

# Гормоны в лечении гинекологических заболеваний

ВОРОНЦОВА АННА ВАЛЕЕРЬЕВНА – ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ  
ГБОУ ВПО УГМУ МИЗДРАВА РОССИИ

ОБОСКАЛОВА Т.А. – ЗАВ.КАФ. АКУШ. И ГИН. ГБОУ ВПО УГМУ МИНЗДРАВА РФ

5 КУРС ОЛД., 2015.

# Цель гормональной терапии в гинекологии

- Заместительная (при недостаточной продукции);
- Супрессивная (для подавления избыточной выработки);
- Стимулирующая (для активации выработки гормонов)
- Контрацепция;
- Системные эффекты - влияние на обмен веществ, трофику тканей и пр.

# Механизм действия гормональной контрацепции



Подавление  
овуляции

**Эстроген:**  
Контроль цикла

- Подавляет секрецию ФСГ и рост доминантного фолликула
- Пролиферация эндометрия и его стабилизация за счет повышения концентрации ПР

**Прогестаген:**  
Подавление овуляции

- Предотвращает пик ЛГ и подавляет овуляцию
- Повышает вязкость цервикальной слизи, нарушая транспорт спермы

# Эволюция прогестагенов

Классификация по структуре

Первая генерация

Производные прогестерона

Хлормадинона ацетат  
МПА  
Ципротерона ацетат

Производные тестостерона

Норэтистерон  
Норэтинодрел  
Линестренол

Производные спиронолактона

Состав	Препарат	Дженерик
ХА+ЭЭ 30	Белара	
ЦА+ЭЭ 35	Диане-35	Хлое Беллуне-35
<i>+ Антиандрогенное действие + Эстрогенное действие</i>		

Состав	Препарат	Дженерик
Этинодиола диацетат + ЭЭ 35	Демулен	
<i>+ Андрогенное действие + Эстрогенное действие</i>		



# Эволюция прогестагенов

Классификация по структуре	ЛНГ	ЭЭ 20 мкг	ЭЭ 30 мкг	Дженерик
	100 мкг	Минизистон-20		
	125 мкг		Минизистон	
	150 мкг		Микрогинон	Ригевидон
Производные прогестерона	<b>+ Андроженное действие</b>			
Производные тестостерона	Норэтистерон	Левоноргестрел Диеногест	Дезогестрел	
	Норэтинодрел Линестренол		Этоногестрел Гестоден Норгестимат	
Производные спиронолактона	Диеногест	ЭЭ 30 мкг	Дженерик	
	2 мг	Жанин	Силует Жанеттен	
	<b>+ АнтиАндроженное действие</b>			

# Эволюция прогестагенов

Классификация по структуре

**ЭЭ 20 мкг**

**ЭЭ 30 мкг**

**Дженерик**

Производные прогестерона

**Джес**

**Джес Плюс**

**Ярина**

**Мидиана**

Производные тестостерона

**Ярина Плюс**

*АнтиАндрогенное +  
Антиминералокортикоидное действие*

Производные спиронолактона

**Дроспиренон**

# Эволюция прогестагенов

Классификация по структуре	Гестаген	ЭЭ 20 мкг	ЭЭ 30 мкг	Дженерик
	Дезогестрел	Мерсилон		Новинет
			Марвелон	Регулон
	Гестоден	Логест		Линдинет-20
			Фемоден	Линдинет-30
Производные прогестерона	Норгестимат		Силест (35)	
Производные тестостерона	Норэтистерон Норэтинодрел Линестренол	Левоноргестрел Диеногест	<div style="border: 2px solid red; border-radius: 50%; padding: 10px; display: inline-block;">                     Дезогестрел                      Этоногестрел                      Гестоден                      Норгестимат                 </div>	
Производные спиронолактона	Норгестимат + ЭЭ 20 мкг	Этоногестрел + ЭЭ 15 мкг	Этоногестрел	
	ЕВРА пластырь	НоваРинг кольцо	Импланон имплантат	







# Три основных типа ЛС

- ▶ **оригинальные ЛС**, впервые синтезированное и прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований ЛС, хим. формула запатентована под конкретное показание. Страна – время (20 лет).  
Виагра (МНН силденафил), ингибитор ФДЭ-5
- ▶ **«me-too» ЛС: запатентованная молекула, близкая по структуре к оригинальному ЛС**  
Левитра (варденафил) и Сиалис (тадалафил).
- ▶ **ДЖЕНЕРИКИ**, т.е. «копии-калька» первых двух, по истечении срока действия их патентов, БРЭНДОВАННЫЕ, дженерик-дженерики.

# Состав и технология дженерика

## ДЖЕНЕРИК –

содержит то же активное лекарственное вещество, что и оригинальный препарат

**ДЖЕНЕРИК** отличается от оригинального препарата:

- ▶ вспомогательными веществами
  - ▶ неактивными ингредиентами,
  - ▶ наполнителями,
  - ▶ консервантами
  - ▶ красителями и др.
- ▶ технологическим процессом производства



# Эквивалентность брендов и дженериков

▶ Фармацевтическая

▶ Биологическая

тестирование обязательно  
для регистрации

▶ Терапевтическая – не обязательна для регистрации, принимается условно, если есть Ф+Б




# Дженерические гормональные препараты

- При допустимых колебаниях от 80% до 125% от средней AUC (площади под фармакокинетической кривой) + допустимой 10% лабораторной ошибки
- В случае ГК (20 мкг этинилэстрадиола) концентрация этинилэстрадиола может достигнуть = 1,4 мкг – 2,7 мкг + 25% (допустимые GMP) + 10% (допустимая погрешность) = 2 мкг + 35%  
– 20% (допустимые GMP) – 10% (допустимая погрешность) = 2 мкг – 30%

**ЧТО СНИЖАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТЫ НА 30%, и увеличивает количество побочных эффектов на 35%**



**Гормональные  
препараты -  
разное время,  
разный выбор**

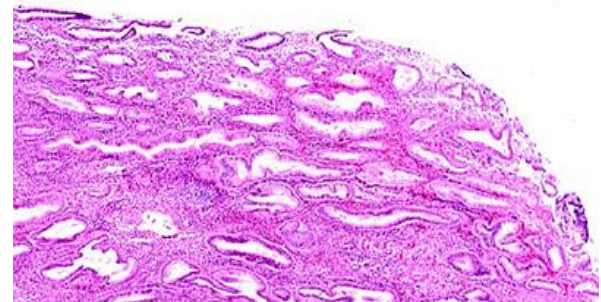
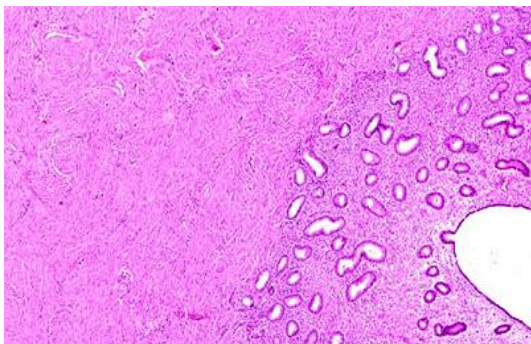


# Прогестагены и их биологические эффекты



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОГЕСТАГЕНОВ

- Антипролиферативный эффект на матку и на молочную железу
- Секреторные превращения эндометрия
- Децидуальные превращения эндометрия при оплодотворении
- Увеличение продукции РИВФ, иммунологическая защита эмбриона



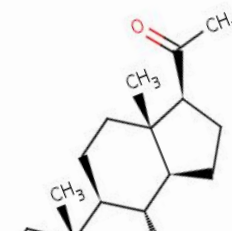
# История прогестагенов

- Начало XX века – Людвиг Хаберландт – установил, что желтое тело вызывает секреторную трансформацию эндометрия, подавляет овуляцию, способствует сохранению беременности.
- 1923г. – E.Allen, E.A.Doisi – выделили вещество, ответственное за секрецию в эндометрии.
- 1935г. – A.Butenandt et all. выделили гормон и назвали его «прогестерон», в 1935г. – удостоены Нобелевской премии
- 1940-41г.г. A.W.Makerase et all. – инъекция прогестерона подавляет овуляцию (у кроликов).



# Начало и середина XX века

- ▶ 1929г. – Шмидт выделил экстракт яичника и предотвратил его введением овуляцию у крысы
- ▶ 1934г. – Корнер и Бэрд выделили прогестерон и изучили его структуру
- ▶ 1934г. – Гутенахт синтезировал прогестерон
- ▶ 1944г. – Бикенбах и Павлов блокировали овуляцию парентерально введенным прогестероном
- ▶ 1955г. Г.Пинкус установил необходимую для



$$\frac{\left(\frac{Ks}{K} - 1\right)}{R}$$

Но натуральный прогестерон быстро разрушался и выводился из организма, поэтому был непригоден для длительного применения



# История прогестагенов

- ▶ 99% натурального прогестерона метаболизируется прежде, чем достигает органов-мишеней
- ▶ Это вызвало необходимость поиска синтетических аналогов (прогестины, прогестагены) и новых лекарственных форм



