

АО «Медицинский университет Астана»
Кафедра клинической фармакологии

Особенности применения
лекарственных средств, влияющих
на эндокринную систему в
гинекологической практике.
Возрастные ограничения

Подготовила: Конусова А.Ж.,
608 АиГ
Проверила: Ихамбаева А. Н.

Гормоны во многом определяют функционирование женской репродуктивной системы. Они находятся в такой тесной взаимосвязи, что недостаток или переизбыток одного из них приводит к тому, что вслед за ним начинается неправильная выработка других гормонов.

В результате нарушения в менструальном цикле, исправить которые сложно. Процесс восстановления эндокринной системы занимает много времени, а в некоторых случаях он и вовсе невозможен.

ГОРМОНЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ЖЕНСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

Эстрогены – общее название трех гормонов: эстриола, эстрадиола и эстрона. Вырабатываются яичниками и частично надпочечниками. Являются гормонами первой фазы менструального цикла

Пролактин – влияет на образование молока в молочных железах. Способствует снижению уровня эстрогенов и торможению овуляции при кормлении грудью.

Фолликулостимулирующий гормон – вырабатывается гипофизом и гипоталамусом. Ускоряет рост фолликулов в яичниках в первой фазе менструального цикла. Оказывает влияние на выработку эстрогенов.

Лютеинизирующий гормон – вырабатывается гипофизом, стимулирует выработку эстрогенов, провоцирует разрыв капсулы доминантного фолликула и выход из него созревшей яйцеклетки. Находится в тесной взаимосвязи с выработкой фолликулостимулирующего гормона.

Тестостерон – мужской половой гормон. У женщин в небольшом количестве вырабатывается корой надпочечников и яичниками. Способствует увеличению молочных желез в период беременности

Прогестерон – гормон желтого тела, которое образуется после разрыва капсулы доминантного фолликула во время овуляции. Кроме того, он в большом количестве вырабатывается яичниками и плацентой, если женщина беременна

Причины

:

- Неправильное употребление гормональных препаратов
- Врожденные нарушения функций органов, отвечающих за выработку гормонов.

ПРИЧИНЫ ГОРМОНАЛЬНОГО СБОЯ

1) Прием оральных контрацептивов. Несмотря на то, что часть гинекологов уверена в том, что оральные контрацептивы нормализуют гормональный фон женщины, это не всегда так. После отмены таблеток у части пациенток эндокринная система не может наладить свои функции.

2) Прием препаратов для экстренной контрацепции. Приводит к сильному скачку гормонов, после которого менструальный цикл долго может не приходить в норму.

3) Несанкционированный прием прочих гормональных препаратов. Средства, регулирующие работу эндокринной системы, должны назначаться врачом соответствующего профиля. Даже если по результатам анализов видно отклонение от нормы какого-либо гормона, то самостоятельно подбирать лекарственные средства для коррекции не желательно. Только эндокринолог может назначить адекватную схему лечения.

4) Нарушение функций эндокринных желез. Может произойти как в результате их заболеваний, так и в результате аномалий их развития.

5) Возрастные физиологические изменения. Здесь подразумеваются половое созревание и менопауза – два периода в жизни женщины, в которые отмечается наиболее кардинальная перестройка работы эндокринной системы.

6) Искусственное прерывание беременности. Внезапное прекращение выработки ХГЧ влечет за собой нарушение производства эстрогенов, прогестерона и тестостерона. И медикаментозный, и хирургический аборт одинаково негативно влияют на работу эндокринной системы.

7) Длительные стрессовые состояния. Влияют на подавление выработки гормона окситоцина. Понижение уровня окситоцина оказывает влияние на выработку пролактина.

Симптомы гормональных нарушений

- Нарушение длительности менструального цикла;
- Межменструальные кровотечения;
- Обильные менструации;
- Чрезмерный рост волос на теле;
- Выделение молока из молочных желез при отсутствии грудного вскармливания;
- Частые перепады настроения;
- Рост массы тела при относительно умеренном употреблении пищи;
- Выпадение волос;
- Снижение либидо.

ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЯ РАБОТЫ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Укорочение или удлинение первой или второй фазы цикла;

Отсутствие овуляций;

Кисты яичников;

Кисты желтого тела;

Тонкий или слишком толстый эндометрий;

Наличие миомы;

Нарушение процесса созревания фолликулов (регресс доминантного фолликула, фолликулярная киста);

Большое количество антральных фолликулов в одном яичнике, не превышающих 8-9 мм в диаметре (МФЯ);

Большое количество фолликулов в одном яичнике, которые превышают размер 9 мм в диаметре, но все же меньше, чем доминантный фолликул (СПКЯ).

Эстрогены. Гестагены (прогестины)

- **Эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол)** у женщин секретируются клетками внутренней оболочки фолликула в яичниках, в незначительном количестве образуются в жёлтом теле, коре надпочечников и плаценте.
- Гестагены секретируются лютеиновыми клетками жёлтого тела яичника, лютеинизирующими клетками зернистого слоя и оболочек фолликулов, а также в корковом веществе надпочечников. Основным гестагеном считают прогестерон.
- Основная функция эстрогенов и прогестинов - обеспечение овуляции, оплодотворения, сохранения и развития беременности, родов, а также (опосредованно через ЦНС) полового поведения.
- Эстрогены действуют строго взаимосвязано с прогестинами и гонадотропинами ЛГ и ФСГ.
- Прогестерон обеспечивает разрыв созревшего фолликула, сохранение беременности, ингибируя координированное действие ГМК матки, стимулирует формирование новых железистых элементов и рост молочных желёз в период беременности.

Эстрогены

К ЛС этой группы относят:

- Этинилэстрадиол
- Эстрогены конъюгированные
- Эстриол
- Эстрадиол

Фармакокинетика: Синтетические препараты эстрогенов хорошо абсорбируются при пероральном приёме. Эстрогены выводятся почками в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами после биологической трансформации в печени. Масляные растворы эстрогенов имеют замедленный печёночный клиренс (T в среднем составляет около 25 часов)

Показания и режим дозирования

- Бесплодие
- Синдром гипофункции яичников
- Климактерический и посткастрационный синдромы
- Дисфункциональные маточные кровотечения
- Пероральная контрацепция
(в комбинации с гестагенами)
- Для прекращения лактации

МНН	Особенности применения
Этинилэстрадиол	При аменорее, олигоменорее по 0,02-0,1 мг/сут в течение 20 дней, затем 5 дней прогестерон по 5 мг в/м; при дисменорее с 4-5-го дня цикла по 0,01- 0,03 мг/:ут, в последующие 3 дня по 0,01 мг 3 раза в день;
Эсторгены конъюгированные	Уменьшают или купируют проявления климактериче синдрома; в непрерывном режиме по 0,625-1,25 ? (после надвлагалищной ампутации матки); без оперативного вмешательства с 15-го по 21-й дни добавляют гестагены
Эстриол	Восстанавливает влагалищный эпителий при атрофических изменениях; назначают внутрь по 4-8 мг 1 раз в сутки в течение 2-3 нед, затем дозу снижают до 1 мг; интравагинально назначают по 0,5 мг 1 раз по сутки в течение 2-3 нед
Эстрадиол	В период менопаузы назначают внутрь по 2-4 мг/сут; трансдермальный пластырь накладывают на спину, живот или бедро 2 раза в неделю, начиная с 50 мг, затем уменьшая дозу; гель наносят на любой участок кожи. Эстрадиол у женщин без гистерэктомии чередуют с гестагенами

Противопоказания

- Хронический активный гепатит и цирроз печени
- Тромбофлебиты
- Фибромиома матки
- Эндометриоз
- Рак молочной железы, эндометрия и шейки матки
- Беременность
- Порфирия.

Побочные эффекты:

Тошнота, головная боль, отёки, тромбофлебиты и тромбозмболии, маточные кровотечения, изменение либидо, увеличение миомы матки, при наружном применении гиперемия, зуд.

