**Лекция №** **10**

**Тема** «Препараты гормонов половых желез, коры надпочечников»

**План лекции:**

1) Функции половых гормонов.

2) Препараты мужских половых гормонов. Андрогены.

3) Препараты женских половых гормонов. Эстрогены.

4) Антигормональные препараты.Антиэстрогены и антиандрогены.

5) Препараты гормонов коры надпочечников.

Половые гормоны вырабатываются половыми эндокринными железами. В мужском организме - семенниками в яичках, в женском организме – яичниками; и в небольшом количестве синтезируются корой надпочечников. Их продукция регулируется гонадотропными гормонами аденогипофиза: фолликулостимулирующим гормоном, который регулирует функции яичников, функции семенников (формирование сперматозоидов, стимуляция сперматогенеза); сенсибилизацию их к лютеинизирующему гормону; продукцию тестостерона яичками. Лютеинизирующим гормоном, который стимулирует следующие функции яичников и семенников: синтез половых (мужских и женских) гормонов; стимуляцию роста и созревание фолликулов; овуляцию; образование и функционирование желтого тела.

**Препараты мужских половых гормонов. Андрогены.**

Андрогенные гормоны вырабатываются в яичках, интерстициальными клетками, и необходимы для формирования первичных и вторичных половых признаков мужчины. После полового созревания, андрогены регулируют сперматогенез, потенцию, а так же оказывают анаболическое действие(стимулируют синтез белка), тормозят катаболические процессы(распад белка). Основным андрогеном является тестостерон. В медицинской практике используют его синтетические аналоги:

Метилтестостерон, Тестостерона ацетат, Тестэнат, Тетрастерон и др. Это маслянные растворы по 1-2 мл, в ампулах для в/м введения.

Показания к применению:функциональные нарушения половой сферы: мужское бесплодие; эндокринная импотенция, половой инфантилизм, мужской климакс; остепороз. У женщин для лечения эстрогензависимых миомы, рака матки, молочной железы, яичников, т.к. андрогены блокируют эстрогеновые рецепторы и снижают действие эстрогенов.

Побочные эффекты**:** повышенная половая возбудимость, симптомы маскулинизиции (вирилизма) у женщин (развитие вторичных половых признаков по мужскому типу: огрубение голоса, рост волос на лице, атрофия молочных желез), отеки, тошнота, желтуха, гиперкальциемия и др.

Тестостерон и его аналоги не применяются как анаболики, в связи с их мощным андрогенным эффектом. Противопоказания: рак предстательной железы.

**Препараты женских половых гормонов**. **Эстрогены**.

Эстрон «Фемидин», «Прогинон» применяют при патологиях, связанных с недостаточной функцией яичников, климаксе, для профилактики и лечения остеопороза и др.

эстрадиол «климара», «эстродерм» накожный пластырь, применяется при климаксе.

Эстрадиола дипропионат 0,1% масляный раствор по 1мл № 10. Вводится в/м. Применяют при радиационном облучении у мужчин, для повышения уровня лейкоцитов, в связи с гемостимулирующим действием.

Эстрадиол «климактерин» драже №50 применяют при ангионевротических расстройствах при климаксе у женщин.

Эстрадиола валерат «прогинова-21» драже применяют при климактерических расстройствах и остеопорозе.

Этинилэстрадиол «Микрофоллин» таблетки, применяется при гипофункции яичников и нервно-сосудистых расстройствах на этом фоне, аменорее, дисменорее, недоразвитой матке, климаксе, андрогензависимом раке простаты у мужчин, раке молочной железы у женщин старше 60 лет. Оказывает контрацептивное действие и является основным эстрогенов в составе КОК. Хорошо переносится в большмих дозах, побочные эффекты редки.

Синестрол таблетки и масляные растворы 0.1% по 1 и 2 мл, в/м, п/к показания такие же как и удругих эстрогенов, а так же для уменьшения лактации в послеродовом периоде, отсутствии цикла, бесплодии и др. патологиях половой системы у женщин. В онкологии применяется только для лечения злокачественных опухолей.