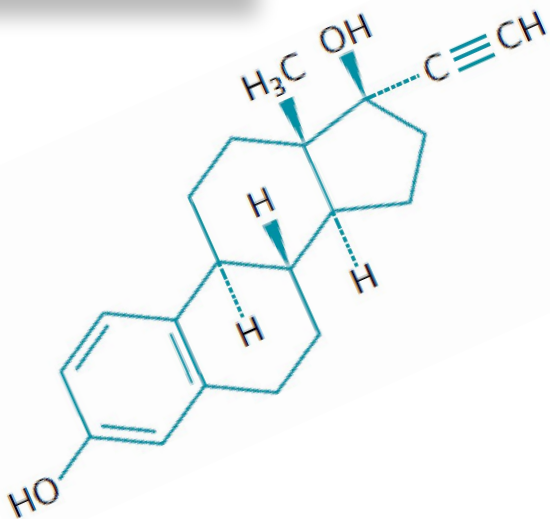
## Бутенандт Адольф

- В **1929** году выделил изолированный эстрон, первый женский половой гормон
- В **1931** впервые получил в кристаллическом виде мужской половой гормон андростерон
- В **1934** из «жёлтого тела» в яичниках выделил в кристаллическом виде прогестерон
- **В 1939 за пионерские исследования в области половых гормонов Бутенандту была присуждена Нобелевская премия по химии.**

# Создание этинилэстрадиола в лабораториях Schering AG



В **1937 году** В. Хохлвег вместе с о Хансом Х. Инхоффеном (Hans H. Inhoffen) синтезировал **этинилэстрадиол** – первое производное эстрогенов, которое могло эффективно применяться перорально, и которое с тех пор входит в состав всех современных контрацептивов



# Рассел Маркер (1902 - 1995)



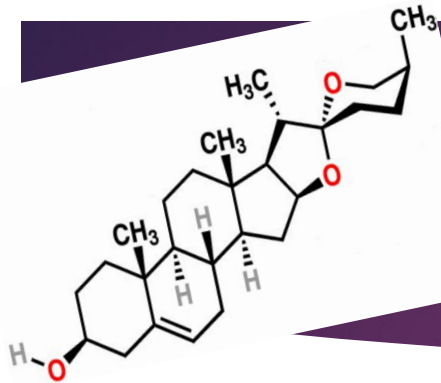
- ▶ В середине 30-х годов увлекся проблемой получения дешевого прогестерона из растительного сырья
- ▶ В 1939 году изобрел метод превращения диозгенина в прогестин (деградация Маркера) из мексиканского ямса.
- ▶ Разыскав в Мексике клубни дикого ямса, которые ему принес местный индеец, на свои личные сбережения сумел получить из 5 галлонов ямсового сиропа 3 кг прогестерона.



# Рассел Маркер и его пионерское изобретение



- ▶ В старом гончарном сарае в Мехико разработал метод превращения вещества, извлеченного из корня дикого ямса, которое он назвал **диосгенином** (diosgenin), в прогестерон



# Диосгенин

- ▶ Натуральный стероид, содержащийся в наибольшем количестве в клубнях растений рода *Dioscorea* (дикий ямс), а также в сое и других бобовых
- ▶ Диосгенин является предшественником в цепи синтеза прогестерона<sup>1</sup>
- ▶ Немодифицированный диосгенин обладает незначительной эстрогенной активностью и может снижать уровень холестерина в сыворотке крови<sup>2,3</sup>



1 Marker RE, Krueger J. "Sterols. CXII. Sapogenins. XLI. The Preparation of Trillin and its Conversion to Progesterone". J. Am. Chem. Soc. 1940, 62 (12): 3349–3350.

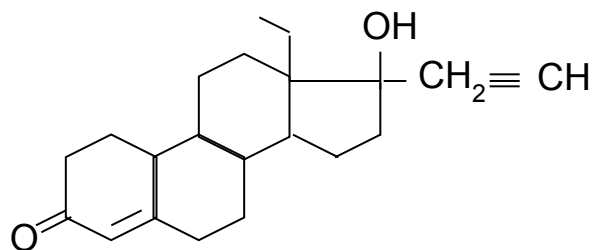
2 Liu MJ et al. "Diosgenin induces cell cycle arrest and apoptosis in human leukemia K562 cells with the disruption of Ca<sup>2+</sup> homeostasis". Cancer Chemother. Pharmacol. 2005, 55 (1): 79–90.

3 Cayen MN, Dvornik D. "Effect of diosgenin on lipid metabolism in rats" (abstract page). J. Lipid Res. 1979, 20 (2): 162–74.

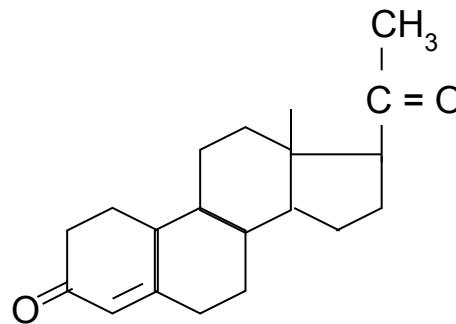
# История прогестагенов

- ▶ 1942-43г.г. Отщепление метильной группы от C19 в тестостероне – 19-нортестостерон (nor –без радикала)
- ▶ 1951г. Отщепление метильной группы от C19 в молекуле прогестерона – 19-норпрогестерон
- ▶ 1959-60г.г. – Грегори Пинкус – первая комбинированная противозачаточная таблетка
- ▶ 1981г. – гестагены 3-го поколения
- ▶ 2000г. – производные спиронолактона

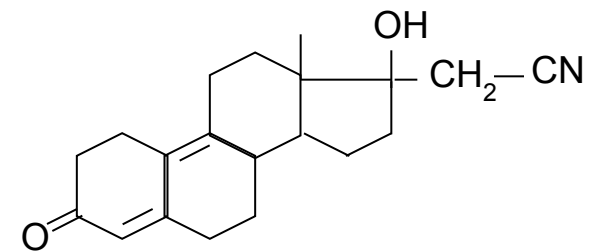
# Химическая структура прогестагенов



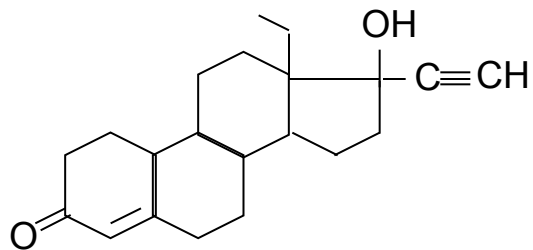
Левоноргестрел



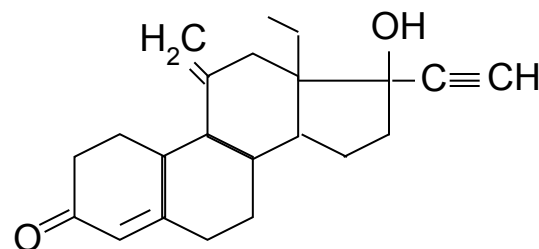
Прогестерон



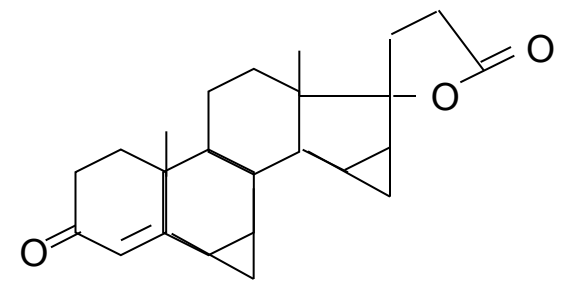
Диеногест



Гестоден



Этоногестрел  
(3-кето-дезогестрел)