Гестагены

К гестагенам относят:

- Прогестерон
- Гестринон
- Дидрогестерон
- Аллилэстренол
- Левоноргестрел
- Линэстренол
- Медроксипрогестерон
- Норэтистерон
- Мегестрол
- Этистерон
- Гестонорона капроат.

Фармакокинетика

Гестагены метаболизируются при первом прохождении через печень. При любом пути введения метаболизируются в печени до прегнандиола и прегненолона, экскретируются почками.

Показания:

- Угрожающий или привычный выкидыш на ранних сроках беременности,
- Пероральная контрацепция (чаще в комбинации с эстрогенами),
- Дисфункциональные маточные кровотечения (недостаточность лютеиновой фазы),
- Эстрогензависимые опухоли (рак молочной железы и эндометрия),
- Эндометриоз,
- Гиперплазия эндометрия,
- Предменструальный синдром,
- Мастопатия,
- Полименорея,
- Бесплодие,
- Для подавления овуляции и овуляторных болей.

МНН	Особенности применения
Аллилэстренол	При угрожающем выкидыше по 5 мг 3 раза в сутки, при привычном выкидыше по 5-10 мг в сутки в течение 1 мес, затем дозу уменьшают. За 15 дней до родов приём препарата следует прекратить
Гестринон	При эндометриозе по 2,5 мг 3 раза в неделю в течение 6 мес или в первый и 4-й дни менструации в течение 6 мес
Дидрогестерон	При бесплодии по 5 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день цикла в течение 6 мес, при угрожающем выкидыше 40 мг, затем по 5-10 мг через каждые 8 ч, при эндометриозе по 5-10 мг 2-3 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла, при аменорее по 5 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день в сочетании с 0,05 мг этинилэстрадиола с первого по 25-й день, при дисфункциональном маточном кровотечении по 5 мг в сочетании с 0,05 мг этинилэстрадиола 4 раза в сутки в течение 5-7 дней
Левоноргестрел (постинор)	Для экстренной контрацепции по 1 таблетке после полового акта
Левоноргестрел (мирена)	Внутриматочное средство вводят в полость матки на 7-й день цикла сроком на 5 лет
Левоноргестрел (норплант)	6 капсул вводят под кожу в области плеча сроком на 5 лет для длительной контрацепции
Левоноргестрел (микролют)	Для контрацепции по 1 драже ежедневно в одно и то же время, начиная с первого дня менструального цикла
Линэстренол	При полименорее по 5 мг в день с 14-го по 25-й день цикла, при эндометриозе по 5-10 мг/сут в течение 6 мес, при мастопатии по 5-10 мг с 10-го по 25-й день цикла, для подавления овуляции, овуляторных болей по 5 мг с первого дня цикла в течение нескольких месяцев, для контрацепции по 0,5 мг ежедневно с по 0,5 мг с первого по 28-й день цикла

Медроксипрогестерон	При раке эндометрия и раке почки по введению депо-формы в/м по 500-1000мг/нед: при раке молочной железы внутрь по 400- 1200 мг/сут в течение 28 дней, поддерживающая доза 500 мг 1 раз в неделю; для контрацепции 150 мг каждые 3 мес., при эндометриозе по 500 мг 1 раз в неделю
Мегестрол	При раке молочной железы 160 мг/сут (по 40 мг 4 раза в сутки), при карциноме эндометрия 40-320 мг/сут в 4 приема
Норэтистерон	При эндометриозе по 5мг/сут с 5-го по 25-й день цикла в течении 6 мес; при ПМС, Мастодинии по 5 мг с 16-го по 2-й день; при ДМК, гиперплазии эндометрия по 5-10 мг в течение 6-12 дней, затем с 16-го по 25-й день цикла в течение 3-6 мес.
Этистерон	Сублингвально по 0,01-0,02 г 2-3 р максимальная сублингвальная доза 0,06 г
Гестонорона капроат	Раке эндометрия и молочной железы по 2 мл еженедельно в течение 2-3 мес

Противопоказания:

- Лактация
- Острая сердечная недостаточность
- Тяжёлые поражения печени, почек, сосудов
- Нарушение обмена веществ
- Повышенная чувствительность к прогестерону.

