

Кафедра общей и клинической фармакологии

Препараты стероидных гормонов, их
синтетических заменителей и антагонистов

Стероидные гормоны:

- Гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды и минералокортикоиды)

- Женские и мужские половые гормоны

Все стероидные гормоны- производные циклопентанпергидрофенантрена.

Стероидные гормоны взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами в цитоплазме клеток-мишеней.

1. Комплекс Гр+R_p транспортируется в ядро клетки
2. В ядре комплекс взаимодействует с эффекторными элементами (влияют на экспрессию генов)

Гормоны надпочечников

Надпочечники- парный орган, расположенный на верхнем полюсе каждой почки, состоящий из коры и внутреннего мозгового вещества.

- В корковом слое образуются стероидные гормоны: глюкокортикоиды, минералокортикоиды и половые гормоны
- В мозговом слое- норадреналин и адреналин

Острая недостаточность коры надпочечников:

- Снижение АД
- Снижение температуры тела
- Нарушение всех видов обмена веществ.

Острая недостаточность- смерть через несколько часов

Хроническая недостаточность-снижение массы тела, потемнение кожи и слизистых оболочек, боли в животе.

● Уменьшение активности адренокортикотропного гормона Метаболические эффекты глюкокортикоидов

- Снижение захвата глюкозы тканями;
- Повышение глюконеогенеза;
- Повышение уровня глюкозы в крови;
- Повышение катаболизма белков;
- Снижение синтеза антител;
- Повышение катаболизма костной ткани;
- Повышение секреции соляной кислоты и пепсина;
- Перераспределение жировой ткани с верхних и нижних конечностей на туловище и лицо;
- Возбуждение ЦНС

Метаболические эффекты минералокортикоидов

- Повышение экскреции K^+ и H^+ ;
- Повышение реабсорбции Na^+

Глюкокортикоиды

- ГК – высоколипофильные вещества;
- легко проникают через клеточную мембрану и в цитоплазме клеток связываются с ГК-рецепторами
- Комплекс ГК+R_p транспортируется в ядро клетки, где ГК влияют на экспрессию различных генов

Важнейшие внеметаболические эффекты глюкокортикоидов

- Противовоспалительный
- Иммуносупрессивный
- Противоаллергический
- Противошоковый
- Антиэкссудативный
- Противозудный

Противовоспалительное действие ГК

- Индукция синтеза липокортина, угнетающего синтез фосфолипазы A_2 . При этом нарушается образование арахидоновой кислоты и продуктов её превращения, простагландинов E_2 , I_2 , лейкотриенов, ФАТ
- Торможение экспрессии генов ЦОГ-2, что также снижает синтез простагландинов в очаге воспаления

действие ГК

- Торможение экспрессии молекул межклеточной адгезии в эндотелии кровеносных сосудов, нарушение проникновения нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления;
- ингибирование экспрессии генов, ответственных за синтез цитокинов, в частности, интерлейкинов-1, -2, -4 и др., и таким образом снижается клеточный и гуморальный иммунитет;
- подавление активности Т- и В-лимфоцитов, за счет их перемещения из сосудистого русла в лимфоидную ткань.

Противоаллергическое действие

- ГК препятствуют дегрануляции тучных клеток и выделению из тучных клеток медиаторов аллергии

Противошоковое действие

- ГК стимулируют сократимость миокарда и повышают АД за счет снижения экстранейронального захвата катехоламинов
- Уменьшают синтез фактора активации тромбоцитов (медиатор шока)
- Применение: анафилактический, ожоговый, травматический шок

Влияние ГК на кровообразование

- ↑ содержание эритроцитов, ретикулоцитов и нейтрофилов
- ↓ кол-во эозинофилов и лимфоцитов

Классификация ГК

- Для перорального применения – кортизон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон, преднизолон, триамцинолон
- Для инъекций – метилпреднизолона ацетат (депо-форма), мазипредон (преднизолон для инъекций), бетаметазон (депо-форма +быстродействующая форма).
- Для ингаляций – беклометазон, будесонид, флунисолид, флутиказон
- По содержанию фтора
 - 1 атом F: Дексаметазон, триамцинолон
 - 2 атома F: Флуметазон, флуциналон

По продолжительности действий

- Короткого действия - *гидрокортизон**, *метилпреднизолон*, *преднизолон**;
- Средней продолжительности действия – *триамцинолон** и др.;
- Длительного действия - *дексаметазон**, *бетаметазон*.
- Глюкокортикоиды для местного применения – *триамцинолон (назокорт, фторокорт)*, *флюоцинолона ацетонид (синафлан)*, *мометазон*.

Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат)

- Гидрокортизон - гормон, секретлируемый корой надпочечников.
- Гидрокортизона ацетат и гидрокортизона ципионат (получают синтетически) - нерастворимы в воде и слабо растворимы в спирте и хлороформе. В отличие от них гидрокортизон фосфат натрия и гидрокортизон сукцинат натрия (также продукты синтеза) - легко растворимы в воде, гигроскопичны.

