



Гормональные средства

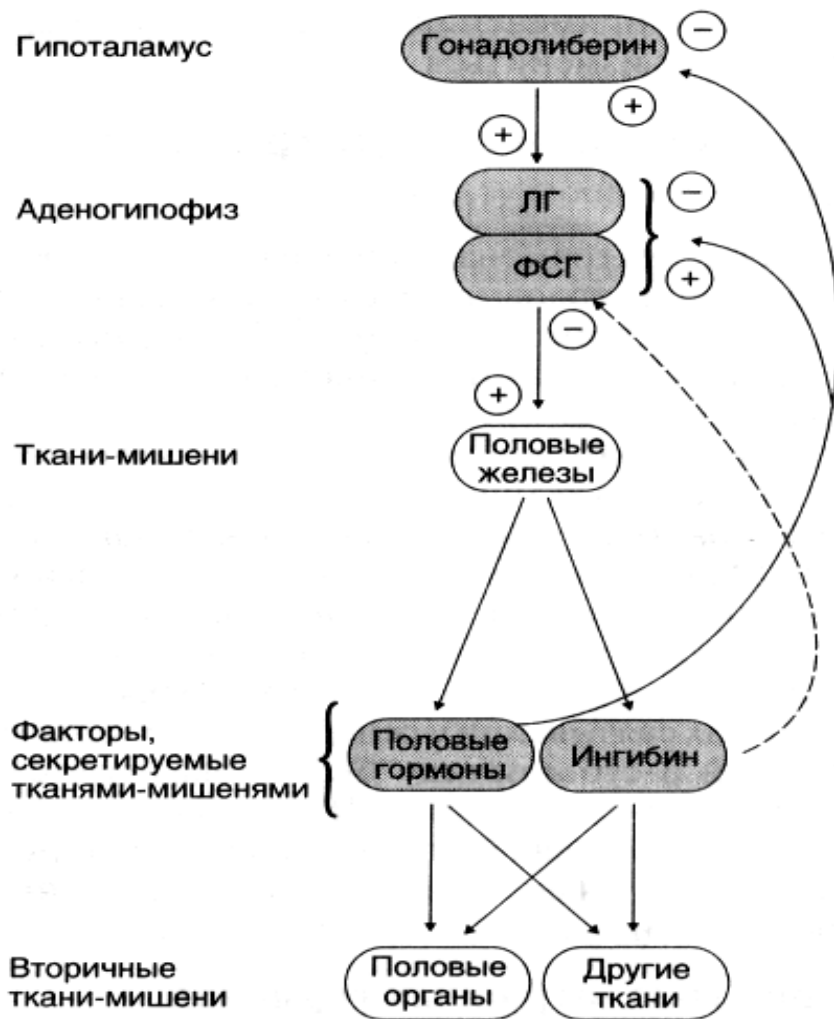
***Средства, влияющие на генеративные функции
Анаболические стероиды***

Лечебный факультет

План лекции

- Физиологические аспекты нейроэндокринной регуляции гонадотропных гормонов;
- Классификация половых гормонов и их механизм действия;
- Препараты половых гормонов (эстрогены, гестагены, андрогены и их антагонисты) классификация, механизм действия и фармакологическая характеристика отдельных препаратов;
- Гормональные контрацептивы. Классификация. Механизм действия и фармакологическая характеристика отдельных препаратов;
- Анаболические стероиды.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНАЯ СИСТЕМА