Побочные эффекты:

- Слабость
- Сонливость
- Головная боль
- Бессонница
- Отёки
- Увеличение массы тела
- Дисфункциональные маточные кровотечения
- Диспептические расстройства
- Пигментация кожи
- Депрессия
- Аллергические реакции.

Антиэстрогены: Кломифен, Тамоксифен.

Механизм действия:

Механизм действия обусловлен способностью связываться с рецепторами эстрогенов. В малых дозах они уменьшают содержание циркулирующих эстрогенов и по принципу обратной связи способствуют увеличению секреции гонадотропинов, индуцируя овуляцию. В больших дозах препараты блокируют рецепторы эстрогенов и тормозят секрецию гонадотропинов. Тамоксифен в основном используют в качестве противоопухолевого средства при эстрогензависимых опухолях. Кломифен применяют для индукции овуляции.

Фармакокинетика

Кломифен быстро и полностью всасывается из ЖКТ, метаболизируется в печени, экскретируется с жёлчью, подвергаясь энтерогепатической рециркуляции. Время полувыведения составляет 5-7 сут. Тамоксифен также хорошо абсорбируется из ЖКТ. Препарат метаболизируется микросомальными ферментами печени с образованием метаболитов (основные - М-дезметилтамоксифен и 4-гидроксита-моксифен), выводится в виде метаболитов кишечником.

Показания и режим дозирования

Тамоксифен назначают при раке молочной железы (у женщин в менопаузе), меланоме, раке почек, предстательной железы, эндометрия.

Кломифен применяют для индукции овуляции при ановуляторной дисфункции яичников и связанным с ней бесплодием, дисфункциональных маточных кровотечениях, дисгонадотропной форме аменореи, галакторее, синдроме Стейна-Левенталя.

МНН	Особенности применения
Тамоксифен	По 0,02 г 2 раза в сутки длительно (2-3 года) при раке молочной железы у женщин (в менопаузе), меланоме, раке почки, эндометрия
Кломифен	По 0,05 г 1 раз в сутки с 5-го дня цикла на 5 дней. Овуляция обычно наступает с 11-го по 15-й день (если не наступила, то в следующем цикле необходимо повторить)

Противопоказания :

Тамоксифена - беременность, тромбоз, тромбоз вен.

Кломифена - нарушение функций печени, патология зрения, кисты яичников, органические заболевания ЦНС, маточные кровотечения, беременность.

Побочные эффекты:

Тошнота, рвота, тромбоцитопения, нарушение зрения, кожный зуд, депрессия, приливы жара, влагалищные кровотечения, отёки, образование кист яичников, у женщин - боли в нижнем отделе живота и в области молочных желёз, повышение вероятности возникновения многоплодной беременности.

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Классификация

Препараты инсулина подразделяют на 4 поколения.

- Препараты I поколения - препараты животного происхождения (из поджелудочных желёз свиней и крупного рогатого скота в произвольных соотношениях) содержат различные примеси (например, проинсулин, глюкагон, соматостатин, полипептиды) до 20%.
- Препараты II поколения (монопиковые) - содержание примесей составляет до 0,5%.
- Препараты III поколения - препараты, полностью очищенные от примесей (монокомпонентные).
- Препараты IV поколения - инсулин человека, полученный генноинженерным способом.

МНН	Время появления эффекта	Время развития макс. Эффекта (ч)	Длительность действия (ч)
Короткодействующие инсулины			
Инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин растворимый (свиной монокомпонентный, человеческий генноинженерный, человеческий полусинтетический)	30 мин	1-4	5-8
Инсулины средней продолжительности действия			
Инсулин двухфазный (человеческий генноинженерный, человеческий полусинтетический), инсулин лизпро двухфазный, инсулинаминохинурид свиной монокомпонентный, инсулина-цинк свиного монокомпонентного, комбинированного суспензия, инсулина-цинк свиного монокомпонентного, кристаллического суспензия, инсулина-цинк человеческого генноинженерного, человеческого полусинтетического комбинированного суспензия, инсулин-изофан свиной монокомпонентный, человеческий генноинженерный, человеческий полусинтетический	30-90 минут	4-8	10-16 (20)
Инсулины длительного действия			
Инсулин гларгин, инсулина-цинк (человеческого генноинженерного) кристаллического суспензия	3-4 ч	8-18	24-28

