

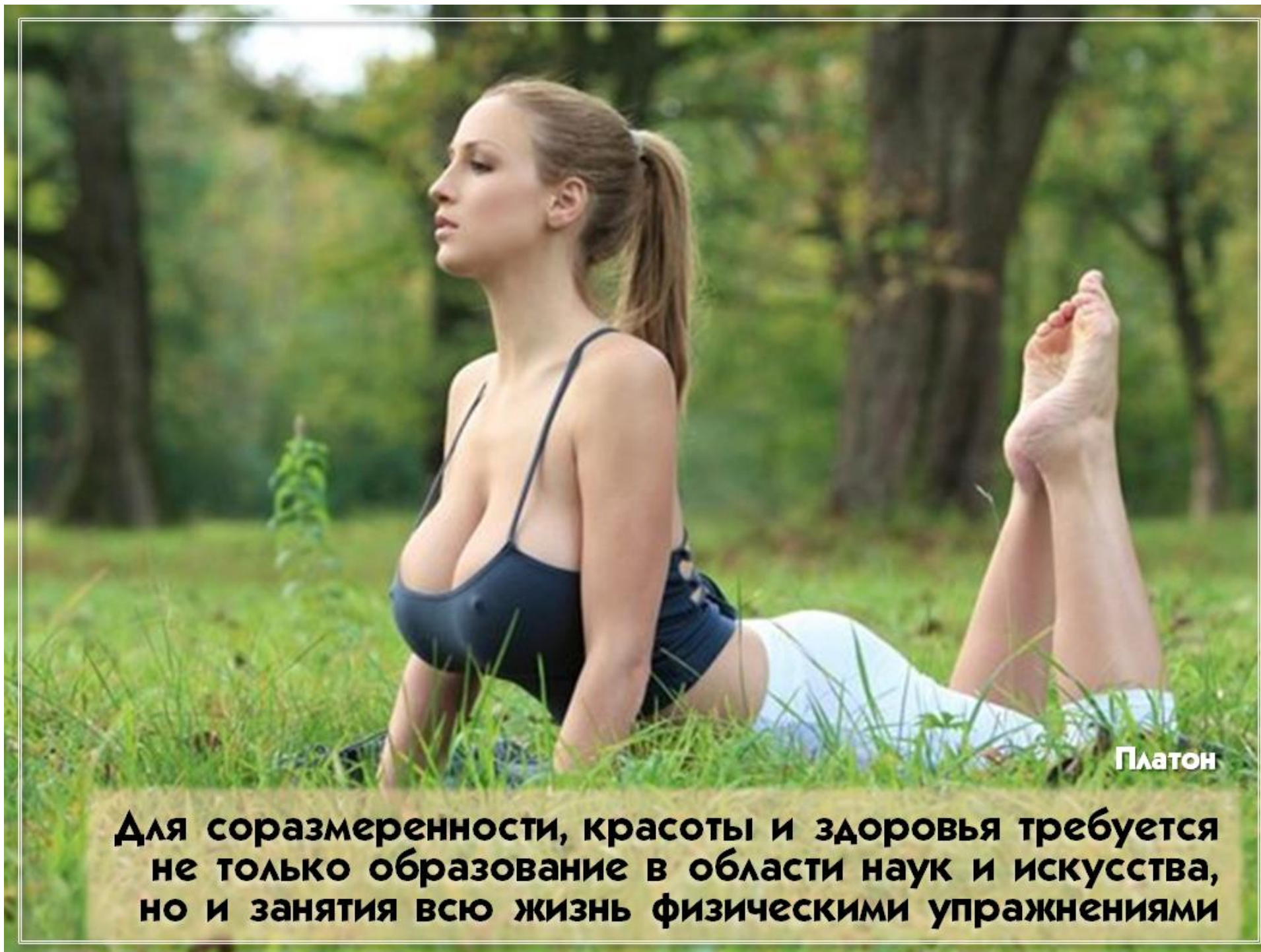
Половые гормоны и антигормональные препараты