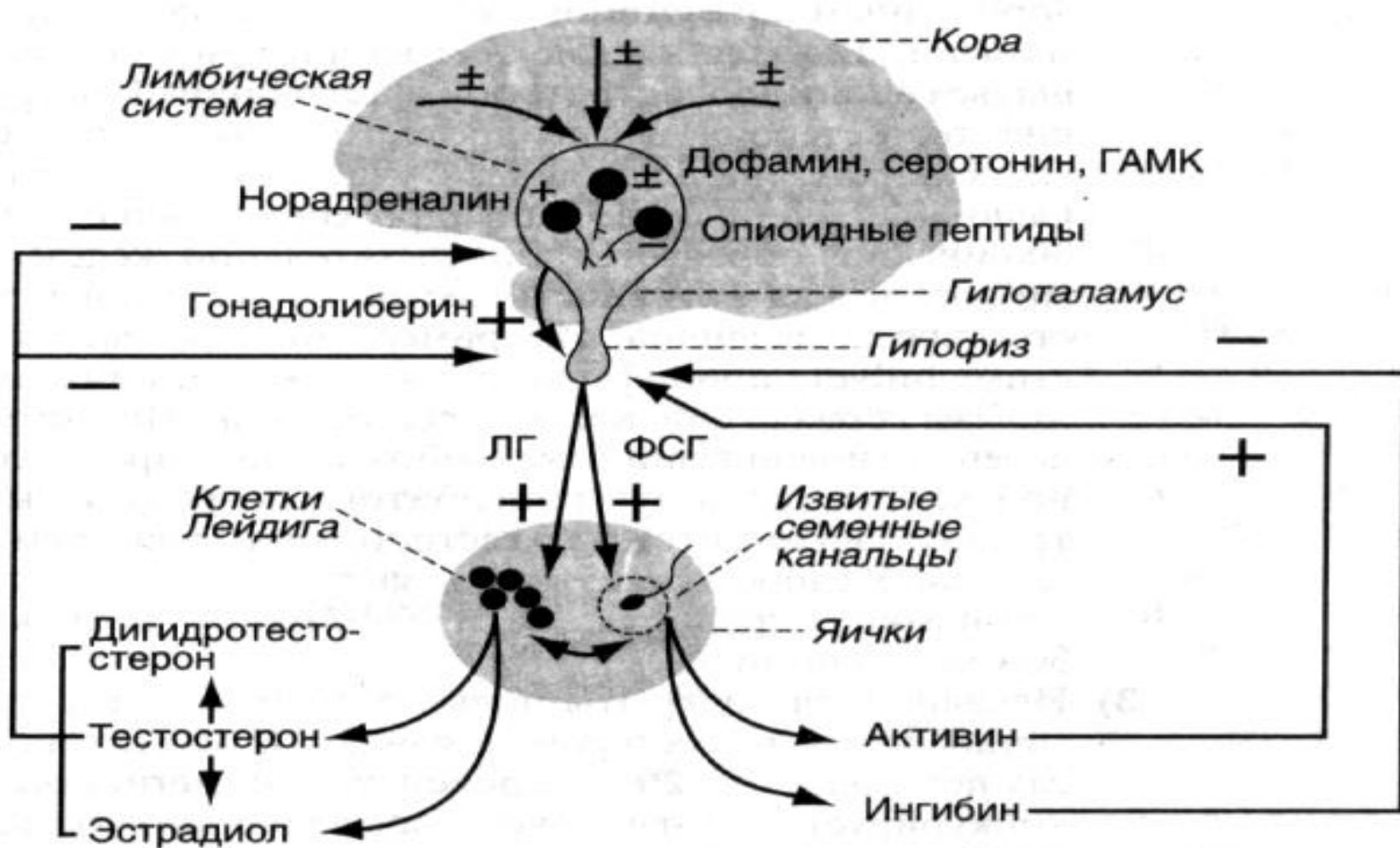
ФСГ

- в яичниках развитие фолликулов и синтез эстрогенов
- в семенниках – развитие семенных канальцев и сперматогенез