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Механизм действия инсулина на углеводный обмен включает облегчение транспорта глюкозы через клеточные мембраны, активацию гексокиназы, способствующей превращению глюкозы в глюкозо-6-фосфат, активацию гликоген синтетазы (стимуляция гликогеногенеза), снятие ингибирующего действия на секреторные клетки гормонов гипофиза. Инсулин также стимулирует синтез белков, снижает содержание свободных жирных кислот в крови. Инсулин метаболизируется почти во всех тканях организма, однако основная его часть расщепляется в печени, почках, поджелудочной железе и плаценте под действием глутатион-инсулин трансгидрогеназы (инсулиназы). Время выведения инсулина из крови составляет 3-5 мин.

Показания и режим дозирования

Сахарный диабет I типа (инсулинзависимый), прекоматозные и коматозные диабетические состояния (кетоацидотическая, молочно-кислая, гиперосмолярная комы); ювенильный сахарный диабет; сахарный диабет II типа (инсулиннезависимый) при резистентности к пероральным гипогликемическим препаратам или наличии противопоказаний к их приёму, прекоме и диабетической коме, беременности и кормлении грудью, сопутствующих тяжёлых заболеваниях, оперативных вмешательствах.

Дозирование осуществляют индивидуально с учётом суточного профиля гликемии и глюкозурии. Необходимо учитывать, что цель оптимального подбора препаратов для инсулинотерапии - достижение максимальной компенсации не только углеводного обмена, но и других нарушений метаболизма. Дозу инсулина необходимо корректировать при изменении режима питания, повышенных физических нагрузках, инфекционных заболеваниях, хирургических операциях, выраженном нарушении функций почек, беременности и лактации.

Побочные эффекты

Аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока), гипогликемия, липодистрофия в месте частых инъекций инсулина. Гипогликемию необходимо немедленно купировать приёмом легко усваиваемых углеводов, при развитии комы - внутривенной инфузией 60-80 мл 40% раствора глюкозы. Инъекции высокоочищенного свиного или человеческого инсулина непосредственно в участок атрофии подкожной жировой клетчатки часто приводят к восстановлению ткани.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Препараты гормонов щитовидной железы:

- Животного происхождения: тиреоидин, получаемый из высушенной ткани щитовидной железы убойного скота
- Синтетического происхождения: левотироксин натрий, лиотиронин,
- комбинация с калия йодидом

Фармакокинетика

- Лиотиронин начинает действовать через 6-8 ч, из организма выводится быстро. Он в 4-8 раз активнее левотироксина натрия, лучше всасывается из ЖКТ (до 95% дозы). Препарат не применяют для обычной заместительной терапии, он показан при неотложных состояниях.
- Левотироксин натрий - препарат выбора для длительной заместительной терапии гипотиреоза. $T_{1/2}$ препарата составляет 7 сут, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Кроме того, поскольку 80% циркулирующего T_3 образуется в результате периферического дейодирования тироксина, при назначении препарата в крови повышается содержание обоих гормонов.

Показания к применению

первичный и вторичный гипотиреоз

аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото)

диффузный токсический зоб в стадии медикаментозной ремиссии с целью предотвращения зобогенного эффекта мерказолила

узловой зоб с явлениями гипотиреоза

рак щитовидной железы

диффузный нетоксический зоб.

