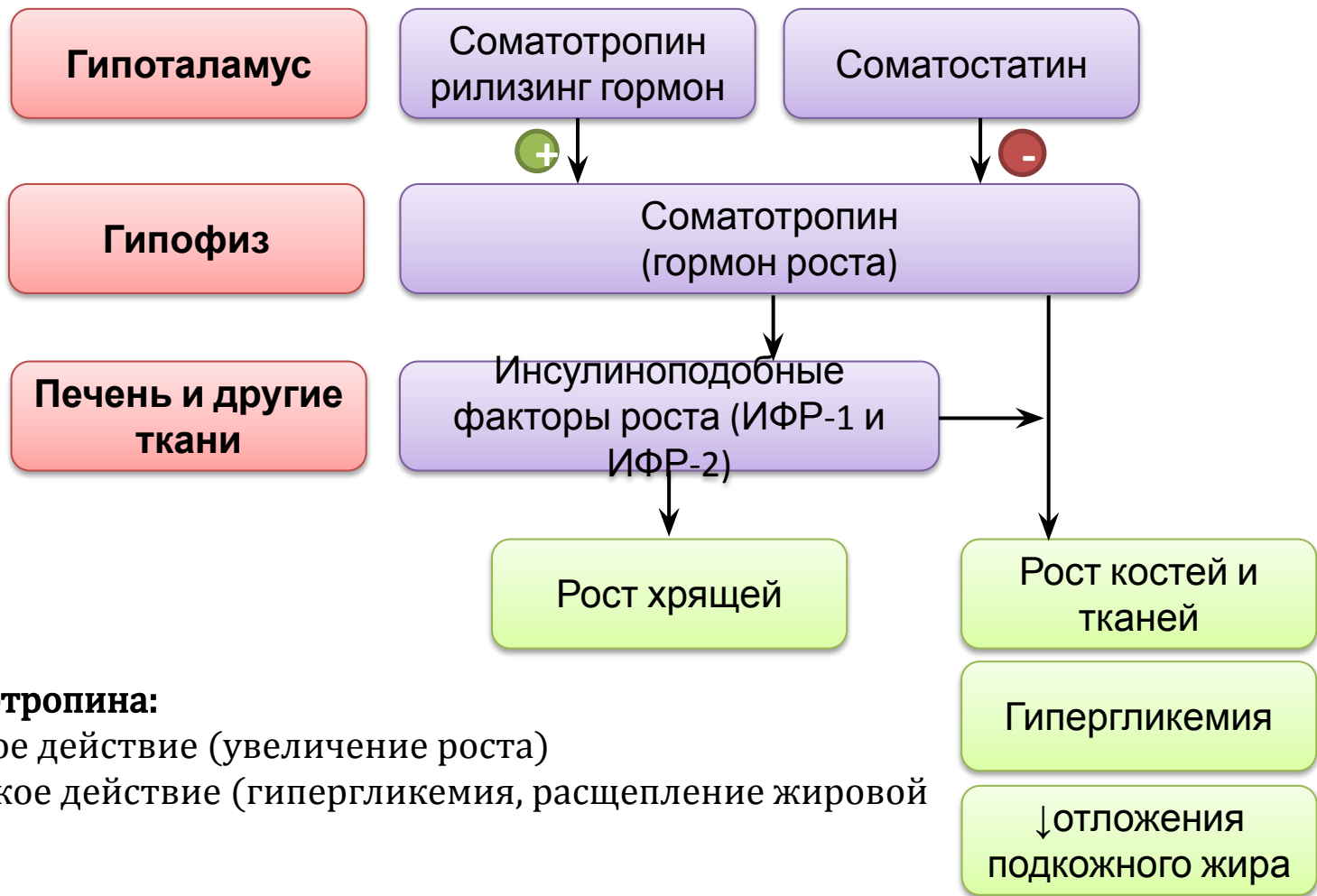


- Аналог соматостатина, в 45 раз активнее соматостатина подавляет выработку гормона роста и только в 2 раза сильнее подавляет выработку инсулина. В отличие от соматостатина, $T_{1/2}$ составляет около 80 мин.
- Снижает выработку гастрина, холецистокинина, секретина и мотилина и других гормонов ЖКТ (снижает секрецию воды, электролитов и ферментов поджелудочной железы в просвет кишечника).
- Расслабляет гладкую мускулатуру кишечника, а также увеличивает всасывание воды и электролитов в кишечнике.
- **Применение:** акромегалия, эндокринные опухоли гастроэнтеропанкреатической системы, глюкагономы, гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона), рефрактерная диарея у больных СПИДом, язвенные желудочно-кишечные кровотечения.
- **Побочные эффекты:** нарушения со стороны ЖКТ, камнеобразование в желчном пузыре, гипотиреоз.

Гозерелин

- Аналог гонадотропин-рилизинг гормона, при импульсном или начальном введении увеличивает синтез ЛГ и ФСГ, что ведет к увеличению синтеза тестостерона и эстрогенов. Длительное применению ведет к снижению продукции ФСГ и ЛГ и обратному эффекту.
- **Показания к применению:**
 - ✓ Терапия бесплодия (импульсное введение)
 - ✓ Гормонзависимые опухоли (непрерывное введение)
- **Побочные эффекты:**
 - ✓ Нейротоксичность
 - ✓ Артериальная гипертензия
 - ✓ Нарушение половой функции
 - ✓ Аллергические реакции

Соматотропин (гормон роста)



Эффекты соматотропина:

- Анаболическое действие (увеличение роста)
- Метаболическое действие (гипергликемия, расщепление жировой ткани)

Применение:

- Заместительная терапия

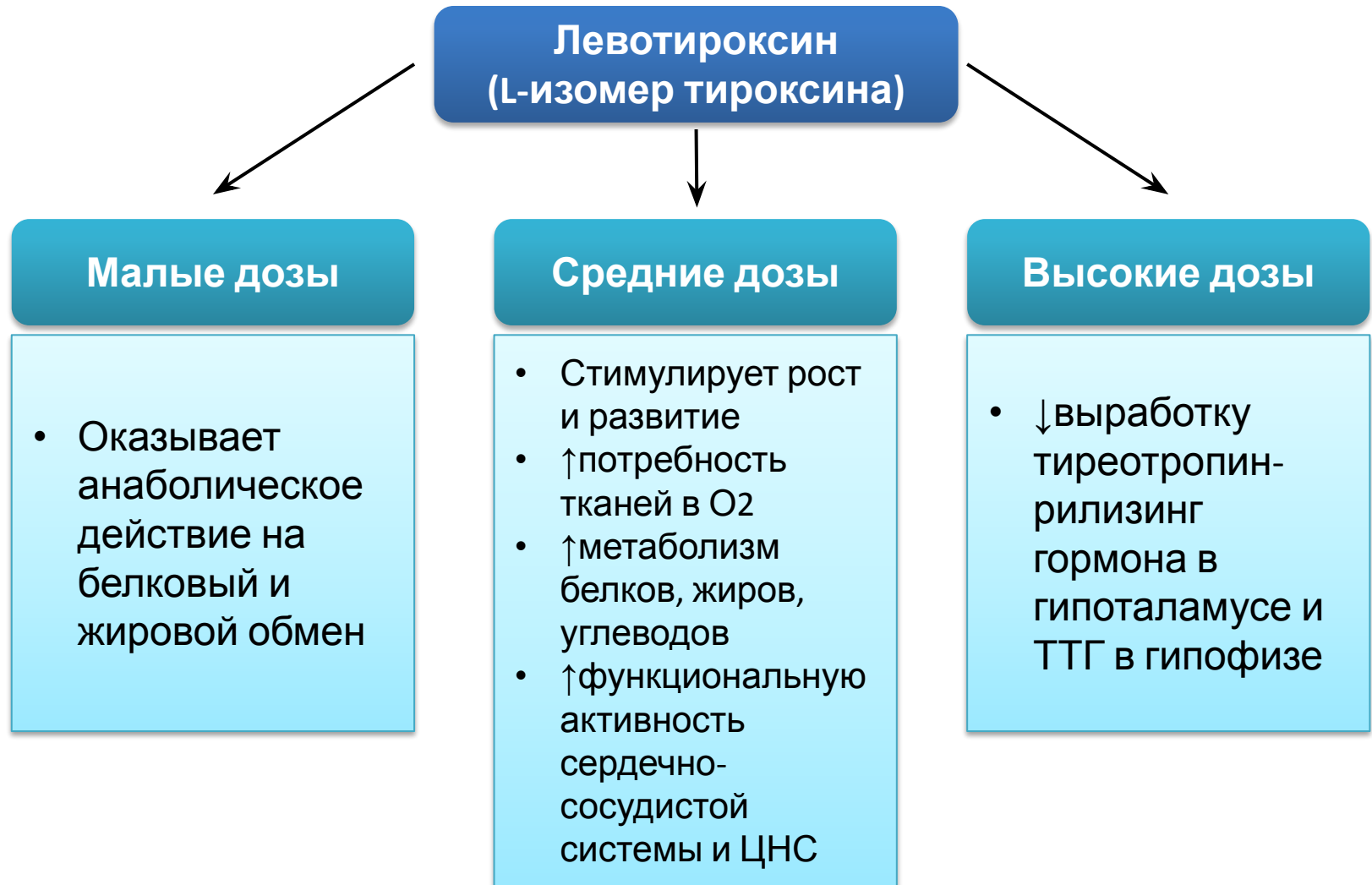
Побочные эффекты:

- Дети: внутричерепная гипертензия, отек диска зрительного нерва, головные боли, лейкоз (?), гипергликемия хромота, сколиоз.
- Взрослые: периферические отеки, кистевой туннельный синдром, артралгия, миалгия.