- Хорошо всасывается после приема внутрь. C_{max} достигается через 1 ч. После в/м введения абсорбция происходит медленно (24-48 ч).
- Хорошо проникает через слизистые оболочки и гистогематические барьеры. Интенсивно метаболизируется в печени. Метаболиты (неактивные эфиры - глюкурониды, сульфаты, хорошо растворимые в воде) выделяются с мочой. В плаценте метаболизируется около 70% гидрокортизона с образованием неактивной 11-кетоформы. После нанесения на кожу накапливается в эпидермисе. Абсорбированная часть метаболизируется в эпидермисе и затем - в печени. Метаболиты и незначительная часть гидрокортизона выводится с мочой или желчью.

- **Гидрокортизона ацетат** характеризуется медленно развивающимся, но более продолжительным, чем у водорастворимых препаратов, эффектом. Используется для введения в суставы, места повреждения и в мягкие ткани, где оказывает местное противовоспалительное действие, хотя возможно развитие системных гормональных эффектов. Лечебный эффект при внутрисуставном введении наступает в течение 6-24 ч и длится от нескольких дней до нескольких недель.
- Инъекции **гидрокортизона фосфата** сопровождаются быстрым подавлением воспаления, но на короткий срок, поэтому его предпочтительнее использовать в острых состояниях.
- **Гидрокортизон натрия суццинат** обладает как метаболической, так и противовоспалительной активностью. После в/в введения действие проявляется через 1 ч, продолжительность его варьирует. Экскреция введенной дозы осуществляется в течение 12 ч. При необходимости поддержания высоких плазменных концентраций рекомендуется введение каждые 4-6 ч. Эта соль гидрокортизона быстро абсорбируется и при в/м введении экскретируется также, как и при в/в аппликации.

Показания к применению гидрокортизона

- тяжелый приступ бронхиальной астмы,
- сывороточная болезнь,
- реакции гиперчувствительности на введение лекарств;
- неотложные состояния - самопроизвольная и ортостатическая гипотензия, коллапс при болезни Аддисона, инфаркт миокарда, геморрагический инсульт, кома при нарушении мозгового кровообращения и воспалительных заболеваниях мозга, гипотиреоидная и печеночная кома, острая надпочечниковая недостаточность, фосфорорганическими веществами, хинином, хлором, посттрансфузионные осложнения, укусы змей и скорпионов, анафилактический, геморрагический, кардиогенный и травматический шоки;
- эндокринные заболевания - первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников (предпочтительнее природный кортизон и гидрокортизон, синтетические аналоги должны применяться в сочетании с минералокортикоидами),

- ревматические болезни - псориатический, ревматоидный, ювенильный ревматоидный и острый подагрический артрит,
- системная красная волчанка,
- острый ревматический кардит,
- дерматомиозит;
- воспалительные и аллергические заболевания кожи, в т.ч. экзема, дерматиты: аллергический и атопический, себорейный, контактный;
- зудящие дерматозы, тяжелая мультиформная эритема Стивенса - Джонсона,
- псориаз;
- в офтальмологии: аллергический конъюнктивит, блефарит, дерматит век, кератит, язва роговицы, герпес зостер, воспаление переднего сегмента, неврит зрительного нерва, состояние после оперативных вмешательств;
- саркоидоз

Побочные действия:

- Головная боль, головокружение, эйфория, бессонница, депрессия, психоз;
- аллергические реакции (вплоть до анафилаксии);
- при длительном использовании: отечный синдром, кожный зуд, гиперпигментация, судороги, синдром Кушинга, снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия, стероидный диабет, недостаточность функции надпочечников, нарушение менструального цикла, гипокалиемия, гипокалиемический алкалоз, гиперурикемия (особенно при острой лейкемии), ослабление памяти, повышение внутричерепного давления, миопатия, артралгия, артропатия, остеопороз, артериальная гипертензия, васкулит, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, глаукома с возможным повреждением зрительного нерва и повышенным риском вирусных и грибковых поражений глаз, активизация латентных очагов инфекции.
- При длительном местном применении, особенно при непроницаемых повязках или на больших участках кожи: системные побочные эффекты, возможно появление местного раздражения.

Противопоказания к применению препаратов гидрокортизона

- Гиперчувствительность,
- системные грибковые инфекции,
- острые психозы,
- тяжелые формы артериальной гипертонии,
- сахарный диабет,
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения,
- инфекционные (туберкулез, микоз, вирусные заболевания, сифилис и др.) и язвенные поражения кожи, раны, опухолевые заболевания кожи, остеопороз, болезнь Кушинга, герпетическая лихорадка, СПИД, беременность, грудное вскармливание.