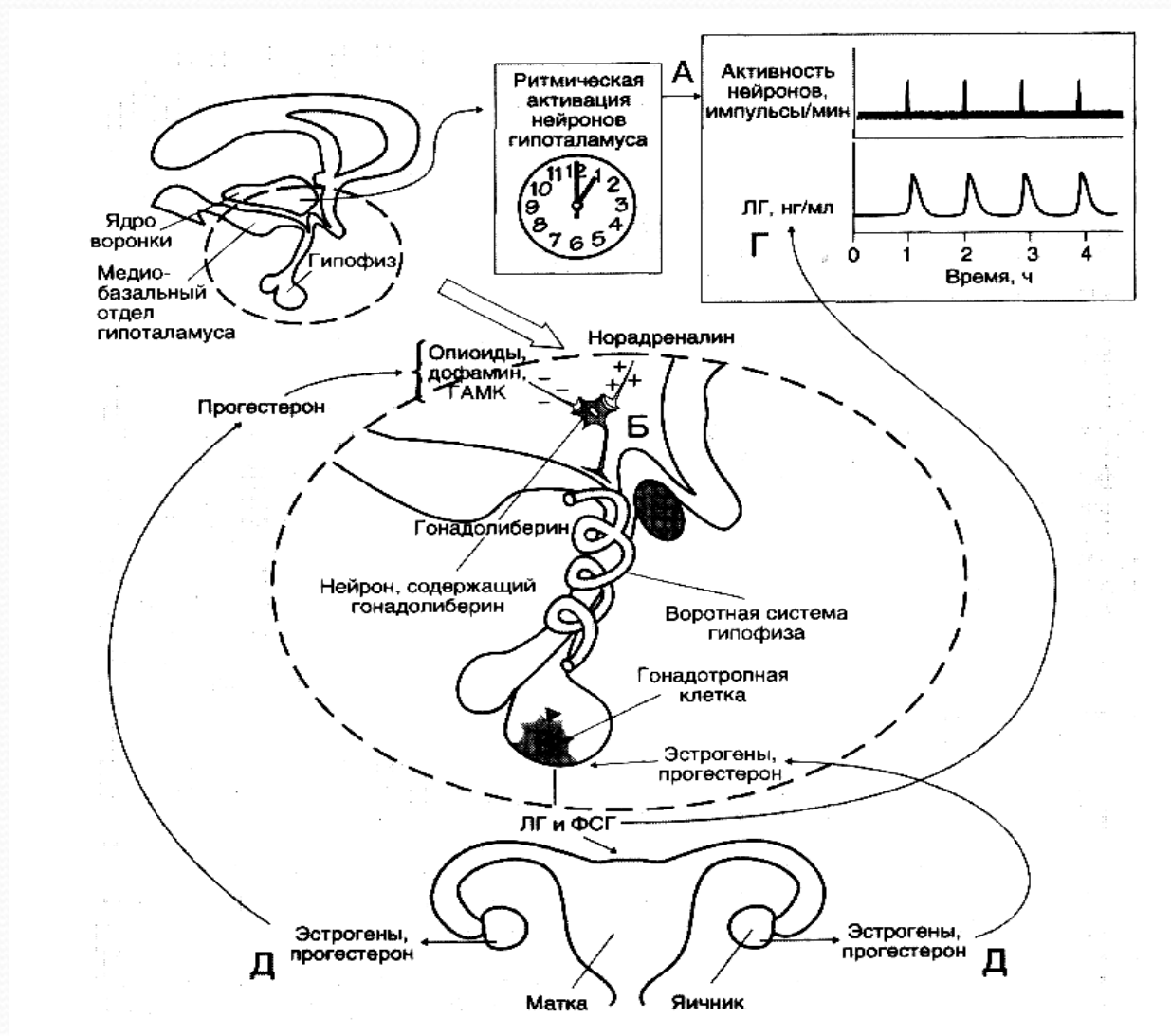
ЛГ

- в яичниках – способствует овуляции и превращению фолликулов в желтые тела, стимулирует синтез прогестерона и эстрогенов.
- В семенниках – стимулирует развитие интерстициальных клеток Лейдига и выработку ими тестостерона.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНАЯ СИСТЕМА У МУЖЧИН



НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН



ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ И РИЛИЗИНГ-ГОРМОНЫ

- **Гонадотропин-рилизинг-гормоны**

- Гонадорелин *
- Бусерелин *
- Трипторелин * (Декапептид, Диферелин)
- Гозерелин * (Золадекс)
- Лейпрорелин * (Люкрин Депо)

- **Гонадотропные гормоны**

- Лутропин альфа * (луверис)
- Фоллитропин альфа * (Гонал-Ф)
- Фоллитропин бета * (Пурегон)
- Урофоллитропин * (Метродин ВЧ)
- Гонадотропин хорионический * (Хорагон)
- Менотропин * (Гонадотропин менопаузный, Меногон, Менопур, Мерионал, Пергонал)

Антигонадотропные средства

- Даназол * (Данол)
- Гестринон * (Неместран)

ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ - ГОРМОНЫ

Гонадорелин *, Бусерелин *, Трипторелин
*, Гозерелин *, Лейпрорелин *

Механизм действия:

- при «пульсирующей» терапии стимулирует образование ЛГ и ФСГ
- при создании стабильной концентрации снижает образование ЛГ и ФСГ и как следствие ингибирует секрецию эстрогенов яичниками до состояния менопаузы.

Показания к применению:

- диагностика и лечение гипогонадизма
- при раке предстательной и молочных желёз
- лечение бесплодия (в том числе при проведении программы ЭКО)
- эндометриоз
- миома матки

ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ

- **фоллитропин альфа *** (Гонал-Ф) получен генно-инженерным методом из клеток яичника китайского хомячка
- **фоллитропин бета ***
- **урофоллитропин *** (смесь ФСГ и следы ЛГ) (из мочи женщин в менопаузе)
- **гонадотропин хорионический *** (содержит ФСГ и ЛГ) (из мочи беременных)
- **менотропин *** (содержит ФСГ и ЛГ) получают из мочи женщин в менопаузе

● **Механизм действия:**

- Взаимодействие со специфическими рецепторами на поверхности клеток-мишеней яичников и яичек
- стимуляция гаметогенеза и созревание фолликулов у женщин
- стимуляция сперматогенеза
- усиление синтеза мужских и женских половых гормонов