Гормоны гипофиза, их аналоги и антагонисты

- **Бромокриптин** – стимулирует дофаминовые рецепторы и увеличивает оборот дофамина в гипофизе, что приводит к уменьшению уровня пролактина. **Применяется** при гиперпролактинемии и болезни Паркинсона.
- **Окситоцин** – полипептидный гормон задней доли гипофиза, вызывающий выделение молока у кормящих женщин.
 - ✓ **Применяется** для: 1) диагностики плацентарного кровообращения, 2) стимуляции миометрия (досрочные роды, инертность матки, неполный аборт), 3) остановка послеродовых маточных кровотечений.
 - ✓ **Побочные эффекты:** гипертонический криз, разрыв матки, водная интоксикация, гибель плода.
- **Вазопрессин (АДГ)** – пептидный гормон, высвобождаемый гипофизом в ответ на повышение осмолярности плазмы и снижение АД. Обладает антидиуретическим и вазопрессорным эффектами. Дефицит АДГ проявляется в виде несахарного диабета.
 - **Применение:** несахарный диабет, кровотечения из варикозных вен пищевода, кровотечения при дивертикулезе кишечника.
 - **Побочные эффекты:** головные боли, тошнота, абдоминальные спазмы и аллергические реакции. Может вызывать сужение коронарных артерий.

Тиреоидные и анти тиреоидные средства



Применение:

- Гипотиреоз (в т.ч. у детей грудного возраста)
- Супрессивная терапия

Побочные эффекты:

- Аллергические реакции
- При передозировке наблюдается значительное увеличение скорости обмена

Тиреоидные и анти тиреоидные средства



- Основное действие йодидов в фармакологических дозах (> 6 мг/сут) – ингибирование высвобождения гормонов.
- В течение 2-7 дней происходит быстрое устранение симптомов тиреотоксикоза.
- Недостаток терапии йодидами – депонирование йода в щитовидной железе.
- **Побочные эффекты:** сыпь, увеличение слюнных желез, изъязвление слизистой полости рта, конъюнктивиты, ринорея, лихорадка, металлический привкус во рту, кровотечения, аллергические реакции.
- Возможно применение у детей, подростков и взрослых **по следующим показаниям:**
 - Йоддефицитные состояния, гипертиреоз, затруднение отхождения мокроты, защита щитовидной железы от радиации.

Радиоактивный йод

I^{131} быстро всасывается после перорального приема

Накапливается в щитовидной железе

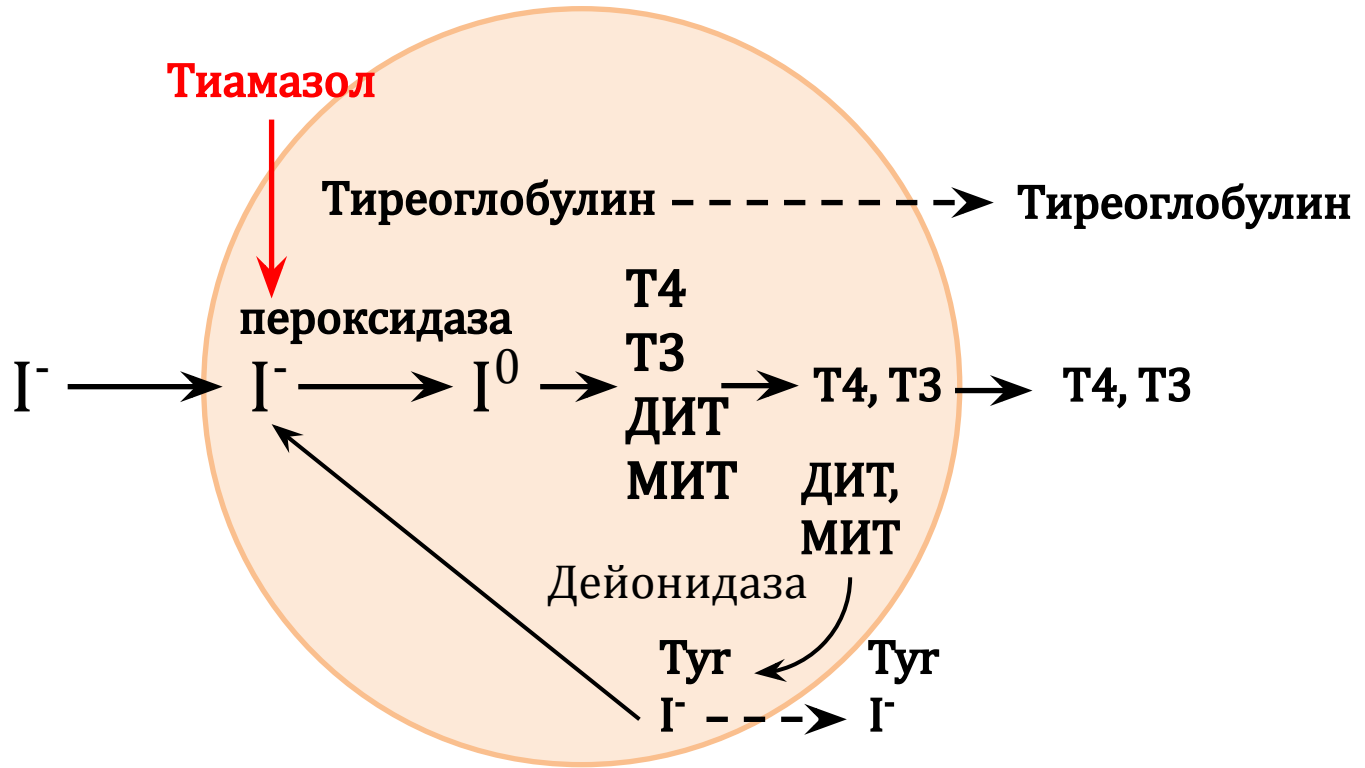
Включение в депо фолликулов

Эмиссия β -излучения

Разрушение тиреоидной паренхимы

- **Используется** для лечения тиреотоксикоза
- **Противопоказан** беременным и кормящим женщинам, т.к. проникает через плаценту и в грудное молоко

Тиреоидные и анти тиреоидные средства



Синтез тиреоидных гормонов в фолликуле щитовидной железы:

МИТ – моноидтирозин; ДИТ – дийодтирозин; Тур - тирозин

- **Тиамазол** – анти тиреоидное средство. Применяется при тиреотоксикозах.
- **Побочные эффекты:** сыпь, лихорадка, гепатотоксичность, агранулоцитоз, волчаночноподобные реакции

Средства, применяемые для лечения сахарного диабета

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СД) – группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая возникает в результате дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

Хроническая гипергликемия при СД ассоциируется с повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

- СД 1-го типа обусловлен деструкцией β -клеток, которая в подавляющем большинстве случаев ведет к абсолютной инсулиновой недостаточности (аутоиммунный, идиопатический).
- СД 2-го типа. Возможны различные варианты – от преобладания инсулинорезистентности с относительным дефицитом инсулина до преобладания дефектов секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без неё.
- СД беременных (нарушенная толерантность к глюкозе беременных и СД беременных).

ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

Инсулины ультракороткого действия (3-5 ч)

Инсулин аспарт

Инсулин лизпро

Инсулин глулизин

Инсулины короткого действия (5-8 ч)

Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный

Инсулин растворимый человеческий полусинтетический

Инсулин растворимый свиной

Инсулины средней продолжительности действия (10-24 ч)

Инсулина-цинк (свиного) комбинированная суспензия

Инсулина-цинк (человеческого генно-инж.) комбинированная суспензия

Инсулина-цинк (человеческого п/с) комбинированная суспензия

Инсулин-изофан свиной

Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный

Инсулин-изофан человеческий полусинтетический

Инсулины длительного действия (20-36 ч)

Инсулина-цинк (человеческий генно-инж.) кристаллическая суспензия

Инсулин детемир

Инсулин гларгин

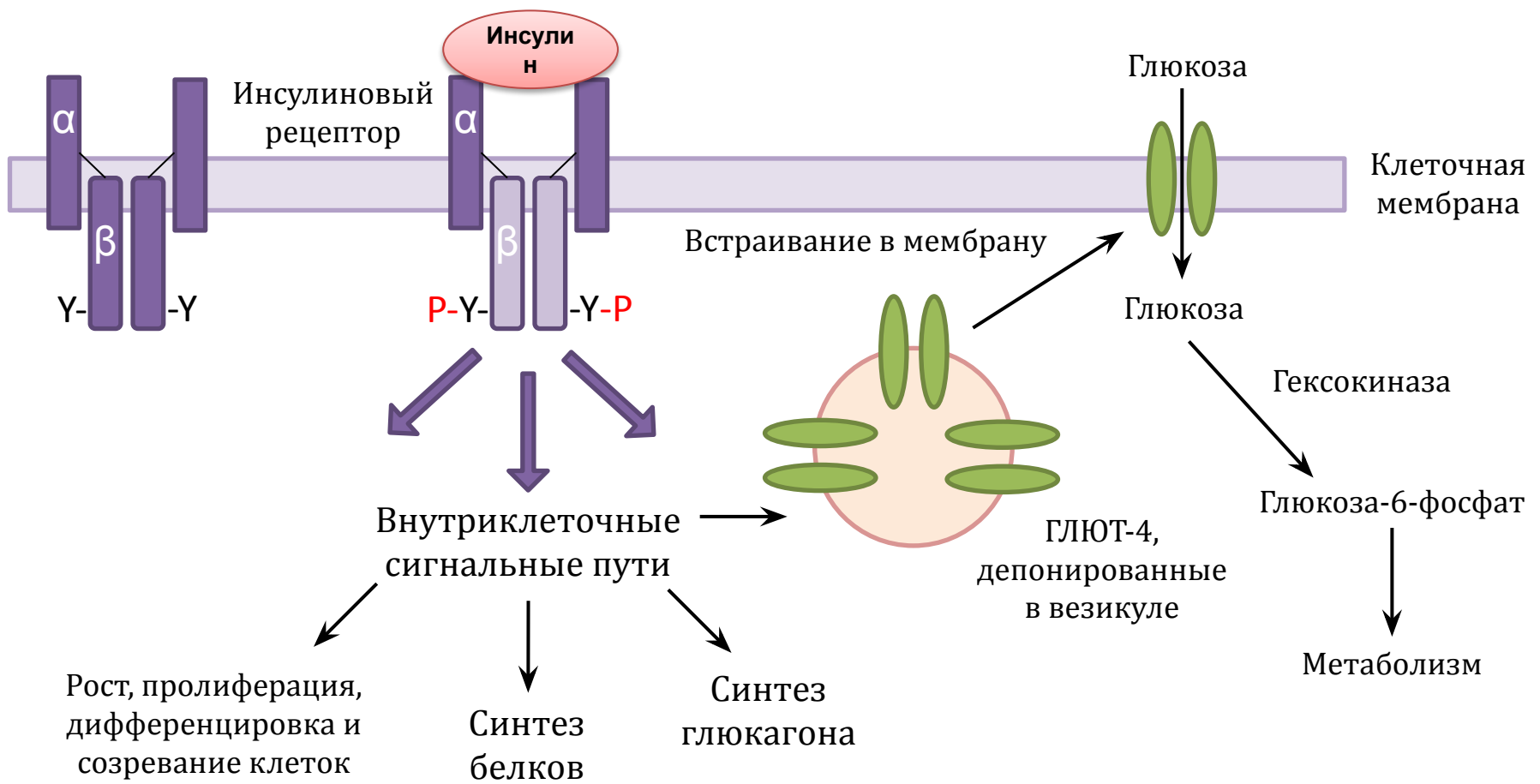
Инсулины комбинированного действия

Инсулин двухфазный (человеческий биосинтетический)

Инсулин аспарт двухфазный

Инсулин лизпро двухфазный

Механизм действия инсулина



Метаболические эффекты инсулина

Обмен веществ	Действие	Результат
Углеводный обмен	увеличивает поглощение глюкозы тканями и уменьшает эндогенную продукцию глюкозы	снижение гликемии
Жировой обмен	угнетает липолиз и стимулирует липогенез	снижение содержания свободных жирных кислот в крови
Белковый обмен	активирует синтез белков и ингибирует процессы протеолиза	нормализует обмен аминокислот и выведение азота

NB! наиболее важные мишени инсулина – печень, мышечная ткань и жировая ткань

Какие пути введения существуют для препаратов инсулина?

- Основной путь введения препаратов инсулина – подкожный
- Внутривенное и внутримышечное введение инсулина возможно в экстренных случаях



Как и когда применяют препараты инсулина?

- Инсулины применяют, главным образом, при СД-1.
- В случае неэффективности пероральных гипогликемических средств или тяжелых состояниях при СД-2 возможно применение инсулинов.
- Ежедневное введение одной и той же дозы инсулина показано только лицам пожилого возраста и больным в тяжелом состоянии.
- Базальная потребность в инсулине обеспечивается двумя инъекциями инсулина средней или длительной продолжительности действия (утром и вечером), а пищевая - заменяется инъекциями короткого или ультракороткого действия перед каждым приемом пищи.

Побочные эффекты препаратов инсулина

- Гипогликемия
- Увеличение массы тела
- Парадоксальное усиление ринопатии в начале лечения
- Липогипертрофия в местах инъекций
- Аллергические реакции