Димэстрол 0.6 % масляный раствор по 2 мл применяется как Синестрол и Диэтилстильбэстрол, но действует более продолжительно, обычно его вводят в/м 1 раз в неделю. На курс лечения назначают 2-3 инъекции.

**Фосфэстрол**  раствор для внутривенных инъекций 6%. Прочно связываясь с цитоплазматическими рецепторами половых гормонов, препятствует реализации эффектов андрогенов у больных с андрогензависимыми неопластическими процессами (аденокарцинома предстательной железы). Это приводит к замедлению роста первичной опухоли.

Сигетин таблетки по 0.1 и 0.05 (при климаксе) и раствор 1% по 1-2 мл для в/в введения. По химическому строению похож на Синестрол, но эстрогенного действия не оказывает. Он стимулирует выработку гонадотропного гормона аденогипофиза и работу центров гипоталамуса, поэтому эффективен при легких климактерических расстройствах. Применяется для ускорения родов, усиливает сокращения матки, улучшает плацентарное кровообращение и применяется для профилактики и лечения внутриутробной асфиксии плода. Противопоказания: отлойка плаценты, сильные кровопотери.

**Общие показания к применению эстрогенов:** гипофункция яичников, половой инфантилизм, эндокринное бесплодие, менопауза, слабость родовой деятельности, аменорея, дисменорея, остеопороз, маточные кровотечения, контрацепция (чаще эстроген в комплексе с гестагеном).

**Гормональные контрацептивные средства** применяются для предупреждения нежелательной беременности. Это эстроген-гестагенные или гестагенные препараты. Сюда относятся КОК (комбинированные оральные контрацептивы), монофазные: «ноновлон», «ригевидон», «мерсилон», «новинет», «силест»; двухфазные: «антеовин»;

трехфазные: «триквилар», «три-регол», «тризистон», «три-мерси».

К гестагенные циклическим относят мини-пили, которые содержат меньшее количество гестагена, чаще левоноргестрела, они принимаются с 1 дня цикла, без перерыва: «микролют», «эксклютон», «микронор».

Посткоитальные: «постинор».

Пролонгированного действия, «норплант» 6 капсул для имплантации под кожу, действуют до 5 лет.

Эмульсия «Депо-провера» для в/м введения, действует 3-6 месяцев.

Комбинированные препараты отличаются составом и количественным содержанием гормонов. Обычно упаковка содержит 21 таблетку. Монофазные препараты имеют одинаковые таблетки по количеству содержания гормонов, прием начинают с 1 дня цикла (некоторые с 5 дня) по 1 таблетке вечером в течении 21 дня. Затем следует перерыв 7 дней. В этот период обычно наступает очередная менструация. Затем прием повторяют по прежней схеме. Двухфазные содержат 2 вида таблеток разного цвета, отличающихся содержанием гормонов. Трехфазные содержат 3 вида таблеток разного цвета, отличающихся содержанием гормонов. Их принимают по номеру или по стрелочке указанных на упаковке. Они переносятся лучше т.к. изменение концентрации гормонов на протяжении всего цикла совпадает с естественным изменением гормонального фона в организме женщины в разные фазы цикла. Комбинированные препараты назначают и для лечения эндометриоза, аменореи, дисменореи, некоторых видов бесплодия. Гестагенные циклические назначаются при непереносимости комбинированных препаратов. Посткоитальные содержат большое количество гестагена, принимаются однократно, не позднее 72 часов после полового акта, не чаще 2 раз в месяц.

