

**ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ, МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ. АНДРОГЕНЫ,
АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ. ЭСТРОГЕНЫ, ГЕСТАГЕНЫ,
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ.
АНТАГОНИСТЫ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ**

**ГОРМОНАЛЬНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ СТЕРОИДНОГО
СТРОЕНИЯ**



МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ С РЕЦЕПТОРАМИ

геномные эффекты

внегеномные

После проникновения внутрь клетки СГ+ Р:
Р-й белок диссоциирует (отсоединяются белки теплового шока (Hsp90 и Hsp70) и иммунофилин)
→ ВОЗНИКНОВЕНИЕ «АКТИВНЫХ ЦЕНТРОВ»

↓
Р приобретает способность димеризоваться

↓
комплексы «СГ+Р» транспортируются в ядро

↓
взаимодействуют с участками ДНК, промоторного фрагмента стероид-отвечающего гена

↓
регулируют (активируют или подавляют) процесс транскрипции определенных генов (стимуляция или супрессия образования м-РНК)

↓
изменение синтеза различных регуляторных белков и ферментов, опосредующих клеточные эффекты.

опосредованы взаимодействием с рецепторами ГКС на плазматической мембране

КОРТИКОСТЕРОИДЫ

- В 1948 г. кортикостероиды впервые были выделены из коркового вещества надпочечников швейцарским химиком Тадеушем Рейхштейном и американским биохимиком Эдвардом Кендэллом.
- В сентябре 1948 г. американский врач Филип Хенч (из за сильных болей в суставах) применил КС → начал самостоятельно вставать и ходить.

Кора надпочечников состоит из трех зон — внешней клубочковой, пучковой и сетчатой, которые выделяют в кровеносное русло большое число (более 50) стероидов, называемых кортикостероидами (КС).

Некоторые КС имеют малую биологическую активность.

Другие, являющиеся истинными гормонами (80%) жизненно необходимы для человека, обеспечивая гуморальную регуляцию адаптации к изменяющимся условиям внешней среды и являются важными неспецифическими факторами защиты организма от стресса.

По преимущественному влиянию на обмен веществ основные КС делятся на 2 группы: **глюкокортикостероиды (глюкокортикоиды, ГКС)**, синтезируемые в сетчатой и пучковой зонах, и **минералокортикостероиды (минералокортикоиды, МКС)**, синтезируемые в клубочковой зоне и в большей степени влияющие на минеральный обмен.

Острая недостаточность коры надпочечников сопровождается ↓ АД и температуры тела, нарушением всех видов обмена веществ и может привести к смерти через несколько часов.

Хроническая недостаточность коры надпочечников (аддисонова болезнь) проявляется ↓ массы тела, потемнением кожи и слизистых оболочек, болями в животе.

ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Аналоги естественных гормонов: ГИДРОКОРТИЗОН (гидрокортизона ацетат, кортеф)

Синтетические производные гидрокортизона: ПРЕДНИЗОЛОН (преднизолон ацетат, преднизолон гемисукцинат), ПРЕДНИЗОН (апопреднизон), МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН (депомедрол, медрол, метипред, солумедрол, урбазон)

Фторированные синтетические производные глюкокортикоидов: ДЕКСАМЕТАЗОН (дексазон), ТРИАМЦИНОЛОН (полкортолон, кенакорт)

Глюкокортикоиды для ингаляционного применения

1-го поколения: БЕКЛАМЕТАЗОНа дипропионат (бекломет, бекотид)

2-го поколения (более значительным сродством к ГКС рецепторам в бронхопульмональной системе): БУДЕСОНИД (горакорт, Апулеин, Пульмикорт) ФЛУНИСОЛИД (ингакорт), ФЛЮТИКАЗОНа дипропионат (Фликсоназе, Фликсотид)

Беклометазон — глюкокортикоид, практически не оказывающий системного действия, применяющийся в виде аэрозольных ингаляций при стероид зависимой (наиболее тяжелой) форме бронхиальной астмы и вазомоторных ринитах (интраназально).

Противопоказан в I триместре беременности, при наличии активного туберкулеза легких.

Побочные эффекты — охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, кашель, чихание, парадоксальный бронхоспазм (купируется внутривенным введением теофиллина), кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

СОГЛАСНО ЕВРОПЕЙСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ (NIEDNER, SCHOPF, 1993) ПО ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МЕСТНЫХ СТЕРОИДОВ ВЫДЕЛЯЮТ 4 КЛАССА:

слабые (класс I) — гидрокортизон 0,1–1%, преднизолон 0,5%, флуоцинолона ацетонид 0,0025%;

средней силы (класс II) — алклометазон 0,05%, бетаметазона валерат 0,025%, триамцинолона ацетонид 0,02%, 0,05%, флуоцинолона ацетонид 0,00625% и др.;

сильные (класс III) — бетаметазона валерат 0,1%, бетаметазона дипропионат 0,025%, 0,05%, гидрокортизона бутират 0,1%, метилпреднизолона ацепонат 0,1% (Адвантан), мометазона фуруат (Элоком) 0,1%, триамцинолона ацетонид 0,025%, 0,1%, флутиказон 0,05%, флуоцинолона ацетонид 0,025% (Синафлан, Флуцинар), и др.