Дроспиренон

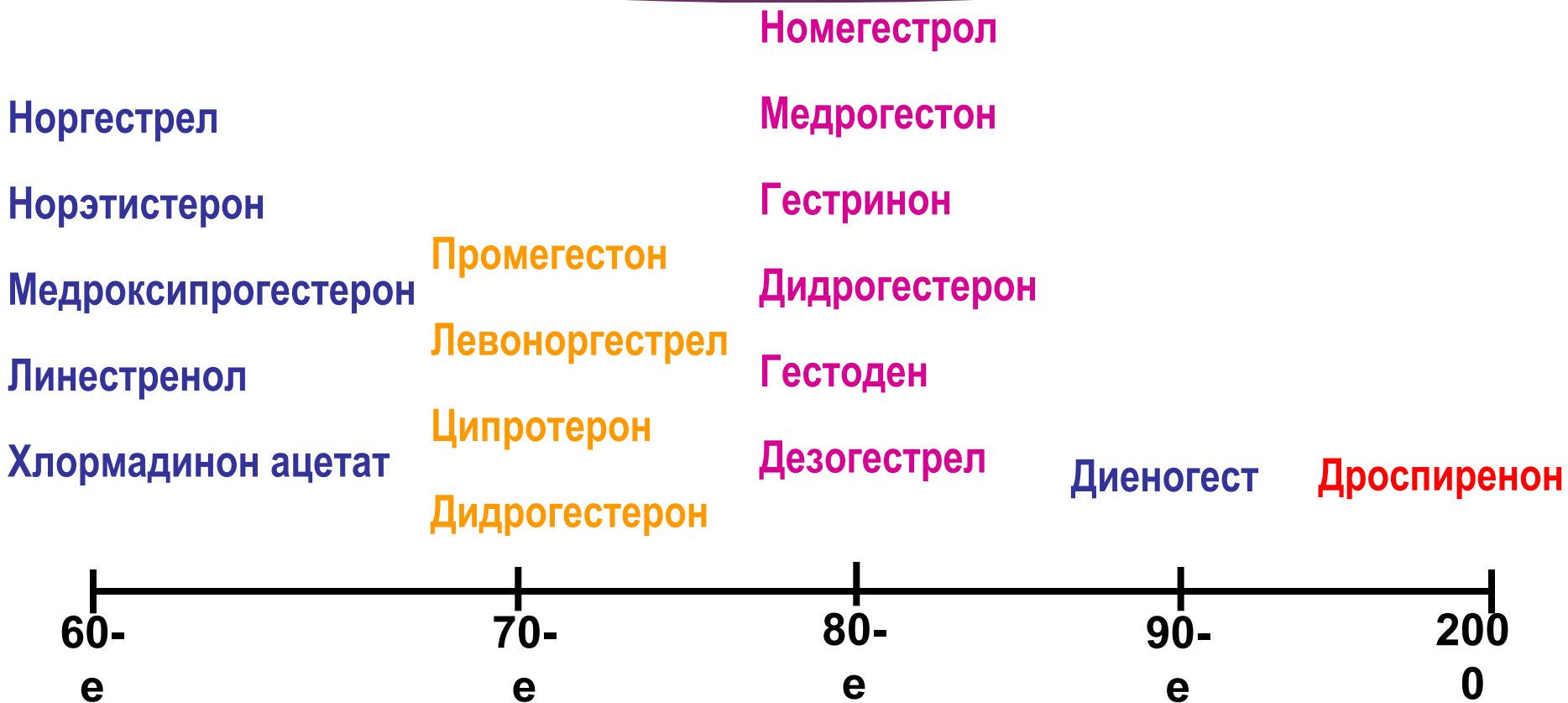


# Роль прогестагенов

<b>Эффект</b>	<b>От чего зависит</b>
Антигонадотропное действие	Прогестагенная активность
Сгущение цервикальной слизи	Прогестагенная активность
Подавление пролиферации и обеспечение секреторной трансформация эндометрия	Прогестагенная активность
Побочные эффекты (акне, гирсутизм и т.д.)	Возможность связывания с другими рецепторами кроме прогестероновых

Производные прогестерона	Производные тестостерона
<p>Дидрогестерон</p> <p>Микронизированный прогестерон</p> <p>Производные 17-ОН-прогестерона</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Хлормадинона ацетат</li> <li>–Медроксипрогестерона ацетат</li> <li>–Мегестрол</li> <li>–Ципротерона ацетат</li> </ul> <p>Производные 19-норпрогестерона</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Номегестрола ацетат</li> <li>–Тримегестон и др.</li> </ul>	<p>Содержащие этинильную группу у С-17 (эстраны)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Линестренол</li> <li>–Левоноргестрел</li> <li>–Норэтистерон</li> <li>–Норэтистерона ацетат</li> <li>–Этинодиола ацетат</li> </ul> <p>Содержащие метильную группу у С-17 (гонаны)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Дезогестрел</li> <li>–Гестоден</li> <li>–Норгестимат</li> </ul> <p>Цианометильная группа у С-17</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Диеногест</li> </ul>
<p><b>Производное спиронолактона</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Дроспиренон</li> </ul>	

# Эволюция прогестагенов



# Прогестагенная активность

- ▶ Минимальная доза, необходимая для 100% подавления овуляции.
- ▶ Минимальная доза, необходимая для полной секреторной трансформации эндометрия.



# Дозы и продолжительность приема гестагенов, необходимые для защиты эндометрия

Прогестагены	Дозы, мг/сут	Число дней
Прогестерон микронизированный	200–300	12
<b>Производные прогестерона:</b>		
Дидрогестерон	10–20	10–12
Ципротерон ацетат	1–2	10
МПА	5–10	12
Медрогестон	10	12
<b>Производные 19–норстероидов:</b>		
Норэтистерон ацетат	0,7–1	10–12
Норгестрел	0,15	10–12
Левоноргестрел	0,07–0,125	10–12

# Влияние прогестагенов на эндометрий – главное свойство, на котором основано терапевтическое действие

Эффект  
прогестинов  
зависит  
от вводимой дозы

Эффект  
прогестинов  
зависит  
от режима  
введения

- ▶ В среднетерапевтических дозах и циклическом режиме прогестины тормозят пролиферацию и вызывают секреторную трансформацию эндометрия
- ▶ Увеличение дозы и пролонгирование приема (с 5 по 25 день м.ц.) до непрерывного приводит к децидуальной трансформации стромы с атрофией железистого эпителия

# Прогестагены: «дерево эффектов»

Метаболически  
нейтральные прогестагены:  
прогестерон  
дидрогестерон  
дроспиренон  
диеногест

ЛНГ левоноргестрел  
ДЗГ дезогестрел  
ГСД гестоден

МПА медроксипрогестерона ацетат  
НЭТА норэтистерона ацетат  
ЦПА ципротерона ацетат  
ДНГ диеногест



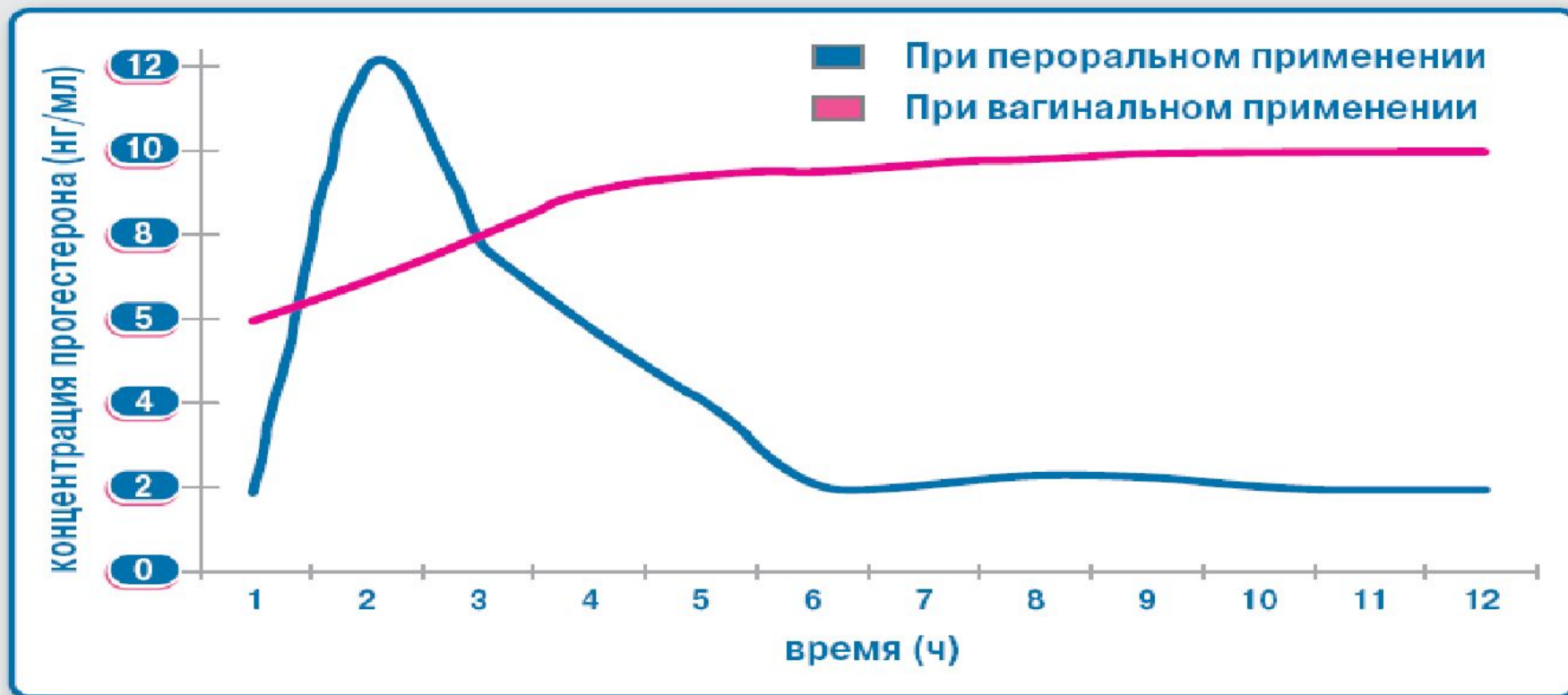
# Прогестерон и прогестагены для лечебных целей

- ▶ Прогестерон (прогестерон 1-2,5% масляный раствор)
- ▶ Микронизированный прогестерон (утрожестан, крайнон)
- ▶ Дидрогестерон (дюфастон)
- ▶ Медроксипрогестерон-ацетат (провера, депо-провера)
- ▶ Линестренол (оргаметрил)
- ▶ Норэтистерон ацетат (норколут)



# Утрожестан. Два пути введения

**Утрожестан®** создает физиологический профиль концентрации прогестерона в плазме крови:



# Метаболизм обычного прогестерона при пероральном приеме

Принятый внутрь прогестерон проходит несколько этапов метаболизма:

- ✓ в кишечнике (бактерии с 5 $\beta$ -редуктазной активностью)
- ✓ в стенке кишечника (5 $\alpha$ -редуктаза)
- ✓ в печени (5 $\beta$ -редуктаза, 3 $\alpha$ - и 20 $\alpha$ -гидроксилаза)

5 $\alpha$ -прегненолон и 5 $\beta$ -прегненолон (ГАМК<sub>A</sub>)  
5 $\alpha$ -прегнанедион и 5 $\beta$ -прегнанедион (анти-  
митотическое, токолитическое действие)

# Метаболизм обычного прогестерона при вагинальном введении

- Нормальная флора влагалища **не обладает** 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -редуктазной активностью
- После вагинального введения, отмечается только небольшое повышение 5 $\alpha$ -прегненолона без повышения уровня 5 $\beta$ -прегненолона

**Действие прогестерона на ЦНС можно регулировать, меняя путь его введения**

# СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ УТРОЖЕСТАНА®

## ВАГИНАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

- Профилактика привычного выкидыша:  
200-400мг - до 34 нед
- НЛФ:  
200-300мг – с 17 по 26 день цикла, при наступившей беременности в течение I и II триместра
- Профилактика ПР (укорочение шейки матки)  
200 мг – до 34 нед

## ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

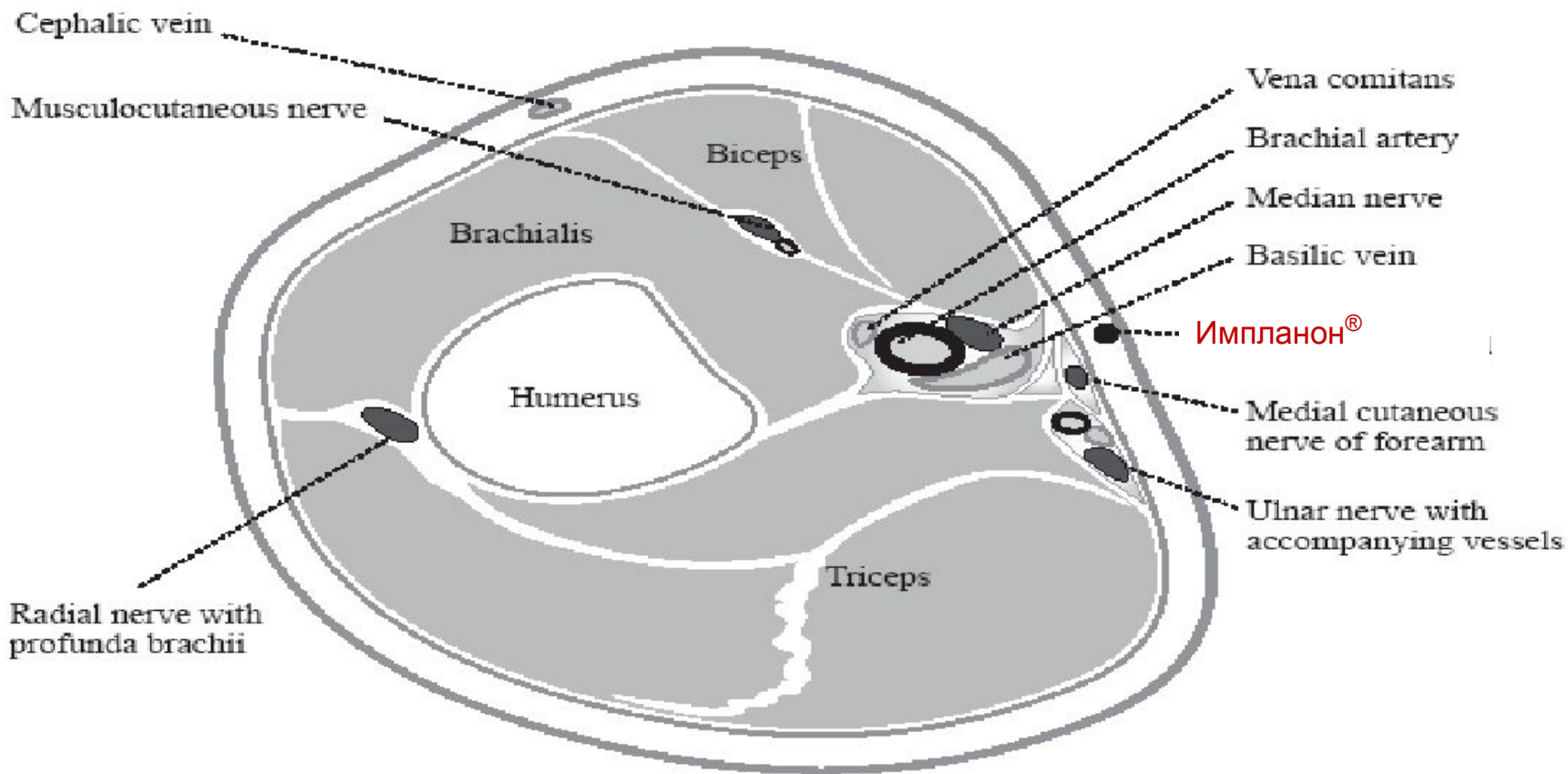
- Бесплодие в следствие НЛФ 200-400мг –  
с 17 по 26 день цикла  
не более 6 месяцев
- МГТ - с 17 по 26 день  
цикла по 200 мг или  
непрерывно 100 мг

**При возникновении беременности –  
доза с 300 мг**

# Импланон®

- ▶ Подкожный контрацептив, длительного действия, с эффективностью до 3 лет
- ▶ 1 прогестаген-содержащий имплантат, помещенный в стерильный одноразовый аппликатор
- ▶ Клинические исследования релизинг-системы Импланон® проводились в 17 странах мира

# ИМПЛАНТОН





# Эстрогены и их биологические эффекты

# Эстрогены

## Натуральные

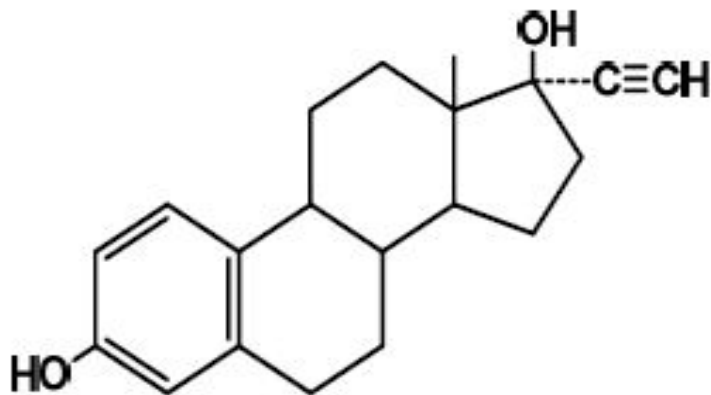
- Человеческие: эстрадиол, эстриол, эстрон
- Эфиры: эстрадиол-валерат, эстрон - сульфат,
- пиперазин эстрон-сульфат
- Конъюгированные: эстрон – сульфат натрия,
- эквилин – сульфат натрия

## Синтетические

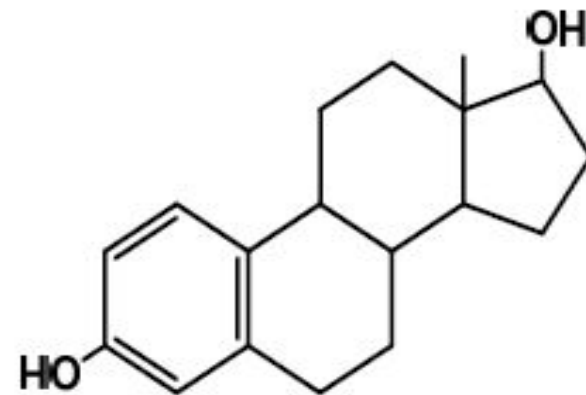
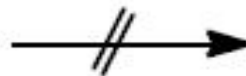
- Стероидные: этинил – эстрадиол, местранол
- Нестероидные: диенестерол

# Биологические эффекты эстрогенов

- ▶ Пролиферация эндометрия и миометрия
- ▶ Пролиферация эпителия молочных желёз
- ▶ Повышение активности остеобластов
- ▶ Повышение коагуляционных свойств крови



Этинилэстрадиол  
(синтетический эстроген)



Эстрадиол  
(натуральный эстроген)

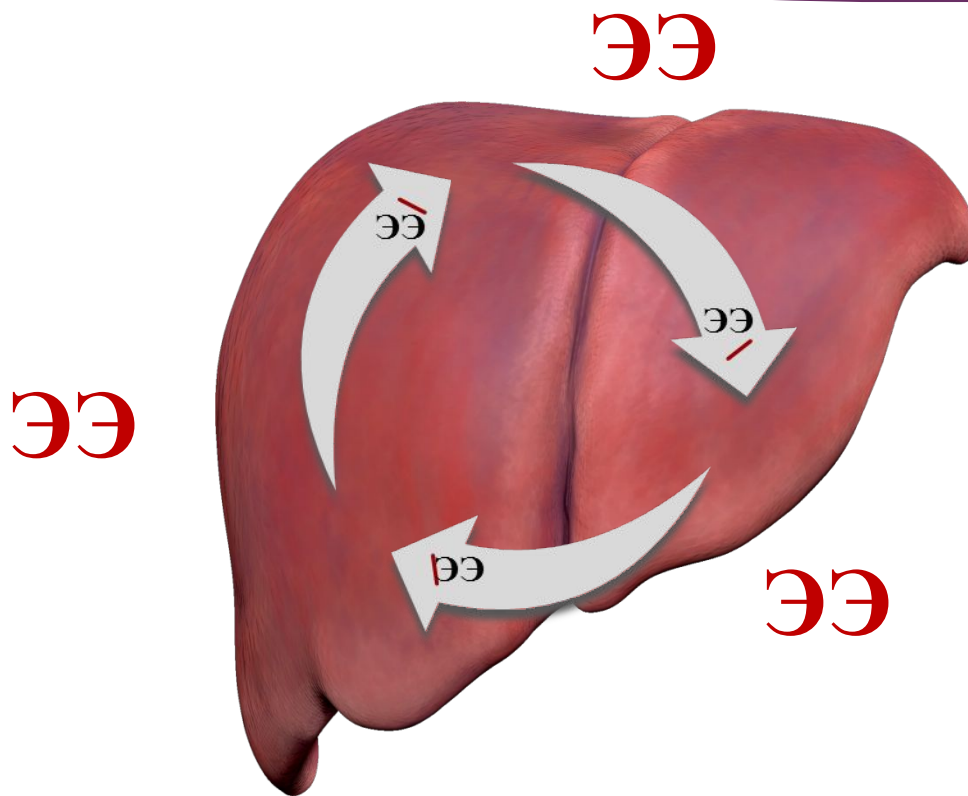
**Этинильная группа предотвращает метаболизм  
ЭЭ**