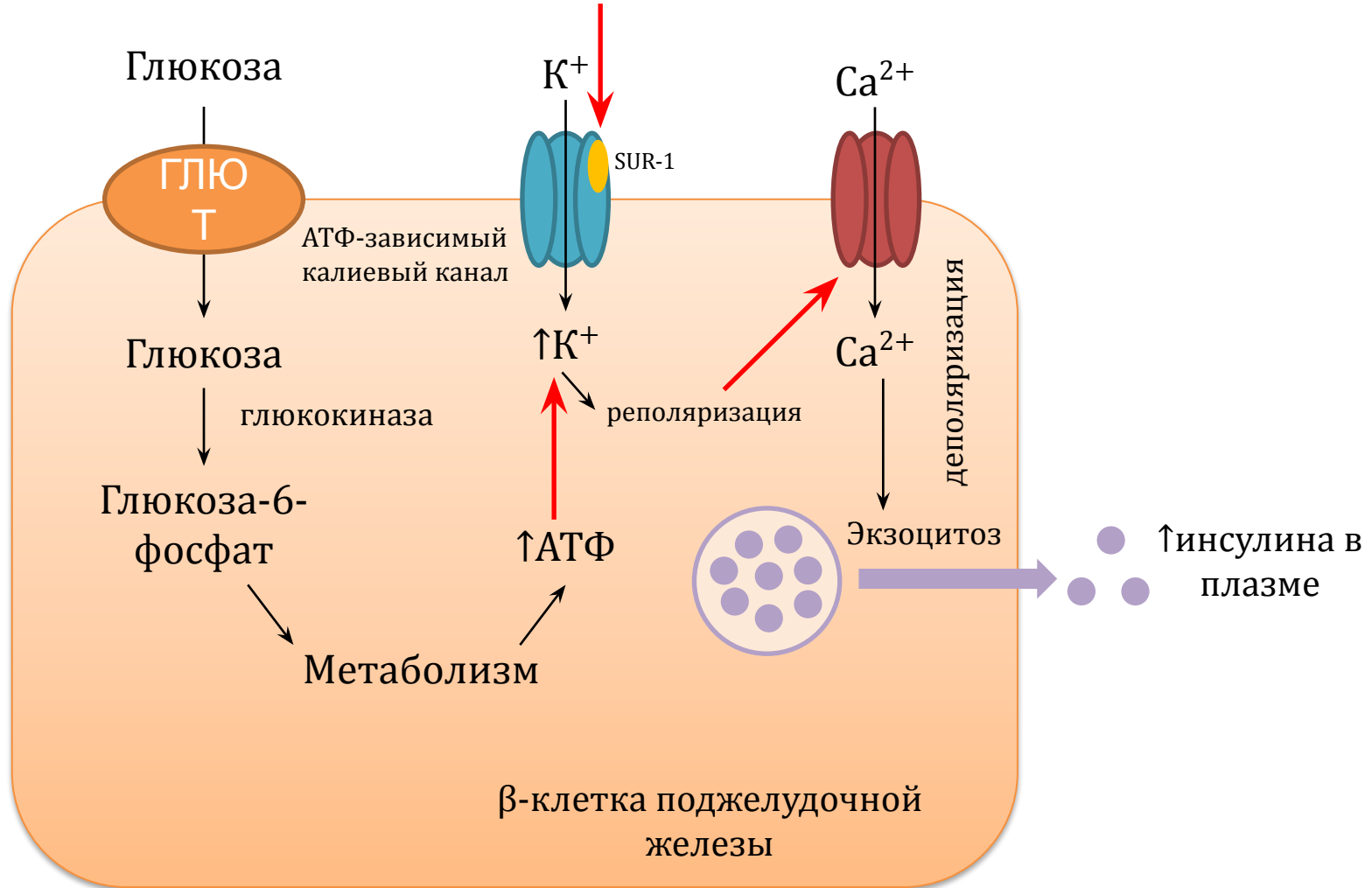


ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

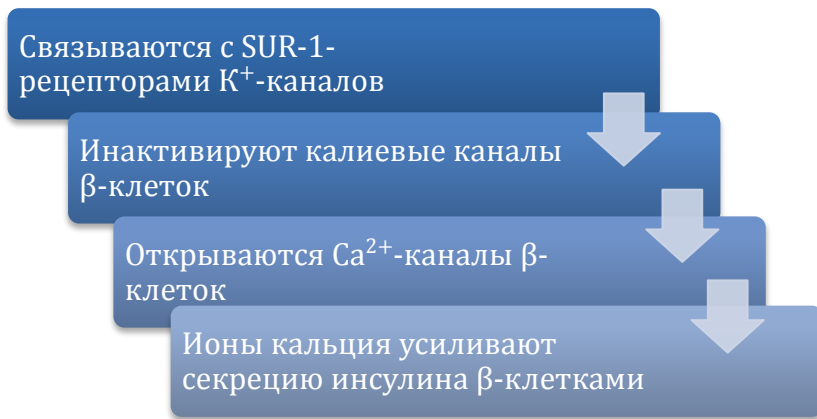
1. Средства, усиливающие секрецию инсулина (секретагоги)
 - a. Производные сульфонилмочевины
 - Глибенкламид
 - Глипизид
 - b. Меглитиниды
 - Натеглинид
 - Репаглинид
2. Средства, преимущественно повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (сенситайзеры)
 - a. Бигуаниды
 - Метформин
 - b. Тиазолидиндионы
 - Пиоглитазон
 - Росиглитазон
3. Средства, нарушающие всасывание углеводов в кишечнике
 - Акарбоза
4. Средства, нарушающие реабсорбцию глюкозы в почках
 - a. Ингибиторы SGLT-2
 - Канаглифлозин

Механизм действия синтетических гипогликемических средств

Производные сульфонилмочевины и меглитиниды



Производные сульфонилмочевины



Применение:

- Сахарный диабет 2 типа, при котором сохранена целостность и функция β -клеток поджелудочной железы.
- Возможно комбинирование с метформином

Побочные эффекты:

- Гипогликемия
- Увеличение массы тела
- Тошнота, рвота
- Гепатотоксичность (холестатическая желтуха)
- Гематотоксическое действие (апластическая и гемолитическая анемия)
- Дисульфирамоподобная реакция

Лекарственные взаимодействия:

- Сульфаниламиды и салицилаты могут вытеснять препараты этой группы из связи с белками плазмы (усиление действия)
- Этанол, андрогены, антикоагулянты, хлорамфеникол, флуконазол, блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов могут усиливать гипогликемическое действие производных сульфонилмочевины

Меглитиниды

Механизм действия:

- Аналогичен производным сульфонилмочевины. Отличие состоит в более быстром и непродолжительном эффекте (2-3ч).

Применение:

- Сахарный диабет 2 типа
- Возможна монотерапия
- Возможно комбинирование с метформином или тиазолидиндионами

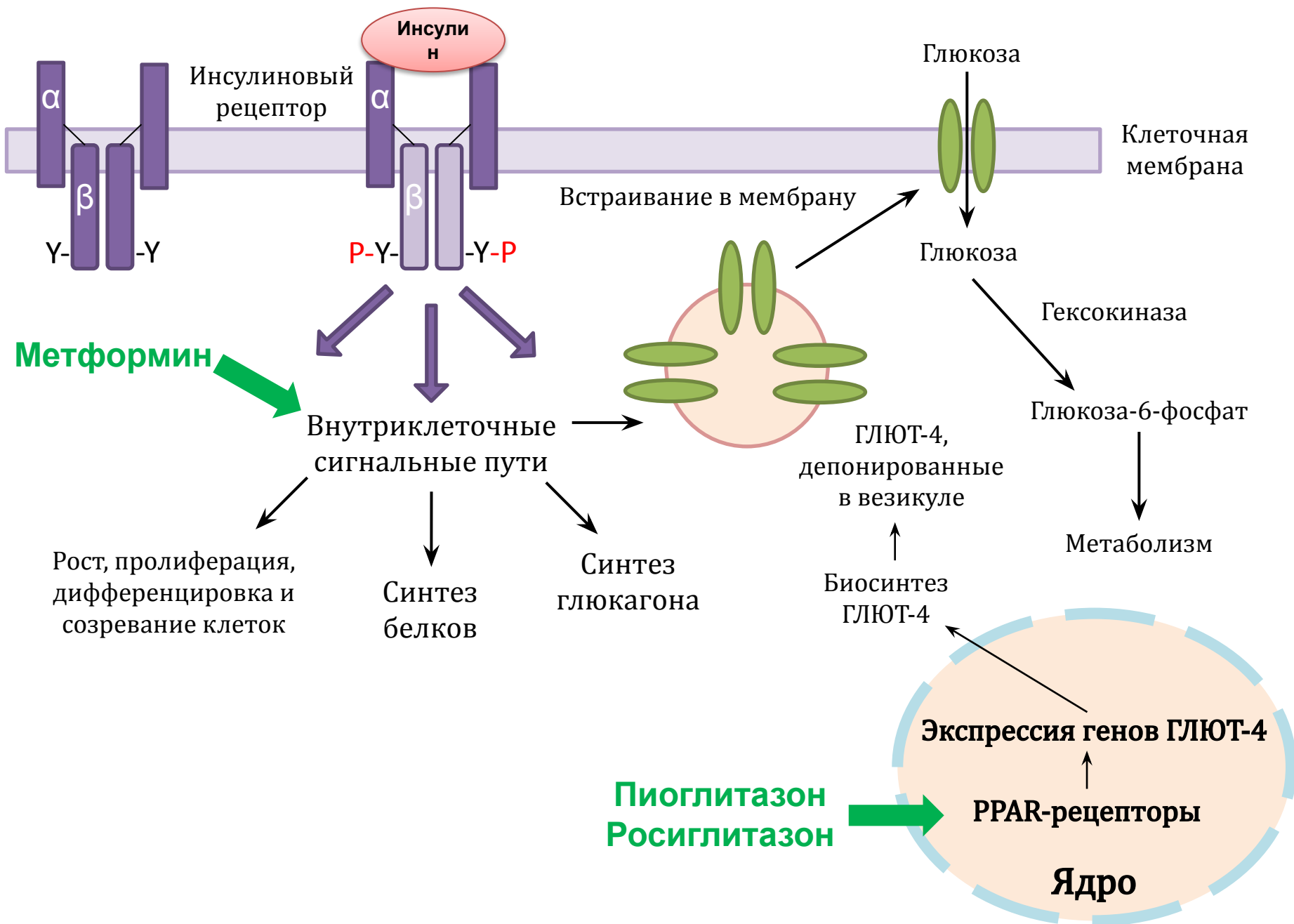
Побочные эффекты:

- Основным побочным эффектом является гипогликемия
- Для препаратов этой группы характерно снижение эффекта при повторных применениях.

Лекарственные взаимодействия:

- Салицилаты, сульфаниламиды, НПВС, ингибиторы MAO, хлорамфеникол, антикоагулянты и ряд других ЛС могут вытеснять меглитиниды из связи с белками плазмы.
- Гемфиброзил, триметоприм, итраконазол, симвастатин, циклоспорин и кларитромицин могут изменять метаболизм меглитинидов.