очень сильные (класс III) — клобетазола пропионат 0,05% и др. клобетазон (**Дермовейт**),

Локальные осложнения длительного применения (при использовании фторированных ГКС): местная атрофия, телеангиэктазии (*стойкое расширение мелких сосудов кожи*), стероидные акне, стрии, и снижение защитных свойств кожи и слизистых оболочек → инфекции кожи (*комбинируют с антимикробными средствами*), нарушения пигментации и роста волос.

хорошим профилем безопасности (например мометазон в виде фуруата — синтетический стероид, который начал выпускаться с 1987 г. в США, метилпреднизолона ацепонат, который применяется в практике с 1994 г.).

дифлукортолона валерат,
флуокортолон (Ультралан), флуметазона пивалат (Локакортен, Лоринден

3 ВИДА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ

заместительная (восполнение недостатка глюкокортикостероидов в организме),

супрессивная (подавление стероидогенеза в коре надпочечников путем торможения выработки кортиколиберина и АКТГ)

патогенетическая (использование **внеметаболических** фармакотерапевтических эффектов ГКС, являющихся основой их медицинского применения):

- противовоспалительный,
- иммуносупрессивный, противоаллергический
- противошоковый связан с ↓ синтеза фактора активации тромбоцитов (медиатора шока), ↓ экстранейронального захвата и ↑ прессорного действия катехоламинов.,
- комплексная терапия лейкозов.

Полагают также, что эффекты ГКС могут реализовываться на разных уровнях в зависимости от дозы. Например, при низких концентрациях ГКС ($>10^{-12}$ моль/л) проявляются геномные эффекты (для их развития требуется более 30 мин), при высоких — внегеномные.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

при различных путях введения определяется особенностями их химического строения.

Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы и при парентеральном введении оказывают быстрый и кратковременный эффект.

Ацетаты и ацетониды не растворимы в воде, они вводятся в форме суспензии и оказывают пролонгированный эффект.

Для галогенизированных (фторированных) ГКС характерна высокая противовоспалительная и низкая минералокортикоидная активность.

Увеличение числа атомов фтора в молекуле ГКС приводит к снижению всасывания препарата через неповрежденную кожу.

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ РЕЗОРБТИВНЫХ ГКС

ГКС по принципу обратной связи **угнетают ГпГфН/ПС** →↓ **выработку АКТГ**.

При резкой отмене ГКС → острая недостаточность коры надпочечников.

Длительный прием ГКС → развитием синдрома Иценко-Кушинга: изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, тромбозы, остеопороз, обменные нарушения — стероидный диабет, угнетение синтеза и повышение распада белков, гипокалиемия, задержка натрия с отеками и гипертензией. Внешние проявления осложнений — багрово-красное лунообразное лицо, перераспределение жира (*избыточное накопление жира на груди, животе, спине и уменьшение отложения жира в конечностях*).

Целесообразно введение всей СД ГКС в 8 ч утра - это время наибольшая активность пучковой зоны коры надпочечников → угнетения коры надпочечников наименьшая.

Если такой метод не обеспечивает противовоспалительного эффекта, то 2/3 дозы назначают в 8 ч утра, а 1/3 дозы в 10-12 ч, → вся СД принимается в первой половине дня.

При тяжелых состояниях возникает необходимость 3-4-х приема препарата в течение суток (утром, 2 раза днем и на ночь, при этом большая часть дозы принимается утром).

При необходимости длительного введения больших доз ГКС → назначают через день удвоенную ПД препарата →↓ вероятность подавления функции и атрофии коры надпочечников (*свободный от приема препарата день происходит повышенный выброс АКТГ гипофизом → стимулирует пучковую зону коры надпочечников*).

ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Гидрокортизон (крем, мазь, р-р или суспензия д/инк: 25 или 100 мг в амп).

Применяется при острой надпочечниковой недостаточности (в/в по 100 мг каждые 68 ч), анафилактическом шоке, воспалительных заболеваниях суставов.

Противопоказан при системных инфекциях, при склонности к тромбозам и при острой почечной недостаточности. Синтетические производные кортизола (преднизолон, преднизон, метилпреднизолон) - для оказания системного противовоспалительного, иммуносупрессивного и противошокового действия.

Преднизолон превосходит гидрокортизон по глюкокортикоидной активности, оказывает менее выраженное минералокортикоидное действие.

Метилпреднизолон обладает большей, по сравнению с преднизолоном, способностью накапливаться в воспаленных тканях, чем в нормальных, в меньшей степени вызывает атрофию кожи, мышц, остеопороз костей → подходит для длительного приема.

Может применяться для «пульс-терапии» ГКС при тяжелых, быстро прогрессирующих заболеваниях: в/в введении очень больших доз (не менее 1 г) в течение короткого времени (30— 60 мин) 1 раз в день не более 3 сут.

Побочные эффекты пульс-терапии : гиперемия лица, изменение вкусовых ощущений, боли в мышцах и суставах, артериальная гипертензия, гипергликемия.

ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Наиболее мощным (за счет большего сродства к глюкокортикоидным рецепторам) противовоспалительным действием, с наименьшим влиянием на минеральный обмен обладают фторированные производные кортизола (дексаметазон, триамцинолон).

- в 10 раз превосходят преднизолон по противовоспалительной активности, мало влияют на минеральный обмен.
- большей степени активируют катаболические процессы → применять кратковременно (только при обострении заболевания и непереносимости преднизолона).

Противопоказания к назначению (после врачебной оценки соотношения пользы и риска) — туберкулез, вирусные инфекции кожи и глаз, системные грибковые инфекции, сахарный диабет, гипертония, остеопороз, психозы, глаукома в анамнезе, вакцинация животными вакцинами.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Глюкокортикоидные эффекты

Снижение уровня кортикотропина (АКТГ)	Угнетение функции и атрофия коры надпочечников, синдром Кушинга
Снижение захвата глюкозы тканями	Развитие стероидного сахарного диабета
Повышение глюконеогенеза	
Повышение уровня глюкозы в крови	
Повышение катаболизма белка	Мышечное истощение, истончение кожи, ↓ способности к ранозаживлению
Снижение синтеза белков (антител)	Повышение восприимчивости к инфекциям
Повышение катаболизма костной ткани	Задержка роста костей (у детей) и остеопороз, ↑ хрупкости костей
Повышение секреции HCl и пепсина	Изъязвление слизистой оболочки желудка и пищевода, ↑ аппетита и массы тела
Перераспределение жира с верхних и нижних конечностей на туловище и лицо	Округление и покраснение лица (лунообразное лицо). Появление багровых полос растяжения кожи (стрии)
Возбуждение ЦНС	Стероидные психозы (от эйфории до депрессии)

Минералокортикоидные эффекты

Повышение реабсорбции Na ⁺	Задержка в организме натрия и воды. Гипокалиемия. ↑ АД
Повышение экскреции K ⁺ и H ⁺	Артериальная гипертензия. Мышечная слабость

ПРЕПАРАТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ

В качестве натрийзадерживающих средств используются синтетические ЛС:
Дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА)
Флудрокортизон (Кортинефф)

Основными минералокортикоидами (МКС) являются альдостерон и его предшественник дезоксикортикостерон. Секреция этих гормонов регулируется АКТГ. В норме у людей, потребляющих среднее количество соли, секретруется 100—200 мкг альдостерона и 200 мкг дезоксикортикостерона в сутки.

Механизм действия МКС обусловлен связыванием со специфическими минералокортикоидными рецепторами в цитоплазме клеток-мишеней в клетках конечной части дистальных почечных канальцев и собирательных трубок.

Заместительная терапия МКС показана при острой и хронической недостаточности коры надпочечников.

Дезоксикортикостерона ацетат ↑ синтез белка-переносчика натрия → ↑ реабсорбцию натрия в дистальных отделах нефрона (дистальной части дистальных почечных канальцев, в собирательных трубках), в потовых и слюнных железах и слизистой оболочке кишечника, ↑ секрецию и выделение ионов калия.

ПРЕПАРАТЫ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

По биологическому действию женские половые гормоны делятся на две основные группы: эстрогены (C18) и гестагены (C21).

Эстрогены

- ↑ свертываемость крови, ↑ содержание в плазме факторов II, VII, IX, X, плазминогена и
- ↓ адгезию тромбоцитов и содержание антитромбина III.
- ↑ содержания ЛПВП и ↓ ЛПНП → Антиатерогенное действие .

Побочные эффекты эстрогенов:

- тошнота, рвота, огрубление молочных желез, гиперпигментация.
- нарушения функции печени, гиперпролиферация эндометрия и кровотечения, боли и др.; у мужчин феминизация.
- увеличивает риск бесплодия, внематочной беременности и преждевременных родов.
- Длительная терапия эстрадиолом повышает риск развития рака эндометрия при сохраненной матке (риск зависит как от продолжительности, так и от дозы препарата). Для защитного действия используют дополнительный 10дневный прием гестагенов в течение каждого цикла.
Побочные эффекты: у женщин — повышение свертывания крови, тошнота, рвота, отеки, головокружение

Абсолютные противопоказания к приему эстрогенов:

- тромбозы и эмболии, церебральная ишемия, печеночная недостаточность, кровотечения из половых путей невыясненного генеза, сахарный диабет, гормонзависимые опухоли и др.

Относительные противопоказания (факторы риска) к приему эстрогенов:

- курение, артериальная гипертензия, возраст более 35 лет, ожирение выше II степени, лактация.

- Эстрогены в основном экскретируются с желчью и реабсорбируются из кишечника, поэтому при приеме эстрогенов внутрь в результате кишечнопеченочной циркуляции печеночные эффекты преобладают над периферическими. В этой связи предпочтительнее парентеральные пути введения: вагинальный, трансдермальный или инъекционный.

) ЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ:

Эстрогенные препараты стероидной структуры:

эстрадиол (эстрадиола дипропионат, дерместрил),
эстрадиола валериат (прогинова), эстриол (овестин),
эстрон (цикловен форте, эсцин), этинилэстрадиол
(микрофоллин форте),

Конъюгированные эстрогены (гормоплекс, премарин).