Преднизолон

- Синтетическое производное кортизола
- Хорошо проникает через кожу и слизистые оболочки
- Обладает большей, чем гидрокортизон глюкокортикоидной активностью
- Оказывает выраженное системное, дозозависимое влияние на все виды обмена веществ в лимфоидной жировой, соединительной ткани.

Метилпреднизолон

- Обладает большей, по сравнению с преднизолоном способностью накапливаться в воспалительных тканях
- В меньшей степени вызывает атрофию мышц, кожи, остеопороз
- Подходит для длительного применения

Фторированные производные кортизола

Обладают наиболее мощным
противовоспалительным действием

Дексаметазон

- В 10 раз превосходит преднизолон по противовоспалительной активности
- Практически не влияет на углеводный обмен
- В большей степени активизирует катаболические процессы: применяю кратковременно и при непереносимости преднизолона

Бетаметазон

- Применяется местно
- Плохо всасывается через кожу и слизистые оболочки
- Системные побочные эффекты возникают при применении мази или крема более четырех недель и при нанесении мази на поверхность, превышающую 10% поверхности тела.

Беклометазон

- Применяется ингаляционно при тяжелой форме бронхиальной астмы и интраназально –при ринитах.

Противопоказания:

- I триместр беременности
- Туберкулез легких

- В стоматологии используют кортикостероиды и АКТГ
 - при воспалительных и аллергических заболеваниях, локализующихся в ротовой полости (эрозивный хейлит, экссудативная эритема);
 - при артритах и артрозах височно-нижнечелюстного сустава, осложненном кариесе.
 - в составе паст для биологического метода лечения пульпитов (с антибиотиками или в виде монотерапии)
- Глюкокортикоиды могут вызывать тяжелые осложнения:
↑выделение Ca^{2+} из организма => некроз эмали и развитие множественного кариеса. Для уменьшения этого при длительном лечении больным следует назначать препараты Ca^{2+} .

Способ применения и дозы:

В/м.

- **Женщинам для индукции овуляции и при использовании методов искусственного оплодотворения:** по 5000-10000 МЕ через день после последнего введения менотропинов или урофоллитропина либо через 5-9 дней после последнего введения кломифена;
- **при недостаточности желтого тела** - по 1500 МЕ каждые вторые сутки, начиная со дня овуляции до дня ожидаемой менструации или подтверждения наступления беременности (в последнем случае возможно повторное применение до 10 нед беременности).
- **Мужчинам при гипогонадотропном гипогонадизме** по 1000-4000 МЕ 2-3 раза в неделю в течение нескольких недель или месяцев либо до получения терапевтического эффекта;
- **для индукции сперматогенеза при бесплодии** в течение 6 мес и более; если число сперматозоидов в эякуляте остается недостаточным (менее 5 млн/мл) лечение дополняют менотропинами или урофоллитропином и продолжают в течение еще 12 мес.
- **Крипторхизм в препубертатном возрасте** - по 1000-5000 МЕ 2-3 раза в неделю до получения желаемого эффекта, но не более 10 доз; диагностика гипогонадизма у юношей - по 2000 МЕ 1 раз в сутки в течение 3 дней.

Особые указания для глюкокортикоидной терапии

- В период лечения не рекомендуется вакцинация.
- Введение больших доз допустимо в течение не более 48-72 ч.
- В/м введение производится как можно глубже в ягодичную мышцу для предотвращения развития мышечной атрофии.
- Для предупреждения развития вторичного гипокортицизма, вызванного отменой лечения, доза должна снижаться постепенно.

● При лечении кортикостероидами могут проявляться различные вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные инфекции и глистные инвазии, протекавшие ранее латентно. Риск инфекции и более тяжелого ее течения повышается пропорционально повышению дозы препарата.

Минералокортикоиды

- гормоны коры надпочечников, влияющие на минеральный обмен:
- **способствуют реабсорбции ионов Na^+ и секреции ионов K^+ в дистальных отделах почечных канальцев**

Патология продукции минералокортикоидов

При *избыточной продукции МК* возникают:

- отеки
- ↑ АД
- гипокалиемия, которая обычно сопровождается сердечными аритмиями и слабостью

При *недостатке МК* (при болезни Аддисона)

- ↑ выделение Na и воды почками, что приводит к обезвоживанию организма

Лекарственные препараты

- Антагонист альдостерона – **спиронолактон** (верошпирон)

- Блокирует рецепторы альдостерона

- Применение:

- первичный гиперальдостеронизм
- диуретик
- АГ

Дезоксикортон
(дезоксикортикостеро
на ацетат, ДОКСА)
назначают

- при болезни Аддисона (в сочетании с ГКС),
- при миастении

Флудрокортизон
(кортинефф)– препарат
с
минералокортикоидной
активностью

Минералокортикоиды

- применяют при лечении *болезни Аддисона, миастении, общей мышечной слабости, адинамии, гипохлоремии* и других заболеваний, связанных с нарушением минерального обмена.