**в E2 и в E1 (эстрон) – это одна из главных  
причин применения ЭЭ в современных КОК**

# Метаболизм ЭЭ

- быстрая и полная абсорбция из ЖКТ - фаза I.
- метаболизм-2-ОН-ethinyl estradiol, 2-methoxy-ethinyl estradiol - фаза II
- сульфатная и глюкуронидная конъюгация - энтерогепатическая циркуляция
- элиминация с мочой (40%) и фекалиями (60%)

# ЭЭ подвергается метаболизму медленно<sup>1,2</sup>



ЭЭ = этинилэстрадиол

- ↑ биологическая активность по сравнению с природными эстрогенами
  - Этильная группа ингибирует биотрансформацию
  - Длительный период полувыведения (10 часов)
  - Высокая биодоступность (45-55%)



# E2 и ЭЭ: Тканеспецифическое и системное действие<sup>1,2</sup>

## Тканеспецифическое действие<sup>а</sup>

## Системное действие<sup>а</sup>

	ГСПГ <sup>1</sup>	ГСК <sup>1</sup>	Ангиотензиноген <sup>1</sup>	МПК <sup>2</sup>	ФСГ <sup>1</sup>
E2	1	1	1	1	1
ЭЭ	614	525	330	200	60–150
1,5 мг E2 прием внутрь	≈ 2 мкг ЭЭ	3 мкг ЭЭ	5 мкг ЭЭ	8 мкг ЭЭ	10-25 мкг ЭЭ

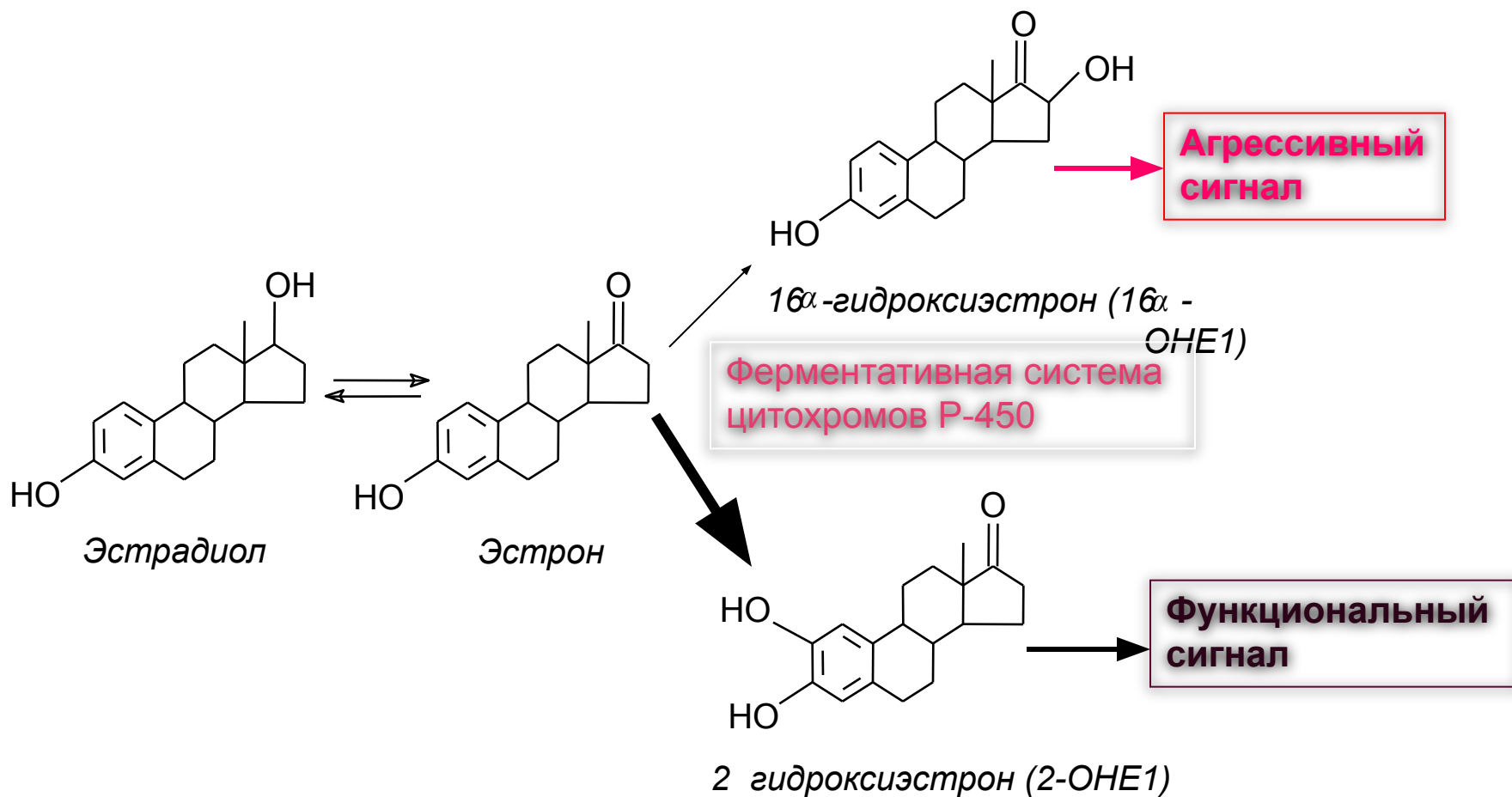
Действие ЭЭ в некоторых тканях до 300-600 раз более выражено, чем действие E2<sup>1</sup>

ЭЭ ~в 100 раз более активно воздействует на системные параметры

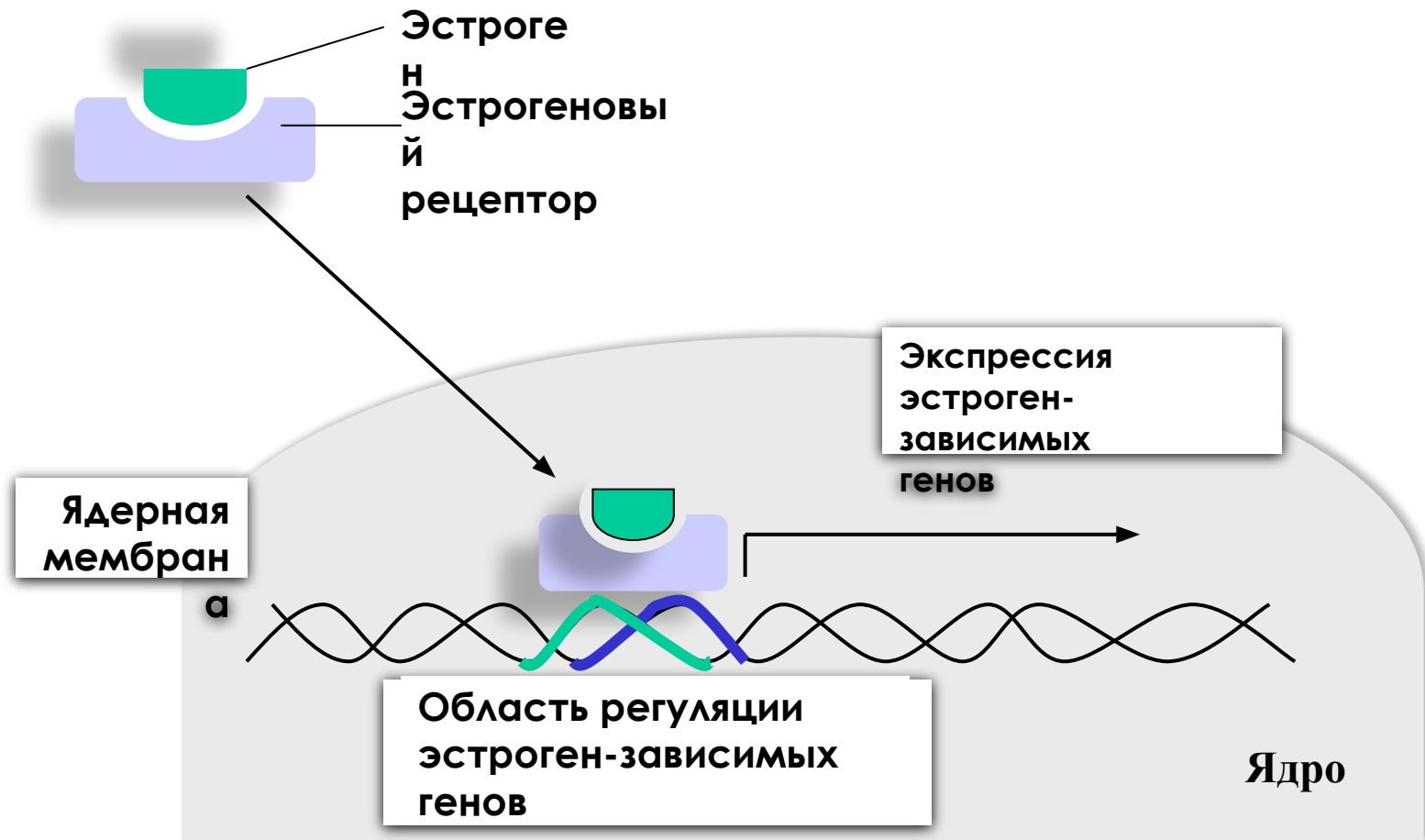
1. Mashchak CA с соавт. Am J Obstet Gynecol. 1982;144:511–518.

2. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th ed., 2005, стр. 691.