Эстрогенные препараты нестероидной структуры:

гексэстрол (синэстрол, масляного раствора для
ежедневных внутримышечных инъекций, содержащего
в 1 мл персикового или оливкового масла 20 мг
гексэстрола), диэтилстильбэстрол (димэстрол).

Эстрадиол 17бета идентичен эндогенному
эстрадиолу, вырабатываемому яичниками.

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ:

заместительная терапия у больных с дефицитом этих гормонов

- в результате первичной недостаточности яичников (*аменорея, олигоменорея, дисменорея*), кастрации
- климактерический синдром (постепенное устранение гормональной эстрогенной недостаточности),
- постменопаузний остеопороз,
- угри.

в качестве средства подавляющей терапии

- нежелательная лактация,
- В больших дозах - гормонзависимые опухоли у мужчин (рак предстательной железы).
- Лечение первичного гипогонадизма начинается с 11-13 лет с низких доз эстрогенов (0,3 мг конъюгированных эстрогенов или 5—10 мкг этинилэстрадиола), с 1го по 21й день каждого календарного месяца. После завершения роста организма постоянная терапия состоит из назначения эстрогенов и гестагенов.
- Лечение эстрадиолом женщин с удаленной маткой или женщин в постменопаузном периоде можно начинать в любой день.
- При сохраненном менструальном цикле прием первой таблетки начинают с 5го дня менструального цикла.

АНТИЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антиэстрогенные средства в малых дозах усиливают секрецию гонадотропных гормонов (пролактина, ФСГ и ЛГ), стимулируют овуляцию.

При низком содержании в организме эндогенных эстрогенов оказывают умеренный эстрогенный эффект, при высоком уровне — антиэстрогенный.

Кломифен (кломифена цитрат, клостилбегит) — частичный агонист ЭР со слабой гормональной активностью, конкурентно вытесняет эстрогены из связи с ЭР в гипофизе, гипоталамусе и яичниках. Может использоваться в качестве средства, вызывающего овуляцию

тамоксифен (тамифен, тамоксен — нестероидный антиэстроген, конкурентно блокирующий ЭР в периферических тканях. Широко применяется для паллиативного лечения поздних стадий рака молочных желез у женщин в постменопаузном периоде.

Применяются при бесплодии (мужском и женском), раке молочной железы, запущенных формах рака матки, для диагностики нарушений гонадотропной функции гипофиза.

Противопоказаны при беременности, лактации.

·
·

ГЕСТАГЕННЫЕ И
АНТИГЕСТЛГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ГЕСТАГЕНЫ (ПРОГЕСТИНЫ) И ИХ АНАЛОГИ

Гестагены первого поколения Прогестерон (Утрожестан, крайнон)

Гестагены второго поколения

— синтетические производные прогестерона, обладающие андрогенной активностью, не разрушающиеся при первом прохождении через печень и поэтому активные при приеме внутрь.

производные прогестерона (С-21 стероиды) медроксипрогестерона ацетат, Ципротерон Дигидрогестерон

производные нортестостерона (С-19 стероиды, 19-норстероиды)

I поколения норэтинодрел, этинодиола диацетат, линестренол

II поколений норгестрел, левоноргестрел/Аллилэстренол (Туринал), гидроксипрогестерон (Оксипрогестерона капронат), норэтистерон (Норколут, Примолютнор), этистерон (Прегнин) аллилэстренол

III поколений норгестимат, дезогестрел, гестоден, Диеногест, норэлгестромин (евра)

эффективны при приеме внутрь, обладают минимальной андрогенной активностью (гестагены третьего поколения),

Производные спиролактона (С-21 стероиды): Дроспиренон (джес, ярина)

ЭФФЕКТЫ ПРОГЕСТЕРОНА

Органы-мишени прогестерона — матка, плацента и молочные железы.

- Прогестерон ↓ гонадотропную функцию аденогипофиза,
- ↓ рост фолликулов в яичнике.
- Матка при воздействии прогестерона расслабляется. (↓ внутриклеточная концентрация Ca^{2+}).
- секреторной трансформации слизистой оболочки матки (Количество ороговевших клеток в слизистой оболочке влагалища ↓).
- развитие альвеол и долек секреторного аппарата молочных желез.
- не влияет на метаболизм белков.
- стимулирует активность липопротеинлипазы → депонированию жиров.
- ↑ базальный уровень инсулина и инсулиновый ответ на колебания содержания глюкозы в крови, способствует депонированию глюкозы в печени.

Прогестерон применяется

- для сохранения беременности при угрозе преждевременных родов, недоношенной беременности,
- нарушениях менструального цикла,
- гормонзависимых опухолях.
- (гестагены второго поколения) и (гестагены третьего поколения), используются в качестве компонентов пероральных контрацептивов.

Обязательным условием специфического действия прогестерона является предварительное воздействие эстрогенов на ткани-мишени в I фазу менструального цикла

Побочные эффекты гестагенов

- ↑ АД, отеки,
- бессонница, сонливость, раздражительность, депрессия, тошнота, головные боли,
- нагрубание молочных желез,
- оволосение или облысение,
- аллергические реакции,
- болезненность в месте введения препарата.