Механизм пероральных гипогликемических средств



Бигуаниды

Сахароснижающее действие обусловлено несколькими механизмами:

- ✓ снижение глюконеогенеза в печени
- ✓ активирование пострецепторных механизмов действия инсулина
- ✓ повышением утилизации глюкозы слизистой оболочкой кишечника
- ✓ повышением транспорта глюкозы в эндотелии, гладких мышцах сосудов и мышце сердца.

Применение:

- Сахарный диабет 2 типа, в т.ч. сопровождающийся ожирением, которое не поддается коррекции с помощью диеты и физических упражнений

Побочные эффекты:

- Нарушения со стороны пищеварительного тракта, которые обусловлены прямым влиянием метформина на функции ЖКТ.
- Снижение всасывания витамина В12
- Лактатацидоз (при передозировки)

Тиазолидиндионы

Механизм действия:

- Связываются с ядерными рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом (PPAR), которые находятся в жировой ткани, скелетной мускулатуре и β -клетках поджелудочной железы.

Применение:

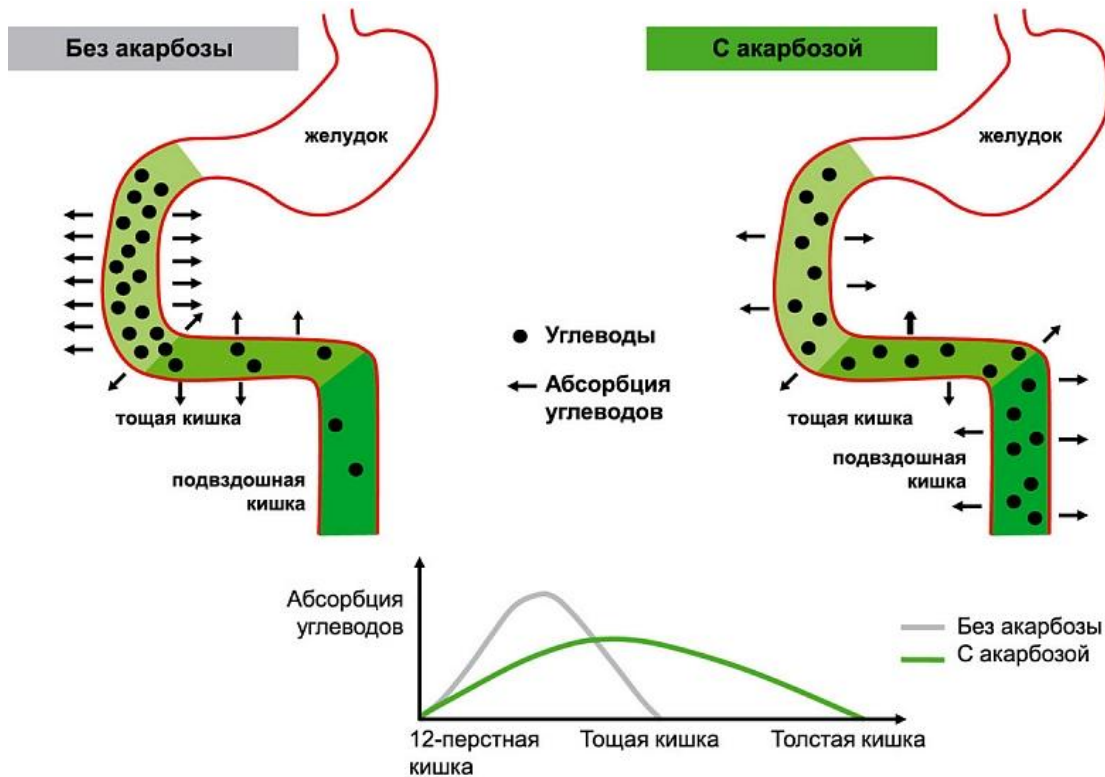
- Препараты применяют для лечения сахарного диабета 2 типа
- Эффект развивается относительно медленно
- Возможно комбинированное применение с производными сульфонилмочевины, метформином и инсулинами.

Побочные эффекты:

- Увеличение веса
- Отеки
- Усугубление застойной сердечной недостаточности
- Росиглитазон может увеличить риски сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт)

NB! Не применяют у лиц моложе 18 лет

Акарбоза



Механизм действия:

- Ингибирует кишечные α -гликозидазы, нарушая всасывание углеводов в кишечнике

Применение:

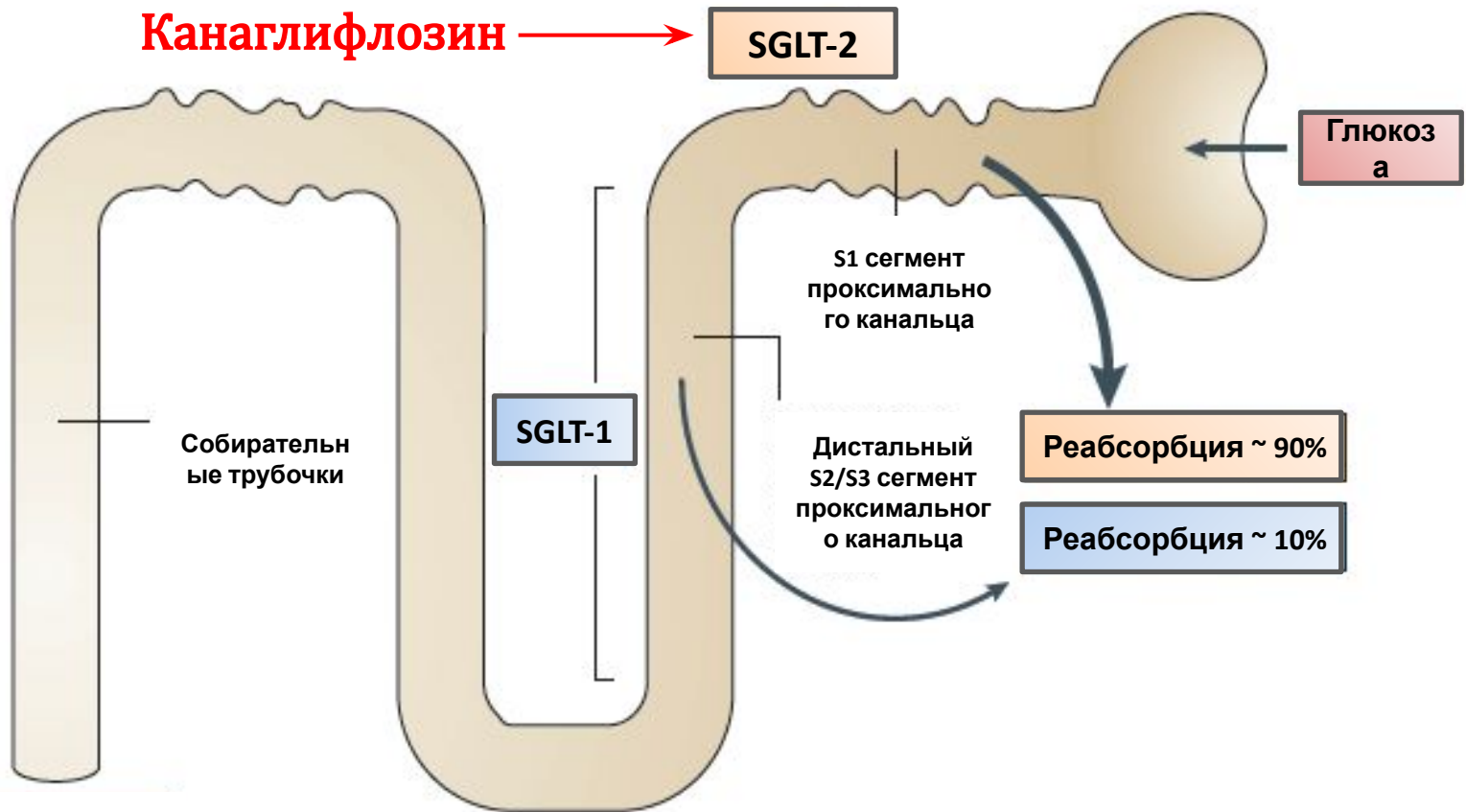
- Сахарный диабет 2 типа
- Сахарный диабет 1 типа (в составе комплексной терапии)

Побочные эффекты:

- Боли и дискомфорт в абдоминальной области
- Метеоризм
- Диарея

NB! Не применяют у лиц моложе 18 лет

Механизм действия ингибиторов SGLT-2



Ингибиторы SGLT-2



Применение:

- Сахарный диабет 2 типа

Побочные эффекты:

- Полиурия, инфекции мочеполовой системы
- Снижение АД
- Усталость

NB! Не применяют у лиц моложе 18 лет

Лечение сахарного диабета у детей

- Сахарный диабет – одно из распространенных заболеваний детского возраста, однако клинических данных по фармакотерапии сахарного диабета у детей мало.
- Лечение строится на экстраполяции данных об эффективности и безопасности противодиабетических средств у людей молодого и среднего возраста.
- Пациенты моложе 5 лет более подвержены гипогликемическому действию инсулина, а повторяющиеся эпизоды гипогликемии могут привести к нарушению когнитивной функции.
- Лечение фармакотерапия сахарного диабета 1 типа включает применение препаратов инсулина, преимущественно используют инсулиновую помпу с применением инсулина глулизина, аспарта, лизпро.
- Лечение сахарного диабета 2 типа обычно начинают с изменения образа жизни (увеличение физической активности), первой линией лекарственной терапии является метформин (возможно назначение с 10 лет), второй линии – инсулин (проблема – набор веса).