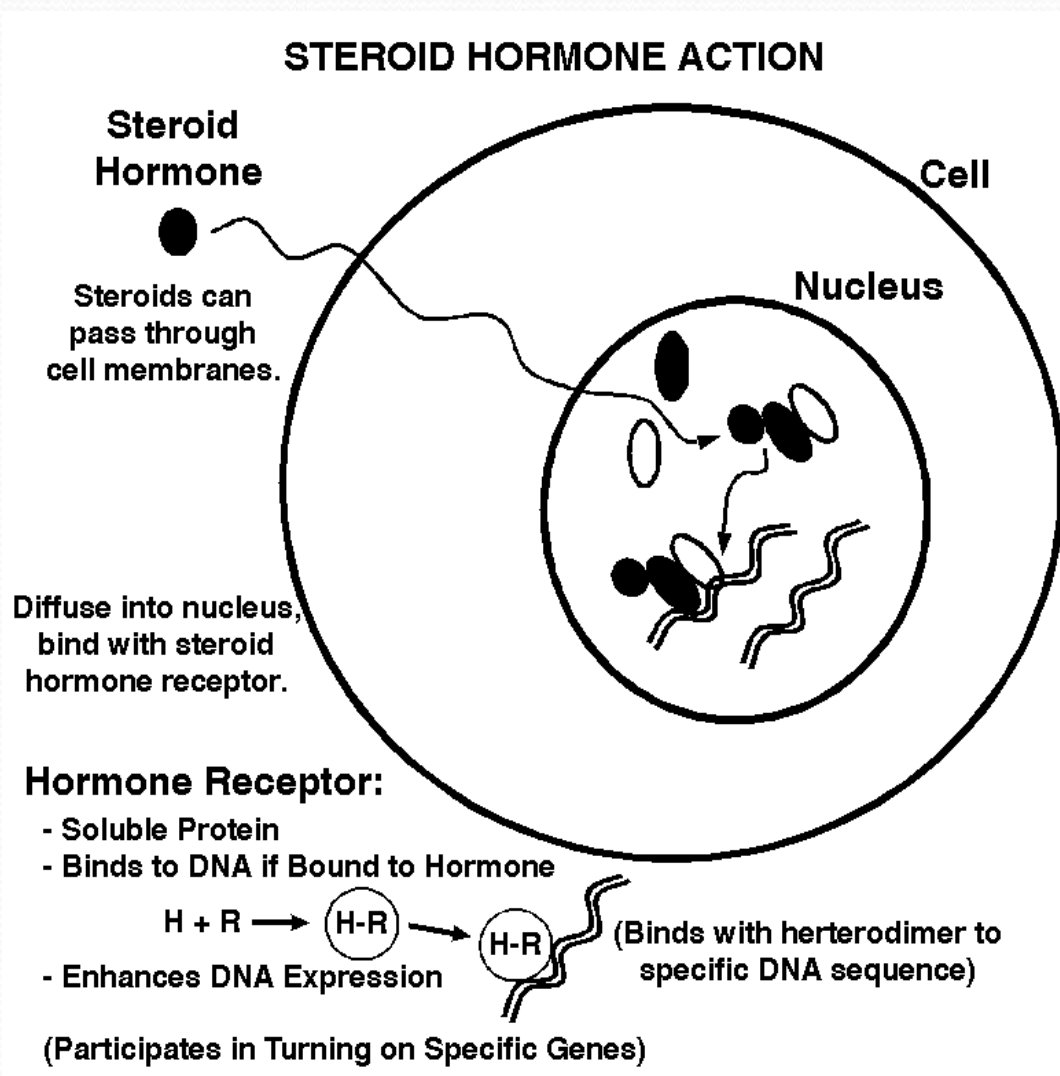
● **Показания к применению:**

- гипогонадотропный гипогонадизм
- Бесплодие у женщин, обусловленное хронической ановуляцией
- крипторхизм
- стимуляция сперматогенеза
- половой инфантилизм
- Невынашивание беременности и угрожающий самопроизвольный аборт

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ АНТАГОНИСТЫ

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ		АНТАГОНИСТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ
Эстрогены	Эстрадиол Эстрон Эстриол Этинилэстрадиол	Антиэстрогены
Гестагены	Прогестерон Прегнандиол	Антигестагены
Андрогены	Тестостерон Андростерон	Антиандрогены

ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ



Действуют внутриклеточно, в виде комплекса со специфическими рецепторами взаимодействует с ДНК и влияют на процессы транскрипции определенных белков.

Наибольшее количество рецепторов находится в матке, влагалище, грудных железах, а также в гипоталамусе и передней доле гипофиза.

ЭСТРОГЕННЫЕ И АНТИЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- **Естественные гормоны и продукты их метаболизма (стероиды)**
 - Эстрадиол * (Дерместрил, дивигель, климара, эстрожель)
 - Эстрон * (Цикловен, Эспин)
 - Эстриол * (Овестин, эстрокард)
 - Этинилэстрадиол *
- **Препараты половых гормонов и их аналоги**
 - Эстрадиола дипропионат (эстрадиол)
 - Эстрадиола валерил
 - Эстрадиол в комбинации с гестагеном (Анжелик, Климонорм, Климен, цикло-прогинова, Фемостон)
 - Этинилэстрадиол (Зарегистрирован в РФ только в составе комбинированных препаратов (гормональные контрацептивы))
- **Синтетические средства с эстрогенной активностью (нестероидной структуры)**
 - Гексэстрол *(Синэстрол)
 - Диэтилстильбэстрол * (Димэстрол)
- **Антагонисты эстрогенов**
 - Кломифен * (Клостилбегит)
 - Тамоксифен *

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ГЕСТАГЕНЫ И ИХ АНТАГОНИСТЫ (АНТИГЕСТАГЕНЫ)

- **Агонисты гестагеновых рецепторов**
 - Прогестерон и его аналоги
 - Гидроксипрогестерона капроат * (Оксипрогестерона капронат)
 - Медроксипрогестерон * (Депо-Провера, вераплекс)
 - Прогестерон * (Крайнон, Утрожестан)
 - Тиболон (ледибон, ливиал)
 - Тестостерон и его аналоги
 - Норэтистерон * (норколут)
 - норгестрел
- **Антагонисты гестагеновых рецепторов**
 - Мифепристон (RU-486)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АНДРОГЕНЫ И ИХ АНТАГОНИСТЫ (АНТИАНДРОГЕНЫ)

- **Естественные гормоны и продукты их превращения**
 - тестостерон
 - андростерон
- **Препараты половых гормонов и их аналоги**
 - Тестостерона пропионат *
 - Тестостерон смесь эфиров* (Омнадрен 250)
 - Тестостерона ундеканоат* (Андриол, Небидо)
 - Метилтестостерон
- **Антиандрогены**
 - **Блокаторы андрогенных рецепторов**
 - Ципротерон *
 - Ципротерон ацетат (Андрокур)
 - Флутамид (Нифтолид)
 - **Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (превращение тестостерона в дигидротестостерон)**
 - Финастерид * (Проскар, Проскар, Простерид)