Абсолютные противопоказания к приему гестагенов: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, гормонзависимые опухоли.
Относительные противопоказания к приему гестагенов: курение, ожирение, возраст более 35 лет, церебральная ишемия и депрессивный синдром. Наличие двух и более относительных противопоказаний является абсолютным противопоказанием

АНТИГЕСТАГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Мифепристон (RU 486) является 19-норстероидом, который блокирует прогестероновые рецепторы и устраняет действие прогестерона.

вызывает прерывание беременности на ранних сроках, т.к. (в фазе развития желтого тела) проявляет лютеолитические свойства → к ↓ развития и имплантации к маточной стенке оплодотворенной яйцеклетки.

имеет большой период полуэлиминации и ↑ фолликулярную фазу последующего цикла → затрудняет его длительное использование в качестве антагониста прогестерона.

Основным осложнением применения мифепристона - сильное кровотечение, требующее врачебной помощи (в 5% случаев).

ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Пероральные гормональные контрацептивы могут содержать только гестагены (гестагенные контрацептивы) или комбинацию гестагенов с эстрогенами (комбинированные контрацептивы).

Основной механизм действия гормонального контрацептива

- ↓ овуляции за счет ↓ выработки ЛГ передней доли гипофиза (по механизму «короткой отрицательной обратной связи») в лютеиновую фазу (с 14го по 28й день) менструального цикла.
- гестагены ↑ вязкость цервикальной слизи, → ↓ продвижение сперматозоидов по цервикальному каналу, а в случае состоявшегося оплодотворения препятствуют процессу имплантации.

Показания к контрацепции комбинированными пероральными контрацептивами

- регулярная половая жизнь у женщин с регулярным менструальным циклом до беременности или рожавшим женщинам в репродуктивном возрасте.
- дисменорее,
- функциональных нарушениях менструального цикла,
- функциональном бесплодии,
- гипоплазии матки,
- при климактерических расстройствах у женщин, выраженном предменструальном синдроме.
- лечения акне (угрей) и себореи (перхоти). Антиандрогенный эффект

гестагены III поколения) обладают антиандрогенным действием

- определяющимся дозой эстрогенов (чем больше доза, тем выше эффект),
- дозой гестагена (чем меньше доза, тем выше эффект)
- степенью сродства гестагена к рецепторам андрогенов (чем меньше сродство, тем выше эффект).

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

В зависимости от дозы эстрогена контрацептивы классифицируют на:

1. Высокодозированные (0,035 мг и более эстрогена в 1 таблетке).
2. Низкодозированные (более 0,02 мг до 0,035 мг).
3. Микродозированные (0,02 мг и менее).

делятся на:

- монофазные (одни и те же дозы эстрогенов и гестагенов весь цикл, наиболее высокая контрацептивная активность, но наименьшая «физиологичность»):
 - Содержащие высокие дозы эстрогенов: Ноновлон (норэтистерона ацетат 1 мг + этинилэстрадиол 0,05 мг), Овидон (левоноргестрел 0,25 мг + этинилэстрадиол 0,05 мг), Силест (норгестимат 0,25 мг + этинилэстрадиол 0,035 мг);
 - Содержащие низкие дозы эстрогенов: Марвелон (дезогестрел 0,15 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг), Минизистон (левоноргестрел 0,125 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг), Ригевидон (левоноргестрел 0,15 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг);
 - Микродозированные:
 - Логест (гестоден 0,075 мг + этинилэстрадиол 0,02 мг), Мерсилон (дезогестрел 0,15 мг + этинилэстрадиол 0,02 мг);
- двухфазные (два варианта соотношений доз, требуется соблюдение очередности приема по дням цикла) Двухфазные (увеличение дозы гестагенов в последние 10—12 дней цикла): Антеовин (левоноргестрел 0,05 и 0,125 мг + этинилэстрадиол 0,05 мг)
- трехфазные (самые «физиологичные», поскольку наиболее точно имитируют изменение гормонального фона во время менструального цикла, но менее эффективные по сравнению с монофазными). двухступенчатое увеличение дозы гестагенов): Трирегол (левоноргестрел 0,05, 0,075 и 0,125 мг + этинилэстрадиол 0,03 и 0,04 мг), Тризистон (левоноргестрел 0,075 и 0,125 мг + этинилэстрадиол 0,03 и 0,04 мг)
- Комбинированные препараты могут содержать 21 или 28 таблеток в упаковке. Препараты, содержащие 21 таблетку в упаковке, принимаются, начиная с 5го дня после начала менструации, или в любое время при аменорее по 1 таблетке ежедневно в течение 21 дня, далее — 7дневный перерыв.