Гормоны коры надпочечников



- **Минералкортикоиды** – гормоны коры надпочечников, влияющие на минеральный обмен, главным образом на обмен натрия и калия.
- **Функции альдостерона в организме:**
 - ✓ Стимулирует образование Na-каналов
 - ✓ Стимулирует транспорт Na-каналов к клеточной мембране
 - ✓ Стимулирует встраивание Na-каналов в клеточную мембрану
- **Локализация минералокортикоидных рецепторов:**
 - ✓ Почки
 - ✓ Толстая кишка
 - ✓ Слюнные и потовые железы
 - ✓ Гиппокамп

Минералкортикоиды

- Гиперальдостеронизм (например, опухоль коры надпочечников):
 - ✓ Отеки
 - ✓ Повышение АД
 - ✓ Гипокалиемия
- Коррекция гиперальдостеронизма: антагонисты альдостерона (**спиронолактон**) и патогенетическая терапия.
- Гипоальдостеронизм (например, болезнь Аддисона):
 - ✓ Дегидратация организма
 - ✓ Гиперпигментация кожи
- Коррекция гипоальдостеронизма: заместительная терапия и глюкокортикостероиды.

Препараты для заместительной терапии:

1. **Дезоксикортон** – препарат дезоксикортикостерона – применяют при болезни Аддисона или миастении.
2. **Флудрокортизон** – препарат с минералокортикоидной активностью, назначают внутрь в порядке заместительной терапии.

Глюкокортикостероиды

Естественные аналоги

- Кортизон
- Гидрокортизон

$T_{1/2} = 8-12$
ч

Короткого действия

Синтетические средства

Нефторированные

- Преднизолон
- Преднизон
- Метилпреднизолон
- Беклометазон*
- Будесонид*
- Мометазон*