МНН	Особенности применения
Монокомпонентные	
Левотироксин натрия	Начальная доза 12,5-25 мкг/сут, средняя суточная доза 25- 100 мкг, кратность 1 раз в сутки за 20-30 мин до еды, поддерживающая доза 25-200 мкг/сут. При врождённом гипотиреозе детям до 12 мес назначают по 25-50 мкг, 1-5 лет - до 100 мкг, 5-12 лет - до 150 мкг, старше 12 лет - до 200 мкг
Лиотиронин	Начальная доза 10-20 мкг/сут, поддерживающая 20-100 мкг. Суточную дозу делят на 3 приёма
Комбинированный	
Комбинированные Левотироксин натрий + лиотиронин	1 раз в сутки утром за 30 мин до завтрака, начальная доза 25-40 мкг левотироксина натрия и 5-10 мкг лиотиронина. Каждые 2 нед увеличивают дозу вдвое вплоть до достижения эутиреоидного состояния. Поддерживающая доза 100- 200 мкг левотироксина натрия и 20-40 мкг лиотиронина
Левотироксин натрий + калия иодид	Натошак за 30 мин до еды. Начальная доза 1/2 таблетки в день, через 2-4 нед дозу увеличивают до 1 таблетки в день
Тиреокомб (содержит левотироксин натрий 70 мкг, калия иодид 150 мкг и лиотиронин 10 мкг)	Средняя дозировка в начале лечения составляет 1/2 таблетки в сутки, поддерживающая доза 1-4 таблетки в сутки

Противопоказания

препараты

в основном назначают в качестве жизненно необходимой заместительной терапии. Необходимо соблюдать осторожность у больных в остром периоде инфаркта миокарда, с высокой стабильной артериальной гипертензией, хроническими формами ИБС, нарушениями

Побочные эффекты

Наиболее часто развиваются аллергические реакции на тиреоидин (связаны с наличием йодных и белковых примесей), тахикардия и повышение АД при неправильном подборе дозы препарата, иногда диспептические расстройства (боли в животе, тошнота).

Антитиреоидные средства

Тиамазол и Пропилтиоурацил

Производное имидазола Тиамазол, а также Пропилтиоурацил вызывают блокаду синтеза тиреоидных гормонов (в частности, препятствуют образованию Т3 и Т4 из йодтирозинов).

Фармакокинетика

При приёме внутрь Тиамазол быстро (в течение 20-30 мин) всасывается в кишечнике. $T_{1/2}$ составляет 6 ч, до 70% дозы экскретируется с мочой в метаболизированном виде в течение 48 ч. Один из метаболитов карбимазол обладает фармакологической активностью.

Показания и режим дозирования

- Тиреотоксикоз (например, при диффузном токсическом зобе, тиреотоксической аденоме)
- Подготовка пациентов к радикальному лечению (струмэктомии или терапии радиоактивным йодом).

Противопоказания

Тиамазол противопоказан при беременности, кормлении грудью, заболеваниях крови, протекающих с лейкопенией и гранулоцитопенией; относительное противопоказание - узловой зоб, однако при тяжёлом течении тиреотоксикоза лечение тиамазолом целесообразно для подготовки к операции.

Побочные эффекты

Возможные побочные токсикоаллергические, медикаментозный гинений необходима временная отмена препарата.

Лекарственное взаимодействие

Пациентам, принимающим Тиамазол, противопоказаны ЛС, угнетающие лейкопоз (например, производные пиразолона, сульфаниламиды). Комбинированная терапия с бета 3-адреноблокаторами ускоряет наступление ремиссии (они блокируют (3-адреностимулирующий эффект тиреоидных гормонов, уменьшают трансформацию Т4 в Т3). 3-Адреноблокаторы противопоказаны при выраженной сердечной недостаточности на фоне тиреотоксикоза.

- Препараты йода в больших дозах препараты йода тормозят выделение тиреоидных гормонов (в небольших - необходимы для их синтеза).
- Калия йодид назначают в дозе 60 мг, максимальный эффект развивается через 1-2 нед лечения.

Побочные эффекты:

Гиперсаливация, кашель с мокротой, диарея, кожная сыпь, неприятный привкус во рту, аллергические реакции.

Радиоактивный йод избирательно накапливается в щитовидной железе ((¹³¹I-излучение проникает в её ткани на 0,5 мм). Период полураспада равен 8 дням.

Клинический эффект после однократного введения развивается через 1-3 мес. Радиоактивный йод применяют для лечения гипертиреоза. Недостатки препарата - медленное развитие эффекта, сложность определения адекватной дозы, имеющиеся сведения о развитии рака щитовидной железы, особенно у лиц молодого возраста.