- Препараты, содержащие 28 таблеток в упаковке, принимаются с 5го дня после начала менструации, или в любое время при аменорее по 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней. Если женщина пропустила очередной прием таблетки не более, чем на 12 ч, то надо принять эту таблетку сразу же, а последующие таблетки принимать как обычно. Дополнительных мер контрацепции при этом не требуется. Если женщина пропустила прием таблетки более, чем на 12 ч, необходимы дополнительные меры контрацепции. «Опасны» для пропуска самые первые и еще более последние таблетки в упаковке (с 14й по 21й). Если в упаковке осталось менее 7 таблеток для 21 дневной схемы или менее 14 таблеток для 28 дневной и женщина забыла принять одну из них, надо начать следующую упаковку без 7дневного перерыва или после 21-й таблетки при 28дневной схеме. В этом случае менструальноподобная реакция может не начаться, или она будет слабо выражена. Побочные эффекты гормональной контрацепции определяются побочными эффектами входящих в их состав эстрогенов и гестагенов и проявляются примерно у 30% женщин. Возможно повышение свертываемости крови, которое может привести к образованию тромбов. Опасность тромбоэмболии выше у женщин старше 40 лет, дополнительным фактором риска является курение. 10—15% женщин бывают вынуждены прекратить дальнейший прием препаратов. Абсолютные противопоказания к приему любых пероральных контрацептивов (помимо противопоказаний для эстрогенов и гестагенов, входящих в их состав): беременность, пузырный занос, хорионкарцинома, гиперпролактинемия или опухоли гипофиза, олигоменорея, длительная иммобилизация (например, перелом бедра), предполагаемые оперативные вмешательства (отменить прием за 1 мес), серповидноклеточная анемия. Способность к нормальному зачатию восстанавливается не ранее, чем через 6 мес после прекращения приема пероральных контрацептивов.
б) Гестагенные пероральные контрацептивы
Ацетомепрегенол, континуин, линестренол, микронор, норэтистерон, фемулен Гестагенные (прогестиновые, «минипили») пероральные контрацептивы содержат «чистые» гестагены. Они применяются для контрацепции при регулярной половой жизни и невозможности по какимлибо причинам принимать комбинированные препараты, для контрацепции у женщин в позднем репродуктивном возрасте. Поскольку эти препараты не содержат эстрогенов, у них меньше побочных эффектов, однако и эффективность ниже, чем у комбинированных пероральных контрацептивов.

- Особенности приема прогестинов: не рекомендуется их применение женщинами с неустановившейся продолжительностью менструального цикла, при непрерывном приеме прогестинов менструальноподобные реакции могут носить нерегулярный характер. При пропуске приема очередной таблетки временные рамки, обеспечивающие безопасность такого пропуска, более строгие, чем для эстрогенгестагенных средств: не 12, а 3 ч.

в) Средства посткоитальной гормональной контрацепции
Левоноргестрел, даназол, мифепристон

При посткоитальной гормональной контрацепции применяют гестагенные препараты по 1 таблетке в течение 48 ч после полового акта, спустя 12 ч еще 1 таблетку.

г) Пролонгированные формы гестагенных контрацептивов

Дегидроксипрогестерон ацетофенид, депопровера, норплант

Пролонгированные формы гестагенов применяются для «стерилизации» женщин на длительные сроки от 1 мес до 5 лет. Этот метод удобен тем, что он исключает необходимость контроля за регулярным ежедневным приемом контрацептивов. Метод используется либо как добровольный (в многодетных семьях), либо выполняется по условиям контракта женщинами военнослужашими (во многих армиях мира). Первое введение можно осуществлять через 2 мес после родов, через 1 мес после аборта (самопроизвольного или искусственного) или в первые 7 дней любого менструального цикла.

СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПОСТМЕНОПАУЗНОМ ПЕРИОДЕ

(средства для устранения и предупреждения климактерических нарушений у женщин)

Менопауза обычно наступает в 49-50 лет и характеризуется постепенным угасанием детородной функции. Женщины, у которых менструальная функция не прекратилась в 52—53 года, составляют группу повышенного риска возникновения опухолевых заболеваний половых органов.

Выделяют два варианта течения постменопаузного периода: физиологический и патологический.

Физиологический вариант наблюдается у 65% женщин, 40—50% из которых полностью адаптируются к возрастным изменениям и чувствуют себя практически здоровыми.

В других случаях необходима специфическая заместительная гормональная терапия, ослабляющая проявления патологического течения постменопаузного периода (климактерических нарушений) вазомоторные («приливы» и ночная потливость), психические (депрессия, неврозы, бессонница), ожирение, атеросклероз, артрозы и остеопороз.

- В предменопаузном периоде возможно проведение терапии гестагенами (от 6 до 18 мес) до постепенного прекращения менструалоподобных кровотечений. После наступления менопаузы применяются эстрогены (в дозах, в десятки раз выше, чем дозы эстрогенов в пероральных контрацептивах) или их комбинации с гестагенами, андрогенами, антиандрогенами, а также гонадомиметики с эстрогенной, гестагенной и слабой андрогенной активностью.

а) Эстрогенгестагенные препараты:

Климонорм, клиогест, дивина;

б) Эстрогенандрогенные препараты:

Гинодиандепо;

в) Эстрогенантиандрогенные препараты:

Климен;

г) Гонадомиметики с эстрогенной, гестагенной и слабой андрогенной активностью:

Тиболон (Ливиал).