Механизм контрацептивного действия: подавление овуляции за счет снижения секреции ЛГ и ФСГ, в результате действия на гипофиз избыточного количества гормонов по сравнению с физиологическим; торможение гестагеном моторики фаллопиевых труб, что увеличивает время прохожденияяйцеклетки в полость матки и предупреждает оплодотворение яйцеклетки; повышение вязкости и кислотности слизи в шейке матки, что препятствует прохождению сперматозоидов в полость матки и ускоряет их гибель; под влиянием избыточного гестагена в эндометрии нарушаются обменные процессы, фаза пролиферации очень быстро переходит в фазу секреции, имплантация оплодотворенной яйцеклетки и развитие беременности становится невозможным. Применение гормональных контрацептивов должно проводится только по назначению гинеколога, под врачебным контролем. Выбор препарата основывается на индивидуальном гормональнос статусе женщины, месячном цикле и др. индивидуальных особенностях и состоянии здоровья. **Побочные эффекты** ярко выражены в первые дни приема, затем снижаются или исчезают: диспепсия, повышение давления, головная боль, тошнота, депрессия, увеличение массы тела, развитие тромбофлебитов, маточные кровотечения и др.

**Противопоказания** так же многочисленны: склонность к тромбозам, беременность, заболевания печени, нарушения кровообращения, диабет, неврозы, психозы, гипертония, эпилепсия, склероз и др.

Совместный прием с противосудорожными средствами и антибиотиками ослабляет контрацептивный эффект.

**Положительные эффекты от длительного приема КОК:** стабилизация менструального цикла;дисменорея и пмс возникают реже;снижается риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза; рака эндометрия и яичников, образования доброкачественных опухолей, кистоза яичников и молочных желез, аменореи, бесплодия, эндометриоза.

**Антигормональные препараты. Антиэстрогены и антиандрогены.**

Связываются с рецепторами эстрогена в гипоталамусе и в яичниках, чем и блокируют влияние эстрогенных гормонов на организм.

**Кломифена цитрат «Клостилбегит», «Серофен», «Кломид»** таблетки №10 и №30 .

Хорошо проникает в ЦНС и блокирует эстрогеновые рецепторы гипофиза и гипоталамуса, снижается влияние эстрогенов и включается отрицательная обратная связь, в результате чего усиливается секреция ГТГ(ЛГ и ФСГ) гипофизом, которые стимулируют овуляцию. Применяется при нарушении функции яичников, и связанном с этим бесплодии, маточных кровотечениях, аменорее. В больших дозах применяется при раке молочной железы.

У мужчин применяется при андрогенной недостаточности, олигоспермии, задержке полового и физического развития у мальчиков. Это тоже связано с влиянием на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза.

Побочные эффекты: гиперстимуляция яичников, боли в нижней части живота, метеоризм, увеличение размеров яичников, приливы крови к лицу, тошнота, диарея, психостения, тромбоэмболия, нарушения зрения.

Противопоказания: беремнность, аденома, заболевание ЦНС, болезни печени, склонность к тромбообразованию, лицам чья работа требует внимания, так как хорошо проникает в ЦНС.

**Тамоксифен «Нолвадекс»** таблетки. Не проникает через ГЭБ, и его действие распространяется только на периферии (молочные железы, эндометрий) и применяется как противоопухолевое средство при эстрогензависимом раке молочной железы у женщин, в некоторых случаях рака эндометрия, почек.

**Торемифен «Фаристон»** таблетки.

Аналогичен тамоксифену,применяется при раке молочной железы.

**Мифепристон** синтетическое [стероидное](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B8%D0%B4) анти[прогестагенное](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B3%D0%B5%D0%BD) средство, не обладающее [гестагенной](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B3%D0%B5%D0%BD) активностью. Используется для подготовки и индукции родов при нормальной доношенной беременности, для посткоитальной (экстренной) контрацепции, для прерывания нежелательной [беременности](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C) на ранних сроках без хирургического вмешательства -[медикаментозный аборт](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%BE%D0%B7%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D1%80%D1%82). Под воздействием мифепристона блокируются [прогестероновые](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%BD) рецепторы, повышается сократительная способность [миометрия](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9C%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%B9&action=edit&redlink=1). Мифепристон стимулирует высвобождение интерлейкина-8 в хориодецидуальных клетках, повышая чувствительность миометрия к [простагландинам](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B3%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D0%B4%D0%B8%D0%BD). Это способствует изгнанию [плодного](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BB%D0%BE%D0%B4_%28%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%8F%29) яйца из полости [матки](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B0_%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D1%89%D0%B8%D0%BD%D1%8B).