$T_{1/2} = 12-36$ ч

Средней продолжительности

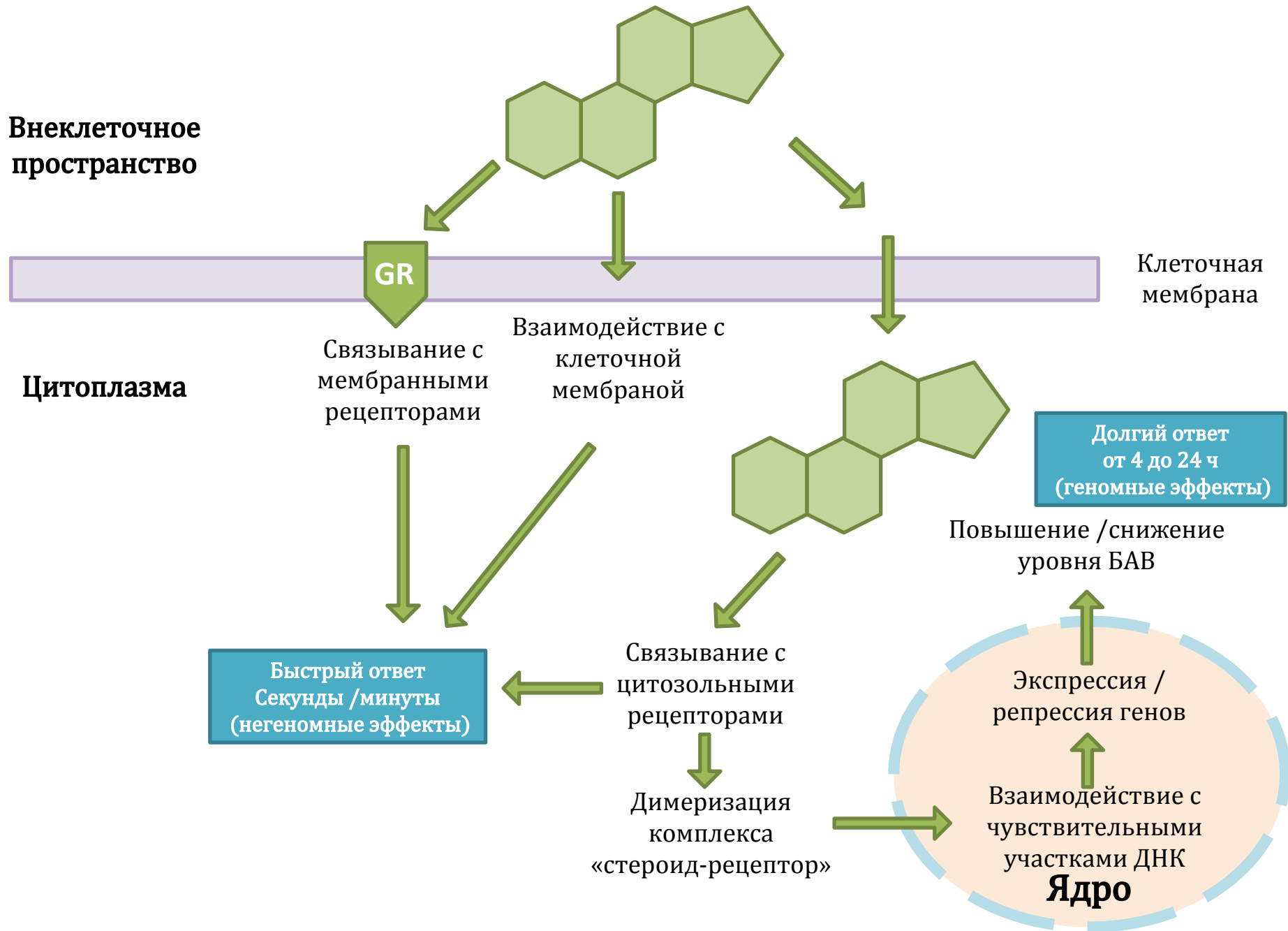
Фторированные

- Триамцинолон*
- Дексаметазон
- Бетаметазон
- Флунизолид*
- Флутиказон*

$T_{1/2} = 36-54$ ч

Длительного действия

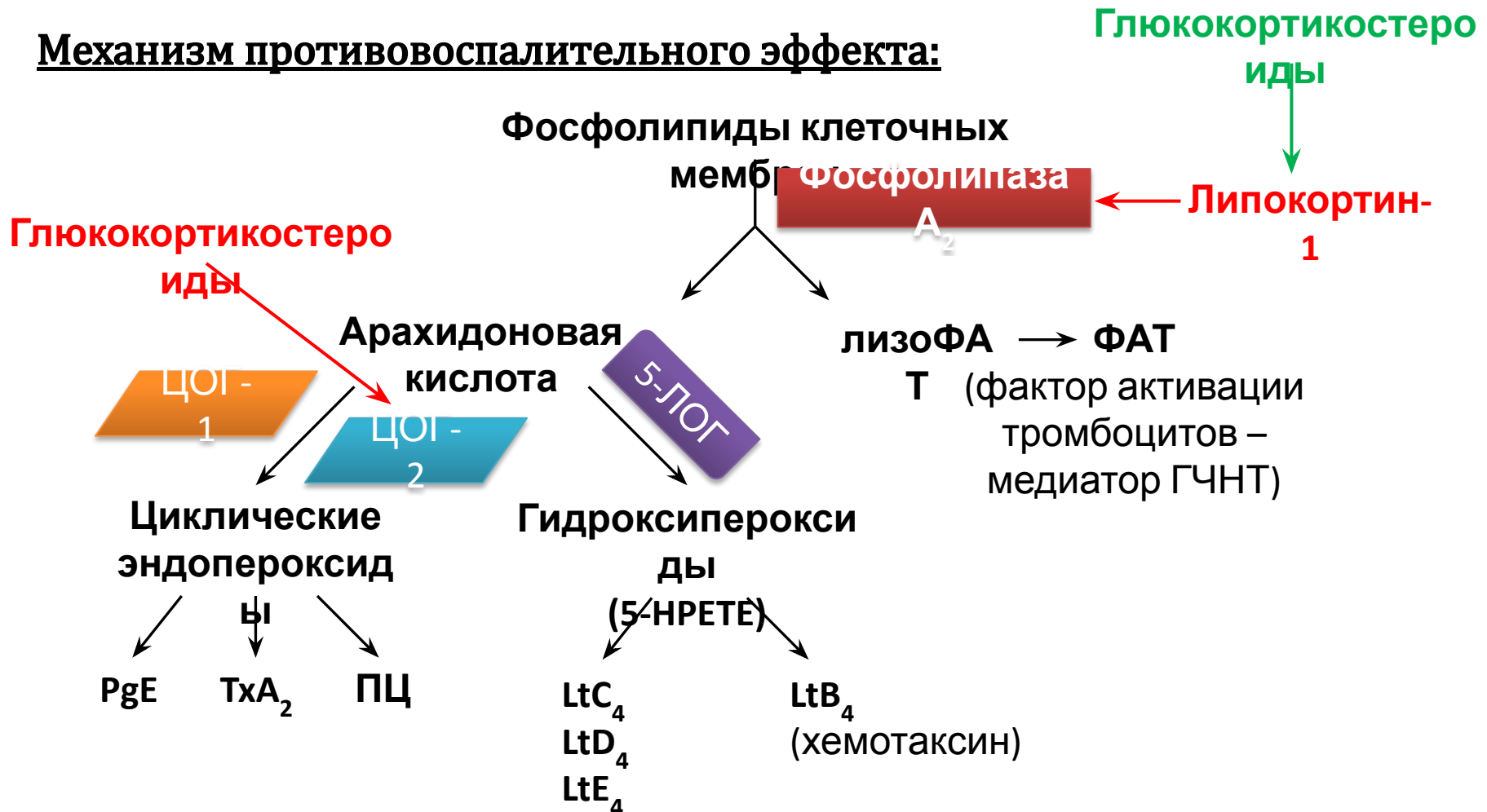
Механизм действия глюкокортикоидов



Фармакологические эффекты глюкокортикостероидов

- Противовоспалительный
- Иммунодепрессивный
- Противоаллергический
- Противошоковый

Механизм противовоспалительного эффекта:



Фармакологические эффекты глюкокортикостероидов

Иммунодепрессивный эффект

- ГКС вызывают репрессию генов интерлейкинов
- подавляют функцию макрофагов
- угнетают клеточный и гуморальный иммунитет

Противоаллергический эффект

- ГКС снижают количество тучных клеток;
- ГКС снижают количество рецепторов к IgE на поверхности тучных клеток;
- ГКС стабилизируют мембраны тучных клеток;
- ГКС ингибируют образование комплекса АГ-АТ.

Противошоковое действие

- Повышают АД за счет нарушения экстранейронального захвата (захвата тканями) катехоламинов – адреналина и норадреналина.

Глюкокортикостероиды

Показания к применению ГКС

- Заместительная терапия
- Аутоиммунные заболевания
- Коллагенозы
- Базисная терапия бронхиальной астмы
- Кожные проявления ГЗТ (экзема, псориаз)
- Реакция отторжения при пересадки органов и тканей
- Противошоковая терапия

Побочные эффекты

- При ингаляционном введении развивается кандидоз ротовой полости
- Вторичная инфекция
- Атрофия коры надпочечников
- Кушингоидный синдром
- Ульцерогенное действие
- Остеопороз
- Отеки и повышение АД
- Стрии
- Стероидный диабет

Андрогены, анаболические стероиды и их антагонисты

ТЕСТОСТЕРОН

5 α -редуктаза

Ароматаза

Дигидротестостерон

Эстрадиол

Андрогенный
рецептор

Андрогенный
рецептор

Эстрогенный
рецептор

- 1. Наружные половые органы**
 - Дифференцировка в период беременности
 - Половое созревание в пубертантном периоде
 - Заболевания простаты во взрослом возрасте
- 2. Волосяные фолликулы**
 - Усиление роста волосяного покрова в пубертантном периоде

- 1. Внутренние половые органы**
 - Развитие семенных протоков и пузырьков
- 2. Скелетная мускулатура**
 - ↑ массы и прочности в пубертантном периоде
- 3. Эритропоэз**
- 4. Кальцификация костей**

- 1. Кости**
 - Закрытие эпифизарной пластинки роста
- 2. Либи́до**

Андрогены, анаболические стероиды и их антагонисты

Препараты андрогенов

1. Эфиры тестостерона
 - Тестостерона пропионат
2. Алкилированные тестостероны
 - Метилтестостерон

Показания к применению:

- Заместительная терапия
- Рак молочной железы
- Остеопороз

Побочные эффекты:

- Снижение выработки эндогенного тестостерона
- Уменьшение размера яичек (длительное применение)
- Гинекомастия (большие дозы)
- Гепатотоксичность (алкилированные андрогены)
- Преждевременное закрытие эпифизарной пластинки у детей
- Увеличение размера наружных половых органов при применении в период полового созревания
- Рост волос на лице и огрубление голоса у женщин

Андрогены, анаболические стероиды и их антагонисты

Анаболические стероиды – соединения, сходные по химической структуре с андрогенами, но обладающие слабой андрогенной активностью. Стимулируют синтез белков и кальцификацию костной ткани.

- **Нандролон,**
- **Метандиенон**
- **Метандриол**
- **Силаболин**

Показания к применению:

- Нарушения белкового обмена
- Кахексия
- Стимуляция реконвалесценции при переломах, травмах

Побочные эффекты

- У детей: задержка роста и раннее половое созревание
- У женщин: огрубление голоса, рост волос на лице, нарушение овуляции, тератогенное действие
- У мужчин: повышенная агрессия, снижение либидо, атрофия тестикул

Андрогены, анаболические стероиды и их антагонисты

АНТИАНДРОГЕННЫЕ СРЕДСТВА

Нарушают метаболизм
андрогенов



Ингибирование
5 α -редуктазы

- Финастерид
- **Применение:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- **Побочные эффекты:**
 - ✓ Снижение либидо и/или потенции
 - ✓ Нарушение эякуляции
 - ✓ Депрессия
 - ✓ Тревога
 - ✓ Аллергические реакции

Препятствуют действию
андрогенов



Блокада
андрогенных
рецепторов

- Флутамид
- **Применение:**
 - Рак предстательной железы (в комбинации с гозерелином)
 - Гирсутизм у женщин
- **Побочные эффекты:**
 - ✓ Снижение либидо и/или потенции
 - ✓ Гинекомастия, галакторея
 - ✓ Задержка жидкости
 - ✓ Бессонница
 - ✓ Аллергические реакции

Эстрогены

- **Репродуктивная система.** Стимулируют пролиферацию эндометрия, стимулируют синтез рецепторов прогестерона, индуцируют секрецию цервикальной слизи, стимулируют развитие фаллопиевых труб и вторичных половых признаков.
- **Урогенитальный тракт.** Улучшение кровоснабжения всех слоев уретры, восстановление ее мышечного тонуса и др.
- **Молочные железы.** Стимуляция роста и развития протоков
- **Костная ткань.** Стимуляция развития скелета, антагонизм по отношению к паратгормону
- **Кровь.** Природные гормоны уменьшают уровень фибриногена, антитромбина III и протеина S (антикоагулянтные факторы). В целом, значимых сдвигов не происходит. Синтетические эстрогены более агрессивны – повышают свертываемость крови из-за стимуляции синтеза факторов свертываемости. Уменьшают ЛПНП и увеличивают ЛПВП и ТАГ. Прямая вазодилатация.
- **Углеводный обмен.** Снижение толерантности организма к глюкозе.
- **Водно-электролитный обмен.** Ускорение перехода жидкости из сосудов в межклеточное пространство, уменьшение объема плазмы с компенсаторной задержкой натрия и воды.