ФАРМАКОДИНАМИКА ГЕСТАГЕН-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

1. Действуют на гестагеновые рецепторы (в репродуктивных органах, молочных железах, ЦНС и т.д.)
2. Способствуют переходу слизистой матки из фазы пролиферации в секреторную
3. После оплодотворения яйцеклетки способствуют изменениям в матке, благоприятным для развития яйцеклетки
4. Уменьшают возбудимость и сократимость матки и маточных труб
5. Стимулируют развитие молочных желез
6. Увеличивают запасы жира
7. Повышают утилизацию глюкозы, ↑↑ концентрацию инсулина
8. В малых дозах ↑↑, а в больших ↓↓ продукцию гонадотропинов
9. Индуцируют лактацию
10. Способствуют развитию нормального эндометрия

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕСТАГЕН-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

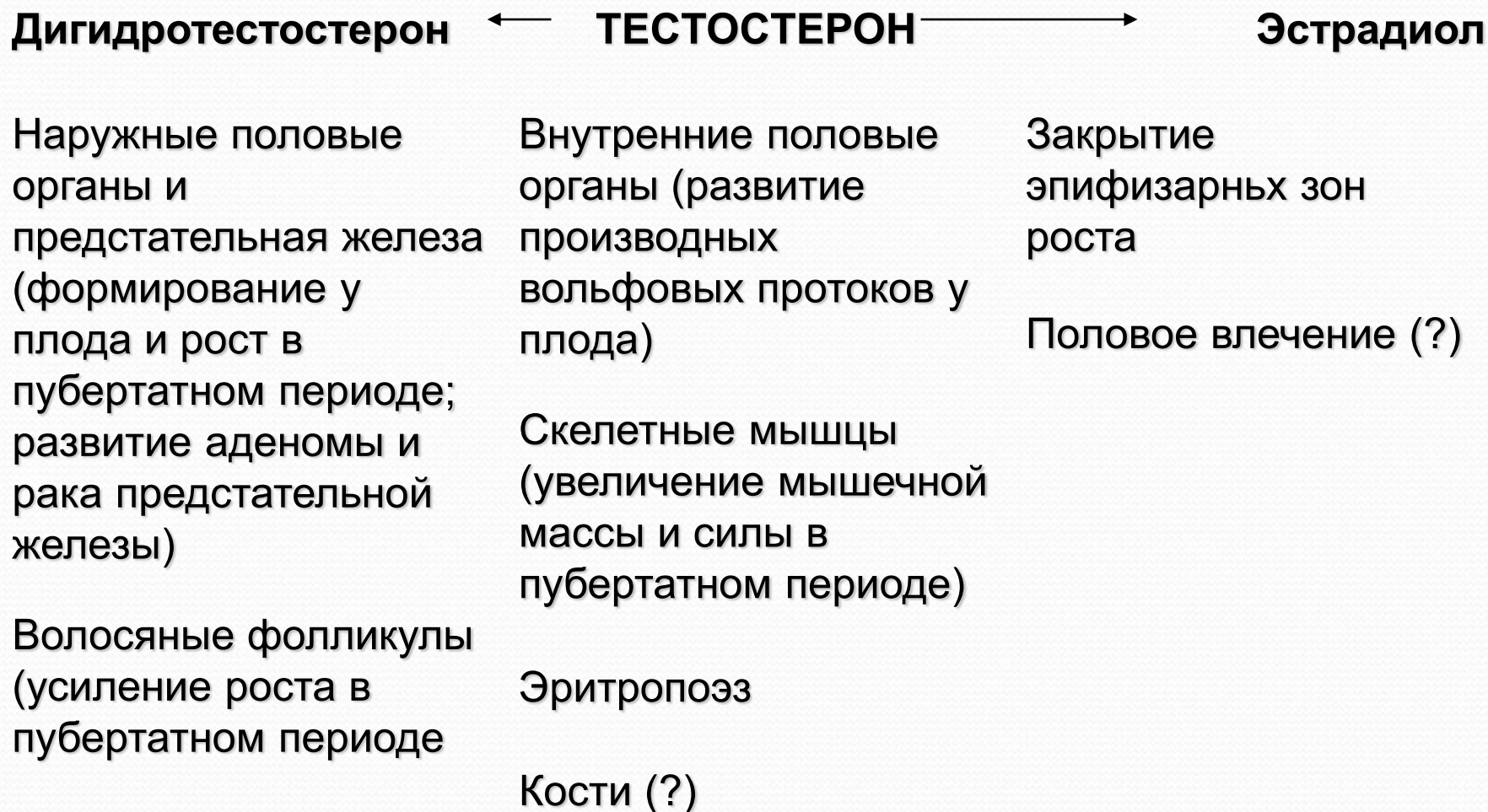
1. При недостаточности функции желтого тела (угрожающий и начавшийся выкидыш (профилактика и лечение))
2. При нарушениях менструального цикла (аменорея первичная и вторичная, дисфункциональное маточное кровотечение)
3. В качестве контрацептивных средств
4. Эндометриоз
5. Предменструальный синдром
6. При гестагенозависимых злокачественных новообразованиях почек, молочных желез, эндометрия, предстательной железы
7. Профилактика остеопороза

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- **МИФЕПРИСТОН**

- Для прерывания беременности (желательно с простагландинами) на ранних сроках
- Для нормализации менструального цикла

ДЕЙСТВИЕ ТЕСТОСТЕРОНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ



Основные эффекты андроген-содержащих препаратов

1. **Андрогенный** – рост и развитие половых органов, стимуляция их деятельности, проявление вторичных половых признаков (рост волос на лице, туловище, конечностях, образование залысин, лысины и т.д.), обеспечение эректильной функции.
2. **Анаболический** – поддержание мышечной массы, стимуляция синтеза органоспецифических белков в почках, печени, сальных и потовых железах; поддержание плотности костной ткани.
3. **Антигонадотропный** – подавление секреции гонадотропинов.
4. **Репродуктивный** – поддержание сперматогенеза.
5. **Психофизиологический** – обеспечение полового влечения (либидо)
6. **Гемопоэтический** – стимуляция выработки эритропоэтина в почках, эритропоэза в красном костном мозге.