Однако, если эстрогенотерапия продолжается более 23 лет (например, для профилактики остеопороза), она является фактором риска развития рака эндометрия и молочных желез.

Климонорм драже желтого цвета, содержат эстрадиола валериата 2 мг; драже коричневого цвета — эстрадиола валериата 2 мг и левоноргестрела 0,15 мг; в упаковке с календарной шкалой по 21 шт. (9 желтых и 12 коричневых драже).

Применяется при менопаузе (нормальной, преждевременной, хирургически обусловленной), при климактерическом синдроме (психических и вегетативных симптомах), для профилактики постменопаузного остеопороза. Противопоказания: тяжелые нарушения функции и опухоли печени, тромбоемболические процессы, гормонозависимые опухоли матки и молочных желез, сахарный диабет (тяжелая форма).

Побочные действия: головная боль, тошнота, отеки, болезненность молочных желез, изменение либидо, зуд, маточные кровотечения (через 3—6 циклов приема). Требуется отмена препарата при сильных болях в ногах (возможный тромбоз глубоких вен), колющих болях при дыхании или кашле, внезапных нарушениях чувствительности, зрения и слуха, повышенном артериальном давлении, желтухе, кожном зуде.

Гинодиандепо — масляный раствор в шприцампулах по 1 мл для внутримышечного введения, содержит эстрадиола валерат (4 мг) и прастерона энантат (200 мг).

Применяется 1 раз в 4 нед при климактерических расстройствах, симптомах эстрогенной недостаточности, для профилактики остеопороза и инволюции кожи в постменопаузе.

- Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени и склонности к тромбоемболии. Побочные действия: чувство напряжения в молочных железах, изменение массы тела, депрессивные состояния, появление пятен коричневого цвета на лице.

- Мужские половые гормоны (андрогены) являются стероидами, содержащими атом углерода в положении С19. В качестве лекарственных препаратов применяются синтетические аналоги мужского полового гормона тестостерона.
Тестостерон в основном (примерно 95%) вырабатывается клетками Лейдига в семенниках и в небольшом количестве (примерно 5%) в надпочечниках. В тканях мишенях (мышцы, половые органы, предстательная железа) тестостерон превращается (восстанавливается) в активную форму дигидротестостерон.
Другие естественные андрогены андростендион и дигидроэпиандростерон не стимулируют и не поддерживают процесс нормального полового созревания.
При метаболизме все андрогены гидроксилируются в печени и выводятся с мочой и желчью в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов.
Ускоряя биосинтез белка и связанные с этим процессы, андрогены стимулируют развитие скелетных мышц, рост и минерализацию костной ткани, в период полового созревания развитие половых органов, вторичных половых признаков, формирование характерного тембра голоса, а совместно с ФСГ — созревание сперматозоидов. Поведенческие реакции и развитие полового влечения, психофизиологические особенности мужчин также определяются андрогенами.
Андрогены оказывают влияние на энергетический обмен в мышечной ткани: повышение теплопродукции, изменение активности ферментов гликолиза.
Тестостерон оказывает атерогенное влияние на липидный обмен, снижая содержание в крови липопротеинов высокой плотности и увеличивая концентрацию липопротеинов низкой плотности.
Андрогены стимулируют эритропоэз у здоровых мужчин и женщин, увеличивают содержание эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, эритропоэтинов.
Введение экзогенного тестостерона вызывает уменьшение содержания в крови эндогенных ЛГ, ФСГ и тестостерона, оказывает антидепрессивное действие, поддерживает медленное угасание условных рефлексов (отвращение к пище), что приводит к повышению потребления пищи и массы тела.

- Экзогенный тестостерон обладает иммунодепрессивным действием, при его введении снижается пролиферативная активность лимфоидных клеток и количество лимфоцитов в костном мозге и периферических лимфоидных органах, что ведет к торможению синтеза антител. Снижение уровня половых гормонов под влиянием введения экзогенного тестостерона угнетает сперматогенез, оказывает отрицательное действие на подвижность сперматозоидов. В настоящее время при лечении мужского бесплодия используется «феномен отдачи». После отмены стандартной заместительной терапии тестостероном количество сперматозоидов обычно возрастает, превышая его уровень до начала лечения. В качестве лекарственных средств используются соли тестостерона пропионат, фенилпропионат, капронат, изокапронат, ундеканат, энантат и др. Применение тестостерона в основном ограничивается следующими ситуациями: заместительная терапия (при гипогонадизме) и получение феномена отдачи при олигоспермии. Другими показаниями к назначению андрогенов у мужчин могут быть остеопороз, климактерический период, невротические формы стенокардии; у мальчиков и подростков — задержка полового развития, инфантилизм, отставание роста; у женщин рак молочной железы (при сохранении менструального цикла), дисфункциональные маточные кровотечения, а также нарушения климактерического периода. Применение больших доз андрогенов чревато серьезными осложнениями. Побочные эффекты у мужчин — повышенное половое возбуждение, задержка воды и соли в организме, отеки, преждевременное закрытие эпифизов у костей (остановка роста), олигоспермия, снижение объема эякулята, частые и продолжительные эрекции, приапизм; у женщин — явления маскулинизации (вирилизации), атрофия молочных желез. Противопоказания к назначению андрогенов: аденома и рак предстательной железы, беременность, пожилой возраст (мужчины), детский возраст (мальчики — до начала полового созревания). Андриол препарат, содержащий в 1 капсуле 40 мг тестостерона ундеканата. Омнадрен 250 ампулы по 1 мл масляного раствора тестостерона пропионата 30 мг, тестостерона фенилпропионата 60 мг, тестостерона изокапроната 60 мг и тестостерона капроната 100 мг. С целью длительной заместительной терапии назначают препарат из расчета 200—300 мг тестостерона 1 раз в 2—3 нед. Для получения феномена отдачи назначают по 200/250 мг тестостерона 2 раза в неделю в течение 3 мес до достижения азооспермии.