**Препараты гормонов коры надпочечников.**

Глюкокортикоиды выполняют жизненно важные физиологические функции, направленные в первую очередь на обеспечение устойчивости организма к различным экстремальным ситуациям: инфекции, оперативные вмешательства, травмы, сильные психические потрясения, военные действия, катастрофы и т.д. В нормальных условиях кора надпочечников продуцирует 20 мг Гидрокартизона с пиком секреции в 6-9 утра. В крови ГК связан альбуминами плазмы. В экстремальных ситуациях секреция достигает 200-250 мг ГК.К препаратам короткого действия относят

Кортизон, Гидрокортизон «Оксикорт», «Кортомицетин», «Сульфодекортем»

Среднего действия:

Преднизолон «Дермозолон», «Ауробин», Метилпреднизолон «Адвантан», «Метипред», «Депомедрол» «Адвантан»

Длительного действия:

 Дексаметазон «Дексона», «Дексокорт».

Триамцинолон «Берликорт», «Кеналог», «Полькортолон», «Триакорт», «Фторокорт»Флуоцинолона ацетонид «Синафлан», «Флуцинар», «ФлуцинарН»

Будесонид «Алупент», «Пульмикорт»

Бетаметазон «Белодерм», «Целестодерм В»

«Випсогал»

Беклометазон «Альдецин», «Беклазон», «Бекотид», «Бекодиск»

Флуметазона пивалат «Лоринден», «Лоринден С», «Локакортен», «Локакортен Н»

Ингакорт «Флунизолид»

 Флутиказон пропионат «Кутивейт», «Фликсоназе» «Фликсотид»

Из природных глюкокортикоидов, практическое применение нашли полученные синтетическим путем кортизон, гидрокортизон, дезоксикортикостерон. Получен целый ряд синтетических аналогов кортизона и гидрокортизона (преднизолон, дексаметазон и др.), которые более активны в меньших дозах, слабее проявляют минералокортикоидный эффект, меньше всасываются при местном использовании (Синафлан за счет атома фтора).

Механизм действия: подавляют «каскад арахидоновой кислоты» в самом начале: связываясь со специфическими рецепторами мембран клеток, влияют на РНК ядра клетки, где активируют синтезпептидного фермента липокортина, который подавляет фосфолипазу А2, которая запускает «каскада арахидоновой кислоты», что приводит к снижению продукции химических медиаторов воспаления простагландинов и лейкотриенов, вызывающих большинство локальных симптомов воспаления.

Показания: заместительная терапия в дозах, приближенных к физиологическим, при повреждении, удалении опухолях, раке коры надпочечников. Лечение болезни Аддисона (бронзовая болезнь, илигипокортицизм) развивается в результате гипофункции коры надпочечников (сниженной секреции альдостерона и кортизона). Ее симптомы: потемнение кожи (из-за избыточной продукции меланина), обезвоживание, нарушение основного обмена; потеря массы тела, тошнота, слабость, утомляемость, судороги, сердечнососудистая недостаточность до летального исхода.

При острой надпочечниковой недостаточности назначают в/в гидрокортизон по 100 мг каждые 6-8 часов несколько дней затем внутрь.