ПРИМЕНЕНИЕ АНДРОГЕН-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

• У мужчин

- Первичный и вторичный гипогонадизм (задержка полового созревания, евнухоидизм, олигоспермия и т.д.)
- Импотенция
- Бесплодие (нарушение сперматогенеза)
- Климакс

• У женщин

- Остеопороз на фоне дефицита андрогенов
- Рак молочных желез
- Рак яичников
- Эндометриоз
- Предменструальный синдром

ФАРМАКОДИНАМИКА АНТИАНДРОГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ЦИПРОТЕРОН, ФЛУТАМИД)

- Блокируют андрогеновые рецепторы
- Снижают половое влечение
- Снижают потенцию
- Защищают простату от действия андрогенов
- Подавляют сперматогенез
- Обратимое подавление репродуктивной функции
- Прогестагенное действие (контрацепция у женщин)

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАНДРОГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Гиперсексуальность у мужчин
- Гиперандрогенное состояние у женщин (акне, гирсутизм)
- Преждевременная половая зрелость у детей
- Рак предстательной железы
- Для уменьшения выпадения волос на голове

ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА

История гормональных контрацептивов

- **Первый гормональный контрацептив «Progynon» производства немецкой фармкомпания «Шеринг» был выпущен на рынок в 1928 г.**
- **В 1938 г. Инхоффен и Хохлвег, сотрудники лаборатории Шеринг смогли синтезировать первый орально активный эстроген - этинилэстрадиол.**
- **В 1961 г. в этом году произошло революционное событие в области контрацептивов. Немецкая компания Шеринг представила вниманию выпустила на рынок Западной Германии первый в Европе оральный контрацептив, который назывался Ановлар. Это событие, по мнению ведущих историков имело влияние на историю XX века, вместе с такими событиями, как разработка ядерной бомбы, теорией относительности Эйнштейна, появлением компьютера и Интернета.**
- **В 70-80-е гг. на рынке появляются такие новинки, как: Neogynon, Microlut, Sequilar, Диана-35, препарат обладающий не только контрацептивными действиями, но и лечебным свойством – Triquilar - новейший, первый в мире трехфазный гормональный препарат.**
- **В 1990-е гг. Bayer Schering Pharma выпускает контрацептив длительного действия – система Мирена, внутриматочная, которая в течение 5 лет выделяет микродозы прогестерона в матку. В 2000 г. на рынок Германии этой же компанией выпущен препарат Yasmin. Этот препарат новейшая, уникальная разработка в гормональной контрацепции. В России этот контрацептив появился в 2004 году, под названием Ярина. На сегодняшний момент это один из самых популярных контрацептивов в Европе и США и других странах мира.**
В 2006 г. компанией Bayer Schering Pharma выпущен на рынок США оральный контрацептив YAZ — новый препарат, обладающий свойствами облегчения ПМС и менструально-дисфорического синдрома.
-

ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

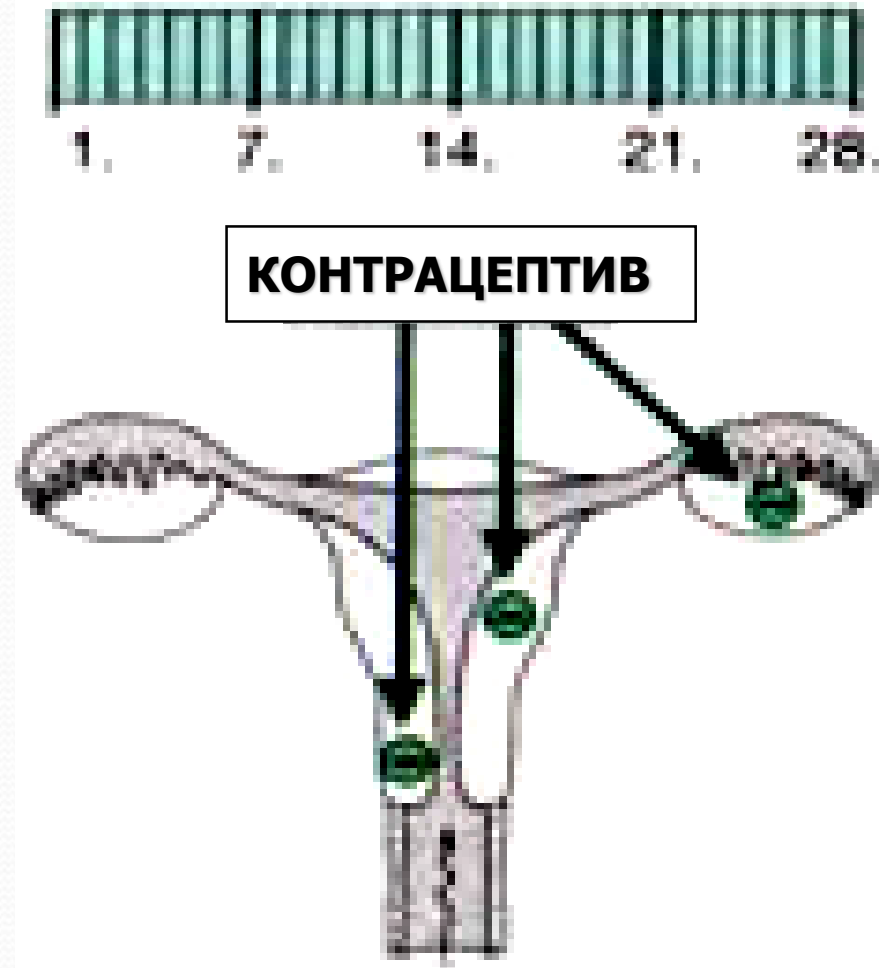
- Для плановой контрацепции
 - Пероральные
 - Инъекционные
 - Имплантационные
 - Внутриматочные
- Для экстренной контрацепции

ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

- Эстрогены - этинилэстрадиол, местранол
- Гестагены* – гестоден, дезогестрел, норэлгестромин, диеногест, дроспиренон, левоноргестрел, этоногестрел, ципротерон, медроксипрогестерона ацетат

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ СРЕДСТВ

1. Подавление овуляции
2. Сгущение шейечной слизи
3. Изменения эндометрия, препятствующие имплантации



ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ПО ФАЗНОСТИ)

- **Монофазные** (доза эстрогена и гестагена не меняется)
 - Высокодозированные. (По содержанию эстрогенов -35 мкг этинилэстрадиола) – Нон-овлон, Овидон, Силест
 - Низкодозированные. (По содержанию эстрогенов - от 20 до 30-35 мкг этинилэстрадиола) – Логест*, Мерсилон, Линдинет 20*, Новинет*, Марвелон*, Минизистон*, Ригевидон*, Жанин*, Ярина*, Микрогинон* и т.д.
 - Микродозированные. (По содержанию эстрогенов - менее 20 мкг этинилэстрадиола) – Евра*
- **Двухфазные** (увеличение дозы гестагенов в последние 10-12 дней цикла) – Антеовин
- **Трехфазные** (двухступенчатое увеличение дозы гестагенов) – Три-регол*, Тризистон, Триквилар*

ГЕСТАГЕН-СОДЕРЖАЩИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Пероральные
 - Микролют (левоноргестрел – 30 мкг)
- Парентеральные
 - Депо-провера (медروксипрогестерона ацетат* – 15% р-р, в/м)
 - Вераплекс (таблетки для имплантации)
- Внутриматочные
 - Мирена* (выделяет 20 мкг/сутки левоноргестрела)

ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. регуляция менструального цикла
2. устранение или уменьшение тяжести дисменореи
3. уменьшение менструальной кровопотери и вследствие этого лечение и профилактика железодефицитной анемии
4. устранение овуляторных болей
5. уменьшение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза
6. уменьшение тяжести предменструального синдрома
7. уменьшение проявлений гиперандрогенных состояний

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- снижение риска развития рака эндометрия и яичников
- снижение риска возникновения доброкачественных новообразований молочной железы
- снижение риска развития железодефицитной анемии;
- снижение риска внематочной беременности
- снятие "страха нежелательной беременности"
- возможность "отсрочки" очередной менструации, например во время экзаменов, соревнований, отдыха и по медицинским показаниям

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Головная боль
- Дискомфорт в желудочно-кишечном тракте, тошнота, рвота, метеоризм
- Дискинезия желчевыводящих протоков, обострение желчнокаменной болезни
- Напряжение в молочных железах (мастодиния)
- Артериальная гипертензия
- Тромбофлебит, судороги ног, повышение общего коагуляционного потенциала крови (риск венозной тромболии при длительной иммобилизации в период путешествия)
- Нервозность, раздражительность, депрессия
- Изменение либидо
- Головокружение
- Прибавка массы тела
- Межменструальные мажущие кровянистые выделения
- Прорывные кровотечения
- Аменорея во время или после приема гормональных контрацептивных средств

АБСОЛЮТНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ВОЗ

- наличие множественных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
- артериальная гипертония (систолическое артериальное давление (АД) > 160 и диастолическое АД > 100 мм рт. ст.)
- тромбофлебит, тромбозмболические заболевания, нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулярные инсульты, инфаркт миокарда (в анамнезе)
- хирургические операции с длительной иммобилизацией;
- тромбогенные мутации (фактор V Лейдена, недостаточность протеина S и др.)
- заболевания клапанов сердца с осложнениями

АБСОЛЮТНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ВОЗ

- мигрень с неврологической симптоматикой
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями или в сочетании с другими сосудистыми заболеваниями, или длительностью более 20 лет
- острое заболевание печени (гепатит), цирроз печени в стадии декомпенсации
- доброкачественные или злокачественные опухоли печени
- маточные кровотечения неясной этиологии
- рак молочной железы в настоящее время
- кормление грудью до 6 недель после родов
- беременность
- курение (15 и более сигарет в день) в возрасте старше 35 лет

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Анаболические стероиды — препараты, синтезированные на базе мужского полового гормона тестостерона.