Эстрогены

Природные стероиды

эстрадиол, эстриол, эстрон

Эфиры и конъюгаты природных стероидов

эстрадиола дипропионат, эстрадиола бензоат,
полиэстрадиола фосфат, конъюгированные эстрогены

Синтетические стероиды

этинилэстрадиол, местранол, квинестрол

Синтетические вещества нестероидной структуры

диэтилстильбэстрол, гексэстрол

Показания к применению

- Заместительная гормональная терапия
- Противоопухолевая терапия (андрогензависимые опухоли у мужчин)
- Контрацепция (в составе комбинированных препаратов)

Побочные эффекты

- Тошнота, рвота, анорексия
- Набухание молочных желез
- Отеки
- Нарушение функции печени
- Повышение свертываемости крови

Антиэстрогенные средства

Нарушение действия эстрогенов

**Блокада
эстрогенных
рецепторов**

- **Тамоксифен, кломифен**
- Обладают антиэстрогенным, эстрогенным или смешанным действием, которое зависит от мишени и уровня эндогенных эстрогенов.
- **Применение:**
 - ✓ Рак молочной железы
 - ✓ Рак эндометрия
 - ✓ Бесплодие (кломифен)
 - ✓ Маточные кровотечения (кломифен)
 - ✓ Поликистоз яичников (кломифен)
- **Побочные эффекты:**
 - ✓ Гиперплазия эндометрия
 - ✓ Тромбоэмболия

Нарушение биосинтеза эстрадиола

**Ингибирование
ароматазы**

- **Летрозол**
- **Применение:**
 - ✓ Рак молочной железы
- **Побочные эффекты:**
 - ✓ Головная боль, головокружения
 - ✓ Приливы
 - ✓ Периферические отеки
 - ✓ Обстипация

Прогестины

Природные стероиды

прогестерон

Синтетические аналоги

гидроксипрогестерон, дидрогестерон, аллилэстренол, этистерон, левоноргестрел, линестренол, норэтистерон

Физиологическое действие:

- **Матка.** Подготовка матки к беременности. Облегчение имплантации оплодотворенной яйцеклетки.
- **Молочные железы.** Стимулирует рост и дифференцировку желез
- **Эндокринная система.** В малых дозах стимулирует, а в больших ингибирует биосинтез гонадотропных гормонов. Обладают слабой андрогенной активностью (на фоне высокого уровня тестостерона – антиандрогенной), непрямым антиэстрогенным действием. Проявляют антагонизм по отношению к альдостерону.

Показания к применению: антипролиферативная терапия эстрогензависимых процессов (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия), заместительная гормональная терапия, контрацепция.

Побочные эффекты: акне, задержка жидкости, увеличение массы тела, бессонница, депрессия, гирсутизм.

Антагонисты прогестерона

- **Мифепристон** – конкурентный антагонисты гестагенных рецепторов.
- Прерывание беременности в I триместре (не позднее 42 дня) – препарат повышает сократительную активность миометрия и повышает чувствительность миометрия к простагландинам. Более эффективен в сочетании с препаратами простагландина E1.
- Препарат нарушает овуляцию и может быть использован в качестве посткоитального противозачаточного средства.

Оральные контрацептивы

Эстрогенный компонент



Снижение продукции ФСГ

- Снижение продукции эндогенных эстрогенов
 - Подавление роста фолликулов
- ↓
- Подавление овуляции.
 - Подавление пролиферации эндометрия
 - Невозможность имплантации оплодотворенной яйцеклетки

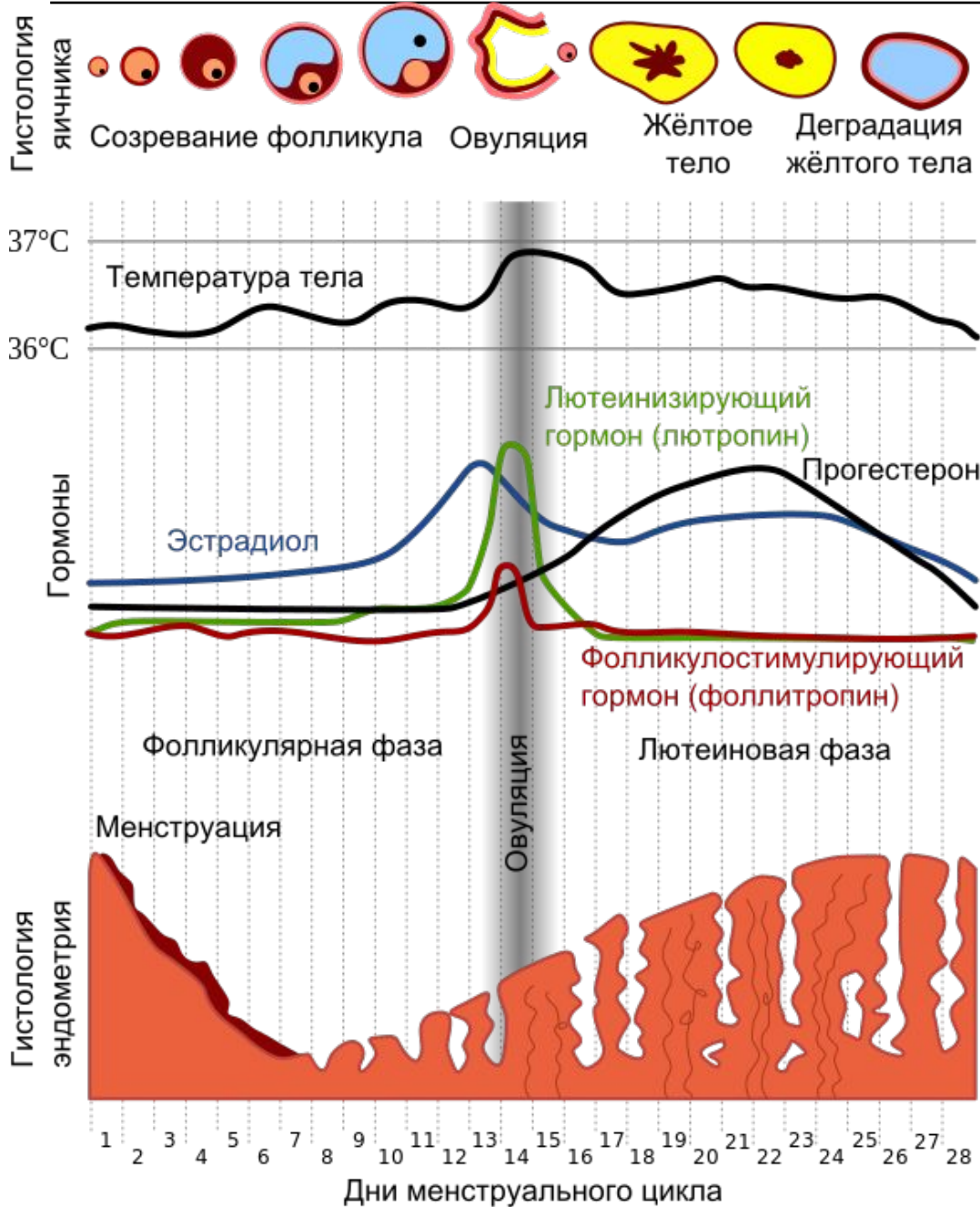
Гестагенный компонент



Снижение продукции ЛГ

- Снижение продукции эндогенных гестагенов
 - Подавление образования желтого тела
- ↓
- Изменение состав цервикальной слизи
 - Изменение скорости продвижения яйцеклетки по маточным трубам

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)



Монофазные КОК

(марвелон, ярина, регулон)

- Содержат фиксированное количество эстрогенного и гестагенного компонента. Принимаются в течение 21 дня, затем наступает 7-дневный период без препарата.

Двухфазные КОК

(антеовин)

- Учитывают цикличность продукции гормонов: в первую половину цикла эстрогены, во вторую – гестагены.

Трехфазные КОК

(Тризистон, Три-регол)

- Учитывают как изменение уровней эстрогенов и прогестинов, так и пики ЛГ и ФСГ в середине цикла.

Побочные эффекты оральных контрацептивов

1. Комбинированные препараты

- *Кардиоваскулярные эффекты:* тромбоз эмболия вен, увеличение риска инфаркта и инсульта
- *Опухолевый рост:*
 - длительное использование повышает риск развития рака шейки матки в 2 раза у женщин с ВПЧ;
 - в 2 раза увеличивают риск развития рака печени после 4-8 лет использования;
 - на 50% снижают риск развития рака эндометрия
 - снижают заболеваемость раком яичников
- *Метаболические и эндокринные эффекты:*
 - Высокие дозы могут снизить чувствительность тканей к инсулину;
 - Длительное применение повышает риск заболеваний желчного пузыря;
 - Эстрогенный компонент может влиять на биосинтез печеночных белков, в т.ч. связывающих тиреоидные, половые гормоны и ГКС
- *Различные эффекты:* тошнота, отеки, головная боль, мигрень и т.д.

2. Гестагенные оральные контрацептивы (леваноргестрел)

- Эпизоды нерегулярных, непредсказуемых кровяных выделений и кровотечений
- Акне

Спасибо за внимание!