# Метаболизм эстрадиола



# ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ



# Эстрогены в составе контрацептивов и препаратов ЗГТ

- ▶ Этинил-эстрадиол – синтетический эстроген в дозе 15-20-30 мкг (марвелон, мерсилон, логест, новаринг)
- ▶ Эстрадиол валерат (прогормон  $17\beta$ -эстрадиола) 1-2 мг (клайра, климодиен)
- ▶  $17\beta$ -эстрадиол 1-2 мг (фемостон, зоэли)
- ▶ Конъюгированные эквин-эстрогены (США) (премарин)
- ▶ Эстриол ( $E_3$ ) 1-2 мг (овестин)

# Путь введения эстрогенов

## Преимущества и недостатки пероральной гормонотерапии

Преимущества	Недостатки
Проста в употреблении	Требуется повышенная доза
Большой клинический опыт	Различная абсорбция
Дешевая	Слабая абсорбция при болезнях или операциях на ЖКТ
Широкий выбор	Изменяют синтез белков печенью
В одну таблетку могут быть добавлены пероральные гестагены	Все таблетки содержат лактозу
Повышает ЛПВП	Нейтральный эффект или повышение триглицеридов
Снижает ЛПНП, аполипопротеин (а)	Соотношение эстрадиола и эстрона в пользу эстрона

# Пластырь, особенности

<b>Преимущества</b>	<b>Недостатки</b>
Низкая доза «чистого» эстрадиола	Дороже пероральных
Исключено первичное прохождение через печень	Колебания абсорбции
Снижает триглицериды	Сложно применять в жарком и влажном климате
Прогестерон может быть добавлен в циклическом или непрерывном режиме	Незначительное влияние на ЛПВП
Вариабельная система доз	Уровень эстрадиола в сыворотке снижается со временем



# Гель, особенности

<b>Преимущества</b>	<b>Недостатки</b>
Низкая доза «чистого» эстрадиола	Ежедневное дозирование
Легкое применение	Дороже пероральных
Исключено первичное прохождение через печень	Колебания абсорбции
Физиологическое соотношение E2/E1	Прогестерон не может быть добавлен в гель
Снижает триглицериды	Менее эффективна, чем пероральные формы, для уровня ЛПВП
Редкие кожные проблемы	
Постоянная система дозирования	

# Препараты эстрогенов

Препарат	Состав	Форма выпуска
Прогинова	Эстрадиола валериат 2 мг	таблетки
Климара	эстрадиол 0,05 мг/день	7-дневный пластырь
Дивигель	эстрадиол 0,5-1,0 мг/день	гель
Эстрожель	эстрадиол 1,5 мг/день	гель
Овестин	эстриол 0,5 мг/день Эстриол 2 мг	свечи, мазь – вагинальные; таблетки

# Препараты ГТ

## Комбинированные двухфазные эстроген-гестагенные препараты (для женщин с сохраненной маткой)

Фемостон 1/10, 2/10	17b – эстрадиол 1,0 или 2,0 мг	дидрогестерон (дюфастон) 10 мг
Климонорм	эстрадиола валерат 2,0 мг	левоноргестрел 0,15 мг
Климен	эстрадиола валерат 2,0 мг	ципротерона ацетат 1,0 мг
Циклопрогинова	эстрадиола валерат 2,0 мг	норгестрел 0,5 мг

## Комбинированные монофазные эстроген-гестагенные препараты

Фемостон 1/5	17b - эстрадиол, 1,0 мг	дидрогестерон (дюфастон) 5 мг
Анжелик	17b - эстрадиол 1,0 мг	дроспиренон 1 мг
Анжелик микро	17b - эстрадиол 0,5 мг	Дроспиреенон 0,25 мг
Ливиал, ЛедиБон (тиболон)	(обладает эстрогенными, гестагенными и андрогенными свойствами) – 2,5 мг	

# Ткане-селективные регуляторы

# ЧТО ТАКОЕ «ТИБОЛОН»? ЛИВИАЛ, ЛедиБон

- ▶ Антигонадотропный препарат
- ▶ STEAR
- ▶ Прогестаген с андрогенным эффектом, класс GO3DC
- ▶ Эстроген (Международная Анатомо-терапевтическо-химическая классификация, ВОЗ, 2008), класс GO3CX

# Фармакокинетика

- После перорального приема быстро и почти полностью всасывается: обнаруживается в плазме через 30 минут, максимальный уровень через 1,5 часа
- Метаболизируется на 3 метаболита
- Накопления препарата не происходит
- Вводится с фекалиями
- Возраст и функция почек не влияют на фармакокинетику
- Взаимодействие с пищей и лекарствами не значимо (за исключением варфарина)



# Рецепторная активность Тиболона

	ER	PR	AR
Тиболон	-	±	±
3α-ОН- метаболит	+	-	-
3β-ОН- метаболит	+	-	-
Δ <sup>4</sup> -изомер	-	+	+

# Пререцепторная активность тиболона в молочной железе

На примере метаболизма эстрогенов



# Сульфатазно- сульфотранферазная система

Сульфотрансфераза



```
graph LR; A[Активные соединения] -- Сульфотрансфераза --> B[Неактивные соединения]; B -- Сульфатаза --> A;
```