Терапия не эндокринных заболеваний, длится не менее 2-4 месяцев, при отдельных патологиях годами. Тяжелые аллергические заболевания, при неэффективности антигистаминных средствах (сывороточная болезнь, контактный дерматит, аллергия на лекарственные средства. Назначают внутрь, наружно в форме мазей, кремов, лосьонов. При анафилактическом шоке в/в в высоких дозах после иньекции адреналина. Кожные заболевания, дерматиты, экземы, нейродермит, псориаз. При тяжелом течении в/в в начале терапии, внутрь, местно: Мометазон фороат «Элоком» мазь, крем, лосьон; «Синафлан»; Флуметазон пивалат «Локакортен». Эти мази не всасываются в общий кровоток и практически не дают системных реакций. Поэтому не вызывают атрофии кожи, показаны детям. Глазные болезни, воспалительные и аллергические, в тяжелых случаях назначают в/в, затем внутрь, но чаще в форме глазных капель: «Софрадекс», «Преднизолон», «Дексаметазон» суспензия, мазей. Иммунодепрессивное действие применяется при пересадке и трансплантации органов для подавления отторжения новых тканей и при лечении аутоиммунных заболеваний.

 Побочные эффекты:синдром отмены, сопровождается атрофией желез до шока и летального исхода, с обострением болезни. Отменяют постепенно снижая дозу в течении нескольких месяцев.«Стероидный диабет» развивается под влиянии гормонов, при системном действии на основной обмен, что ведет к повышению глюкозы в крови (гипергликемия), обострению диабета в анамнезе, переходу диабета 2 типа в 1-ый.Синдром Иценко-Кушинга, обеднение жировых депо конечностей и перераспределение жира на лице «лунообразное лицо», шее, плечах, груди,ожирение, повышение АД, отеки в следствии задержки натрия и воды, гипокалиемия. Снижение иммунитета (иммунодепрессивное действие) приводящее к обострению хронический заболеваний(обострение туберкулеза и др.), развитию суперинфекции.Обострение язвенной болезни желудка, пищеварительного тракта, прободение скрытой язвы, геморрагический панкреатит.Остеопороз, в следствии усиления выведения кальция, приводящий к легкими переломам.Психическая гиперактивность, бессонница, эйфория до психоза.Атрофия кожи, миопатия, задержка роста у детей, замедление процессов регенерации, появление угрей, повышение внутриглазного давления до глаукомы, похудание.Повышение свертываемости крови с опасностью тромбообразования.Нарушение менструального цикла, гирсутизм.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1.Для чего применяются антигормональные препараты?

2.Какой побочный эффект кортикостероидов применяется в медицине?

3.Чем отличаются фторсодержащие препараты глюкокортикоидов?

4.При каких заболеваниях применяются препараты женских и мужских половых гормонов?

5.На чем основан принцип действия контрацептивов?

6.Чем отличаются мини-пили от других контрацетивов?

**Рекомендуемая литература:**

**Обязательная:**

1. [Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей / под ред. В. М. Виноградова. - 5-е изд., испр. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 864 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785299004021.html)

2. [Фармакология с общей рецептурой : учеб. / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с. : 26 ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414378.html)

3. [Фармакология с общей рецептурой : учебник / Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 464 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416662.html)

**Дополнительная:**

**1**. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.-1216с.

**2**. [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425183.html)

**3.** [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407103.html)

**4**. [Фармакология: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN5970402605.html)

**5.** [Фармакология : учебник. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408506.html)

**6.** [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко, О. Н. Чичен ков, В. В. Чурюканов, В. А. Шорр ; под ред. Д. А. Харкевича. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412824.html)

**7**. [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин, Т.А. Зацепилова, Б.К. Романов, В.Н. Чубарев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970410561.html)

**8.** [Основы фармакологии : учебник. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408964.html)

**Интернет-ресурсы:**

1.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс) URL: [http://www.rlsnet.ru/book Pharmacology.htm](http://www.rlsnet.ru/book%20Pharmacology.htm)

**Электронные ресурсы:**

1.Электронная библиотека по дисциплине. Лекция по теме: «Препараты гормонов половых желез, коры надпочечников».