- Метил тестостерон эффективный при приеме внутрь, но менее активный синтетический аналог тестостерона.

Антиандрогенные средства

Антагонисты мужских половых гормонов взаимодействуют с андрогенами на разных этапах их метаболизма. Эти средства применяются местно — при облысении у мужчин, для профилактики и лечения угрей, себореи, или системно при раке или аденоме предстательной железы, в качестве пероральных контрацептивов; у женщин при выраженных явлениях андрогенизации (угри, себорея, чрезмерное оволосение); у детей — при ранней половой зрелости.

Длительное применение этих средств ограничено их высокой токсичностью.

Ципротерон — конкурентный антагонист андрогеновых рецепторов. Избирательно подавляет 17гидроксилирование прегненолона, предотвращая его превращение в активные андрогены, подавляет обратную связь гипоталамогипофизарной оси, активирующую секрецию ЛГ и ФСГ. Это приводит к выраженному антиандрогенному действию.

Препарат используется для лечения гирсутизма у женщин, при раке предстательной железы и снижения патологически повышенного полового влечения у мужчин.

Флутамид активный антиандроген нестероидной структуры, конкурентный антагонист андрогеновых рецепторов, используемый для лечения карциномы предстательной железы. Он часто вызывает гинекомастию (за счет повышения продукции эстрогенов семенниками), возможна умеренная обратимая гепатотоксичность.

Финастерид стероидоподобный ингибитор 5 α редуктазы, которая восстанавливает тестостерон до дигидротестостерона. Поскольку основным андрогеном предстательной железы является не тестостерон, а дигидротестостерон, то андрогенные эффекты в этой железе могут быть снижены ингибированием 5 α редуктазы. Финастерид активен при приеме внутрь и через 8 ч вызывает снижение уровня дигидротестостерона, которое длится 24 ч. Период полужизни составляет 68 ч (у пожилых людей он более длительный). Примерно 40-50% введенной дозы метаболизируется, более половины экскретируется с желчью. Препарат эффективен при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, уменьшая ее размер.

- Анаболические стероиды это синтетические соединения, сходные по химической структуре с андрогенами, с высоким уровнем анаболической и относительно низким (только у экспериментальных животных) уровнем андрогенной активности. Анаболический эффект этих веществ активация синтеза белка скелетных мышц, усиление усвоения азота, серы, фосфора и кальция реализуется только при адекватном поступлении питательных веществ.

Показания к назначению анаболических стероидов нарушения белкового обмена при хронических заболеваниях, мышечная дистрофия, апластические анемии, постменопаузный остеопороз.

В спортивной медицине анаболические стероиды отнесены к запрещенным веществам (допингам). Обнаружение в моче спортсмена анаболических стероидов, либо веществ, ускоряющих их выведение (фуросемид) ведет к дисквалификации.

Метандиенон (Метандростенолон) анаболический стероид. Проникая в клеточное ядро, активирует экспрессию генов, что приводит к увеличению синтеза ДНК, РНК, структурных белков, активации ферментов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, синтезу АТФ и макроэргов внутри клетки. Приводит к увеличению мышечной массы, уменьшению отложений жира и отрицательному азотистому балансу. Быстро и полно всасывается из желудочнокишечного тракта. Невысокая биодоступность объясняется эффектом первого прохождения через печень. Экскретируется почками. Длительность действия до 14 ч.

Нандролон (Ретаболил, Феноболин) масляный раствор для внутримышечных инъекций, обеспечивающий пролонгированный (вводят 1 раз в 34 нед) анаболический эффект.

Силаболин — масляный раствор для внутримышечных инъекций (по 20 мг в 1 мл).

Побочные эффекты анаболических стероидов определяются их андрогенным действием, кроме того, возможны аллергические реакции, диспептические явления, отеки, железodefицитная анемия; у женщин нарушения менструального цикла (аменорея) и вирилизация (увеличение клитора, избыточный рост волос по мужскому типу, огрубление голоса), у мужчин — гинекомастия, приапизм, гипертрофия предстательной железы.

- Следует с осторожностью использовать анаболические стероиды при артериальной гипертензии, сахарном диабете, эпилепсии и мигрени.
Противопоказания: индивидуальная непереносимость, беременность, лактация, нарушения функции печени и почек, рак предстательной железы и молочных желез.