Активные  
соединения

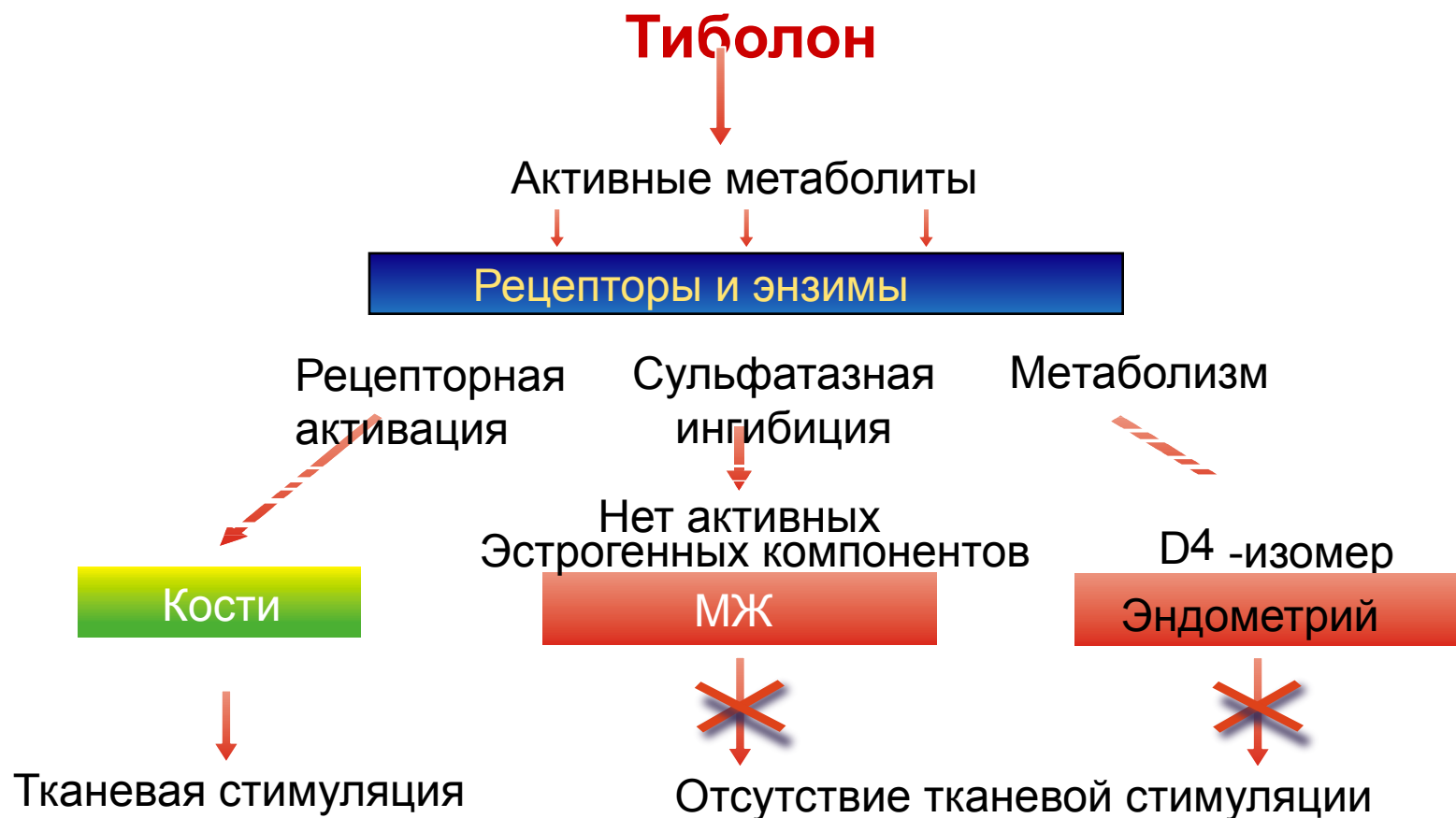
Неактивные  
соединения

Сульфатаза

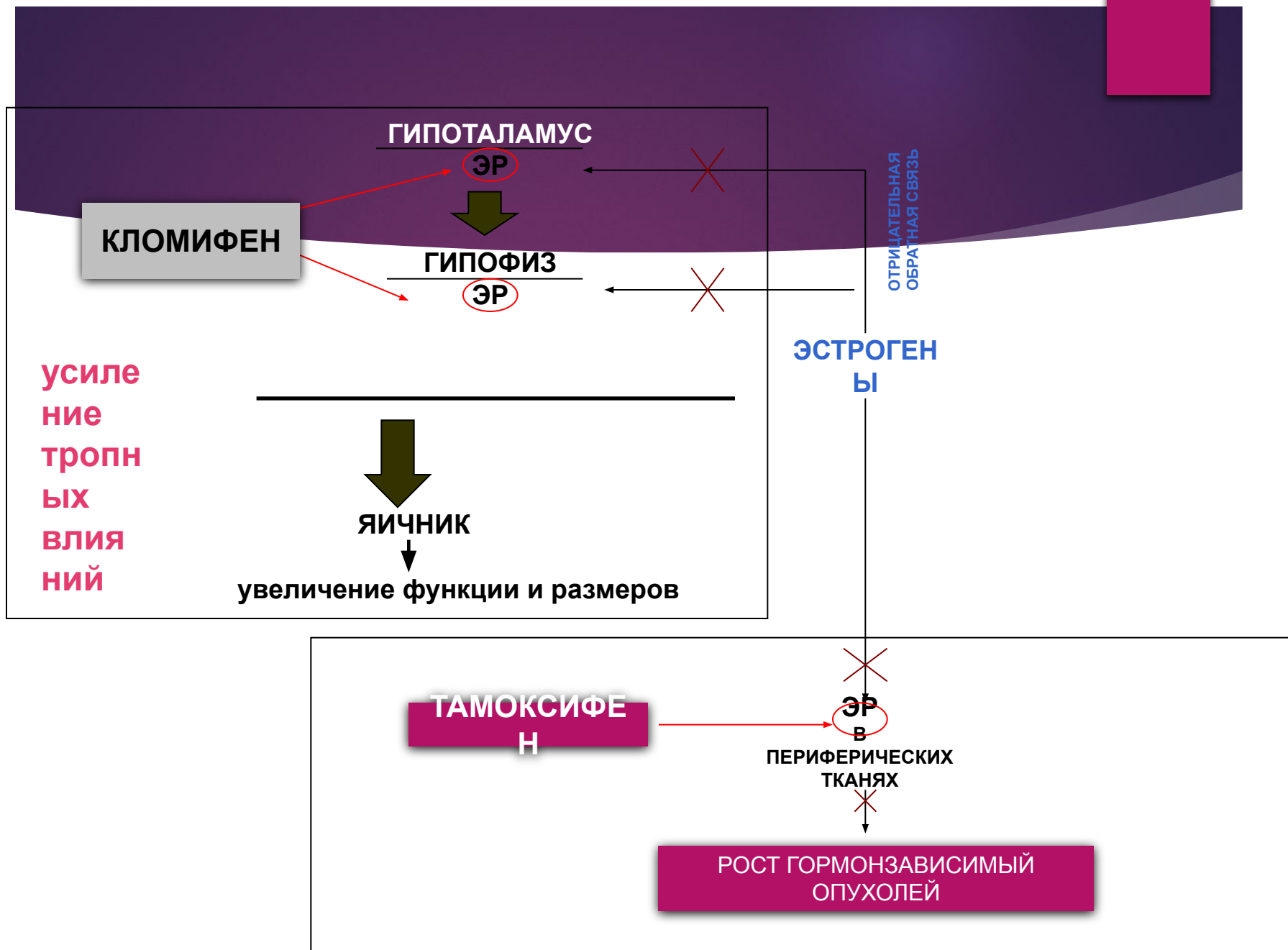
# Влияние препарата Ливиал® на сульфатазно-сульфотрансферазную систему в клетках молочной железы



# Тканеселективная регуляция эстрогенной активности

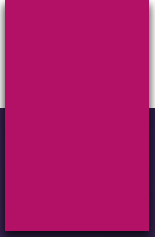


# Антиэстрогены



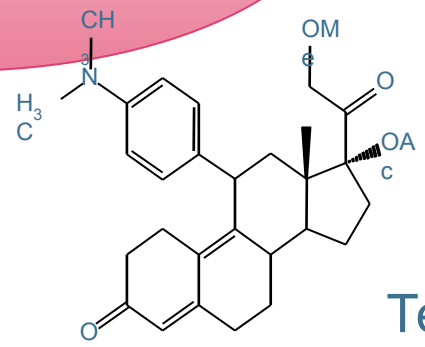
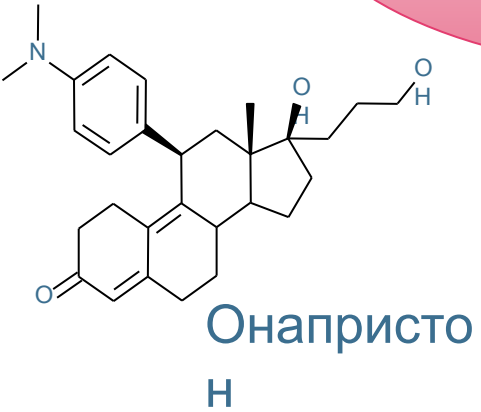
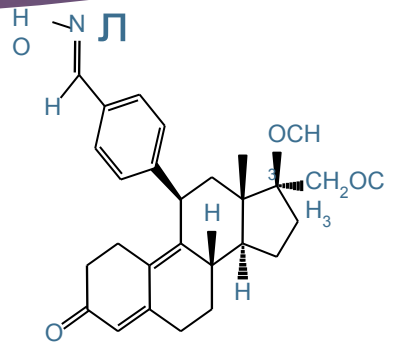
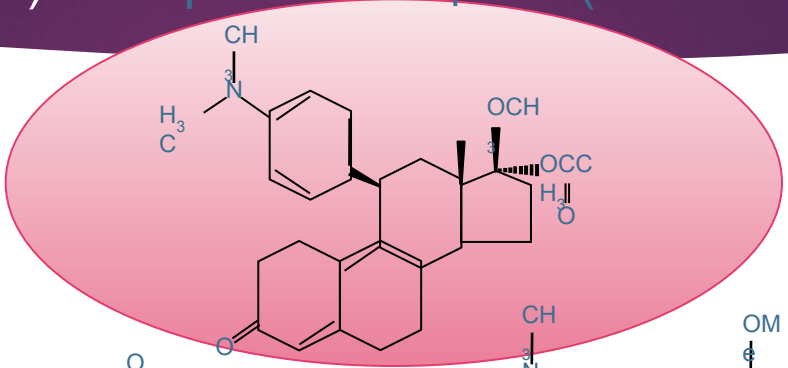
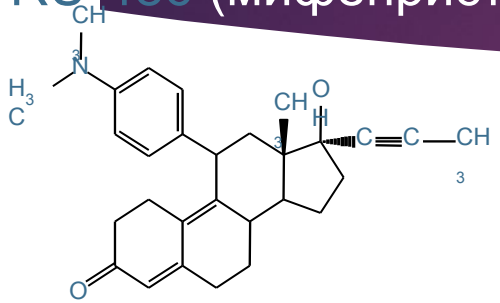


# Антигестагены



RU-486 (мифепристон) Улипристала ацетат (ЭСМИЯ)

Азоприси



Онапристо  
H

Телапристона  
ацетат



Антагонист прогестерона  
(АП)

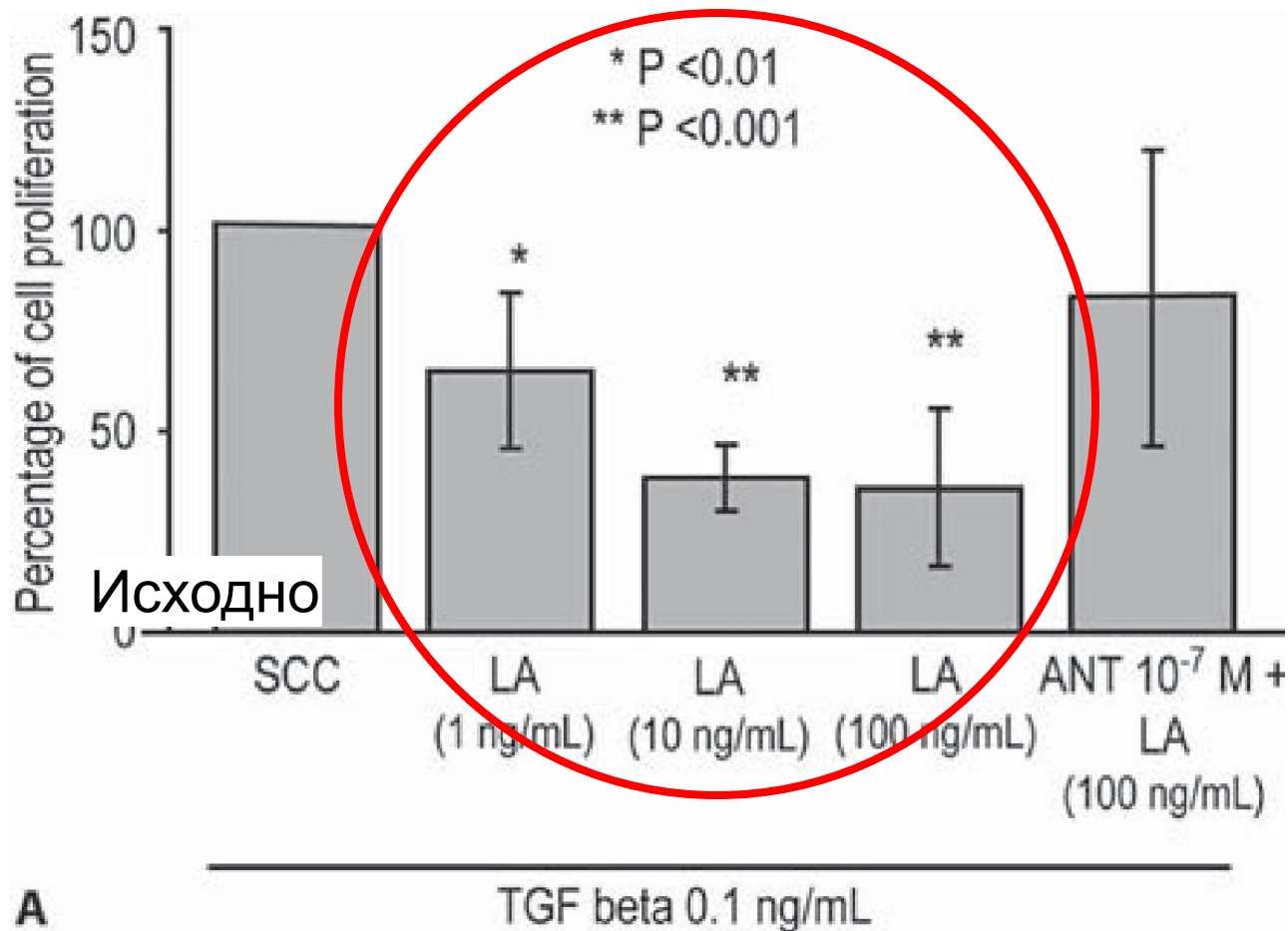
Антагонист/агонист прогестерона  
(СМПР)