Ингибиторы синтеза глюкокортикоидов

Аминоглютемид

- Неселективный ингибитор синтеза глюкокортикостероидов
- Блокирует превращение холестерина в прегненолон
- Применяется для лечения опухолей надпочечников, продуцирующих большое количество стероидов и болезни Иценко- Кушинга
- Назначают в комбинации с дексаметазоном для снижения продукции эстрогенов и андрогенов.



Препараты половых гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов



Препараты женских половых гормонов

Основные гормоны

1. Гипоталамус:

Гонадотропин-рилизинг гормон

2. Передняя доля гипофиза:

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и
фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)

3. Яичники:

Эстрогены и прогестрон

- Синтез половых гормонов происходит в яичниках. Их фолликулы вырабатывают эстрогенные гормоны.
- В начале фолликулярной фазы гонадотропин-рилизинг гормон → выделение ФСГ → стимуляция роста и созревания фолликулов яичника и секрецию ими эстрогенов. Они, по принципу отрицательной обратной связи угнетают выработку гонадолиберина и ФСГ.
- В фолликулярную фазу эстрогны подготавливают эндометрий к имплантации, стимулируют рост сосудов эндометрия и синтез прогестроновых рецепторов

В середине цикла повышение уровня эстрогенов по принципу положительной обратной связи стимулирует выработку ЛГ гипофиза, который стимулирует овуляцию- фолликул лопается, из него выходит яйцеклетка.

На месте разрушенного фолликула образуется желтое тело, вырабатывающее прогестерон.

Функции эстрогенов в организме

- Обеспечивают половое созревание и развитие женских вторичных половых признаков.
- Увеличивают массу костной ткани, активируют остеобластов и подавляют активность остеокластов, ингибируют действие паратгормона.
- Повышают содержание ЛПВП и снижение ЛПНП (действие на эстрогеновые рецепторы гепатоцитов)
- Активируют синтез фибриногена в печени и повышают синтез факторов свертывания крови, зависящих от витамина К.

- Стимулируют переход внутрисосудистой жидкости в ткани, что способствует компенсаторной секреции альдостерона и АДГ, и задержке ионов натрия и воды.
- Обладают кратковременным сосудорасширяющим действием.

Классификация препаратов женских половых гормонов

- Эстрогенные препараты
 - а) стероидного строения – *этинилэстрадиол**, *эстрон*, *эстрадиол*;
 - б) нестероидного строения – *гексэстрол** (*синэстрол*), *диэтилстильбэстрол*.
 - в) селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов – *ралоксифен*.
- Гестагенные препараты – *прогестерон**, *норэтистерон*, *дидрогестерон*.

препараты

Применение:

- заместительная терапия при первичной недостаточности эстрогенных гормонов и связанных с ним нарушениях (недоразвитие половых органов, задержка менструация и т.д.)
- Бесплодие
- Нарушения менструального цикла (в сочетании с гестагенами)

Фармакодинамика:

- Препятствуют развитию остеопороза (препятствуют резорбции костной ткани)
- Оказывают благоприятное влияние на липидный состав крови: ↑ уровень ЛПВП и ↓ ЛПНП

Побочные эффекты эстрогенных препаратов

- тошнота
- рвота
- анорексия
- нагрубание молочных желез
- отеки (задержка Na и воды)
- нарушения функции печени
- ↑ свертываемости крови (↑ уровней факторов свертывания крови II, IX, X и фибриногена, ↓ уровня антитромбина III); возможны тромбозы

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Антиэстрогенные препараты

- блокируют рецепторы эстрогенных гормонов в гипоталамусе и гипофизе. При этом ослабляют тормозное влияние эстрогенов на продукцию ФСГ и ЛГ и секреция этих гормонов увеличивается
- Кломифен, Тамоксифен – индукторы овуляции для лечения бесплодия, связанного с нарушением овуляции (ановуляторный цикл)

Тамоксифен, торемифен (фарестон)

- назначают при раке молочной железы в постменопаузе, когда у женщин из тестостерона образуется эстрадиол, которой может быть причиной развития эстроген-зависимой опухоли молочной железы

Ингибиторы ароматазы

- Препятствуют образованию эстрогенов:
 - способствуют образованию эстрогена из андростендиола и эстрадиола из тестостерона
- назначают при раке молочной железы в постменопаузе
- Анастрозол, летрозол (Фемара)

Гестагенные препараты

Истинный гестагенный гормон - прогестерон

- Прогестерон - в/м 1 р. в день
- Оксипрогестерона капронат - в/м 1 р. в неделю

- ↓ возбудимость миометрия во время беременности
- Применение: угрожающие и начинающиеся выкидыши