Термин анаболические отражает их способность поддерживать положительный азотистый баланс и вызывать прирост массы тела.

Фармакологические эффекты анаболических стероидов

- Обладают слабой андрогенной активностью
- Стимулируют синтез белка
- Способствуют задержке в организме азота, фосфора, серы, калия, способствует фиксации кальция в костях, увеличению костной массы при остеопорозе
- Повышают аппетит
- Увеличивают массу скелетных мышц с соответствующим возрастанием массы тела

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

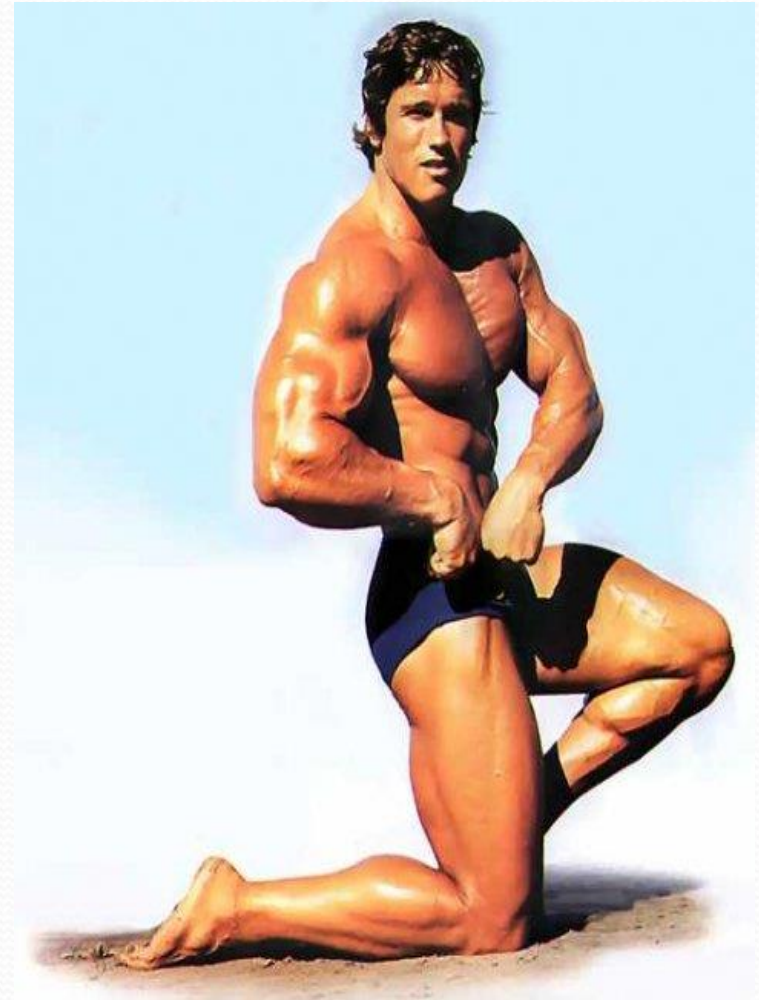
- По химической структуре являются 17-алкил-андрогенами (анаболическое действие сохранено, андрогенное снижено)
 - Метандростеналон (Неробол)
 - Нандролон* (Феноболил, Нероболил)
 - Ретаболил*
 - Силаболин
 - Станозол
 - Этилэстронол

Нандролон *

- **Показания к применению:** диабетическая ретинопатия, прогрессирующая мышечная дистрофия, состояния, характеризующиеся отрицательным балансом Ca^{2+} , апластическая анемия, уменьшение зуда при хронической билиарной обструкции.
- **Побочные эффекты:**
У мужчин и женщин: прогрессирование атеросклероза, железодефицитная анемия, периферические отеки, диспепсические явления, нарушения функции печени, гипокоагуляция с наклонностями к кровотечениям, гепатонекроз, повышение секреции сальных желез, судороги, нарушение сна, повышение или снижение либидо

Немедицинское использование анаболических стероидов

- Анаболические стероиды являются очень эффективными для увеличения физической активности и роста мышц. Их употребляют культуристы и спортсмены, нуждающиеся в большой мышечной массе, а также молодые люди, желающие выглядеть эффектно и привлекать внимание противоположного пола.
- употребление стероидов по немедицинским показаниям проходит без контроля и в дозах, которые в десятки раз превышают допустимые, риск развития побочных эффектов достигает 70%.



Побочные эффекты анаболических стероидов

- **Побочные эффекты от краткосрочного употребления стероидов:**

Угревая сыпь, атрофия яичек, снижение выработки спермы, гинекомастия, высокое кровяное давление, увеличение уровня плохого холестерина, расширение простаты, ухудшение работы печени, необоснованная агрессия.

- **Побочные эффекты от длительного употребления стероидов:**

Гепатит и цирроз печени, неврологические проблемы, заторможенность, при отмене употребления — ожирение, агрессия.

- **Люди, постоянно употребляющие стероиды,** в семь раз больше подвержены заболеванию рака печени, в десять раз больше заболеваниям сердечно-сосудистой системы, в пять раз больше заболеваниям репродуктивного характера, во много раз больше психическим заболеваниям и психологическим расстройствам, чем люди, не употребляющие стероиды.