# АГОНИСТЫ/АНТАГОНИСТЫ РИЛИЗИНГ-ГОРМОНОВ

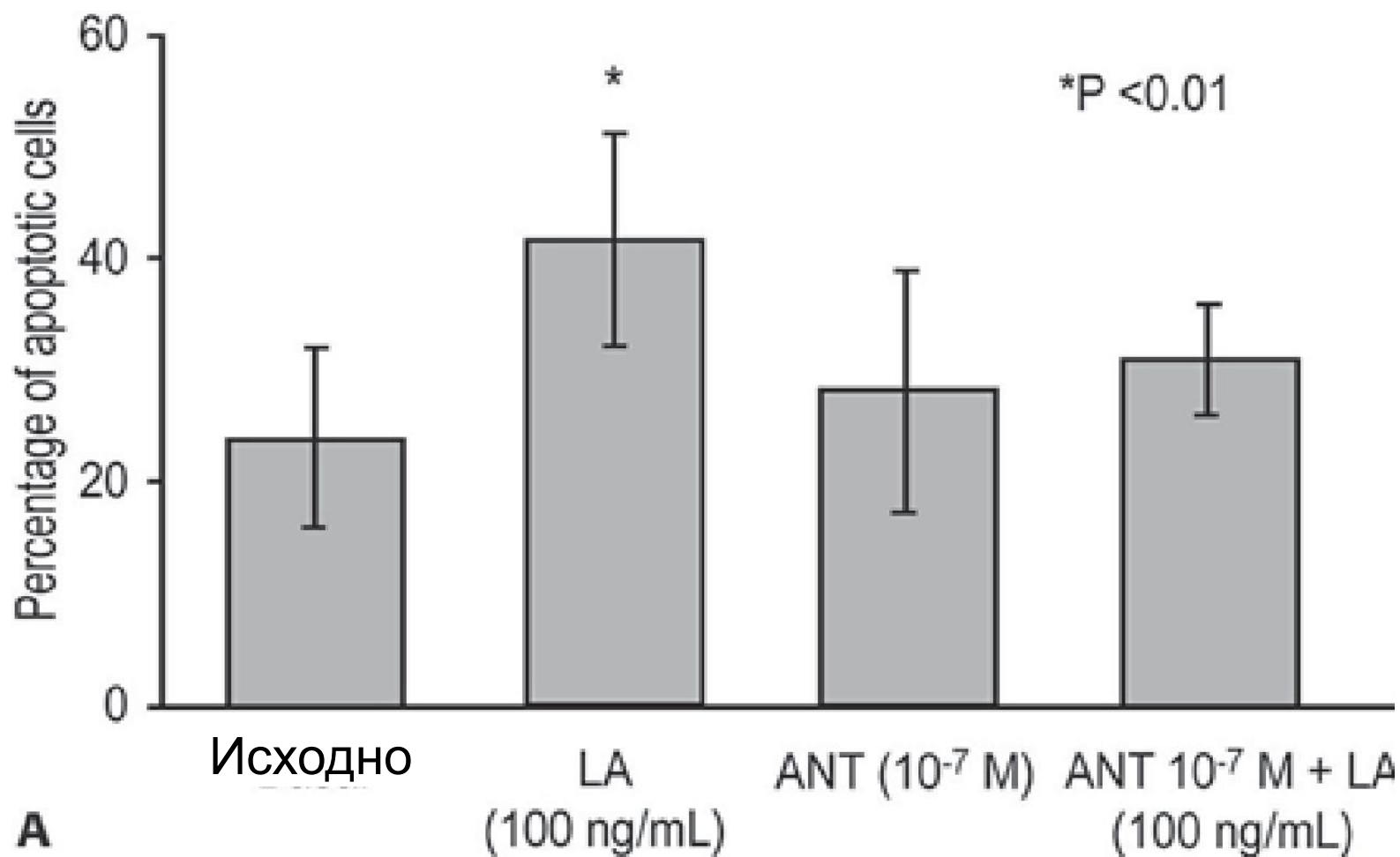
## АГОНИСТЫ ГнРГ

Торговое название	Международное название	Фирма изготовитель
Люкрин депо 3,75 мг/7,5 мг в/м	лейпрорелин	Abbott Lab., Швейцария
Золадекс – 3,6 мг/10,8 мг п/к	гозерелин	AstraZeneca, Великобритания
Декапептил депо 3,75 мг в/м Декапептил – 0,1/0,5 мг/сут п/к	трипторелин	Ferring, Нидерланды
Диферелин – 3,75 мг в/м	трипторелин	Beaufour Ipsen Int., Франция
Бусерелин-депо 3,75 мг в/м Бесерелин – ацетат 0,2% 17,5 мл интраназальный спрей 900 до 1200 мкг/день	бусерелин	ЗАО «Фарм-Синтез», Россия

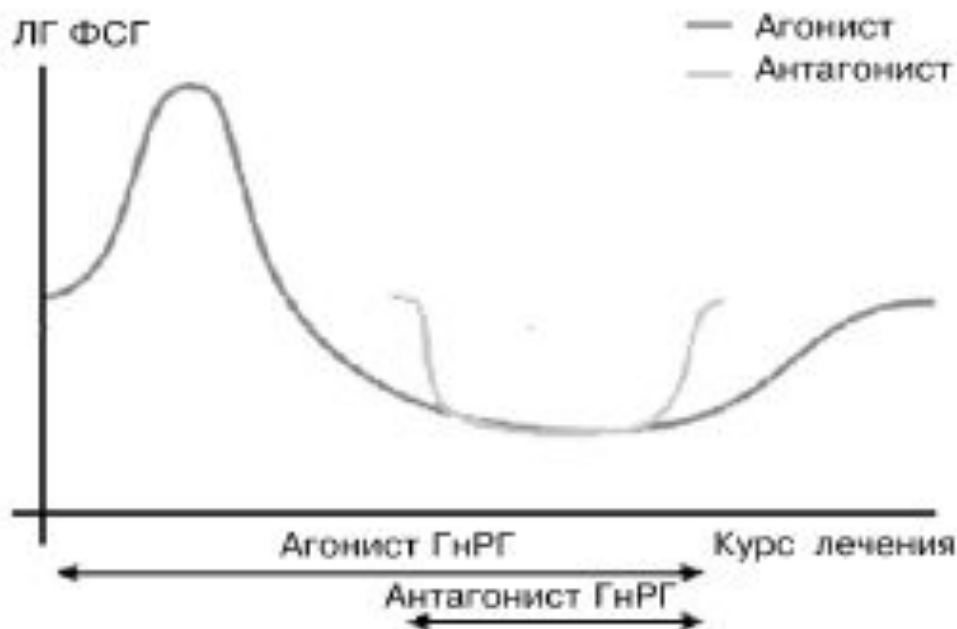
# Люкрин депо уменьшает пролиферацию в эндометриоидных очагах



# Люкрин депо увеличивает апоптоз в эндометриоидных очагах



Антагонисты ГнРГ (ганиреликс)	Агонисты ГнРГ
Блокада рецептора без активации	Первоначальная активация секреции ФСГ и ЛГ
Конкурентный ингибитор	Десенситизация (истощение) гипофиза
Немедленная и зависимая от дозы супрессия	Снижение числа рецепторов на клетке
Быстрая обратимость	Медленная обратимость







# Антагонисты рецепторов окситоцина

## Атосибан (Tractocile)

- По эффективности почти не уступает  $\beta$ -миметикам
- Хорошо переносится, не выявлено побочного действия на плод
- Способ введения в/в
- С 2012 года зарегистрирован в России
- Высокая стоимость (1 курс - около 25 000 рублей)

De Heur R, et al, 2008; Di Renzo et al, SGI, 2005; Rath, 2009;

Wax, Graham, Di Renzo, 2010.

Guidelines for management of spontaneous preterm labour. EAPM, J Mat Fet Neon Med, 2010

# ВЫВОДЫ:

- В распоряжении современного врача имеется широкий спектр гормональных препаратов.
- Знание их состава и фармакодинамики позволяет индивидуализировать терапию и лечить не болезнь, а больного.
- Необходимо быть в курсе новинок фармакологической промышленности, но не забывать препараты, ставшие классическими и показавшими свою эффективность и безопасность на протяжении десятилетий.



Спасибо за внимание