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

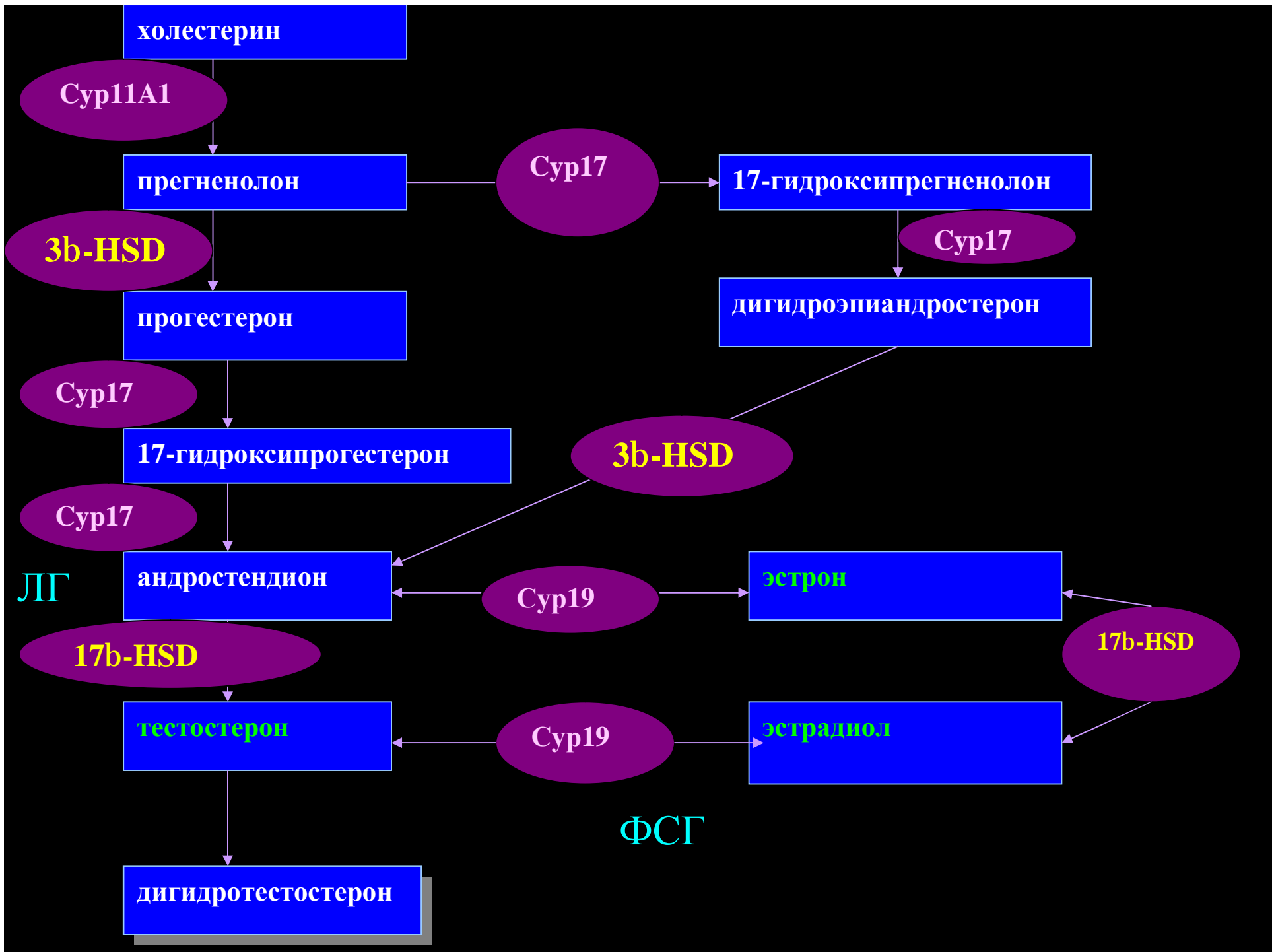


Платон

Для соразмерности, красоты и здоровья требуется не только образование в области наук и искусства, но и занятия всю жизнь физическими упражнениями

Определение

- ∅ **Половые гормоны** — в узком смысле, гормоны, производимые половыми железами.
- ∅ Под половыми гормонами так же понимают половые стероиды, в связи с тропностью половых стероидов к вторичным половым признакам и органам репродуктивной системы.
- ∅ Половые стероиды синтезируются в основном в половых железах и по биологическому действию подразделяются на андрогены (мужские половые гормоны), эстрогены (женские половые гормоны) и гестагены (гормоны беременности).
- ∅ В несколько более широком смысле половые гормоны — вообще все гормоны, производимые половыми железами, не только половые стероиды, но и, например, ингибин яичников.
- ∅ Половые гормоны включает в себя все гормоны, имеющие прямое отношение к физиологической регуляции репродуктивной функции, как гормоны, производимые половыми железами, так и гонадотропин-рилизинг-гормон, гонадотропные гормоны, пролактин.



Механизм действия

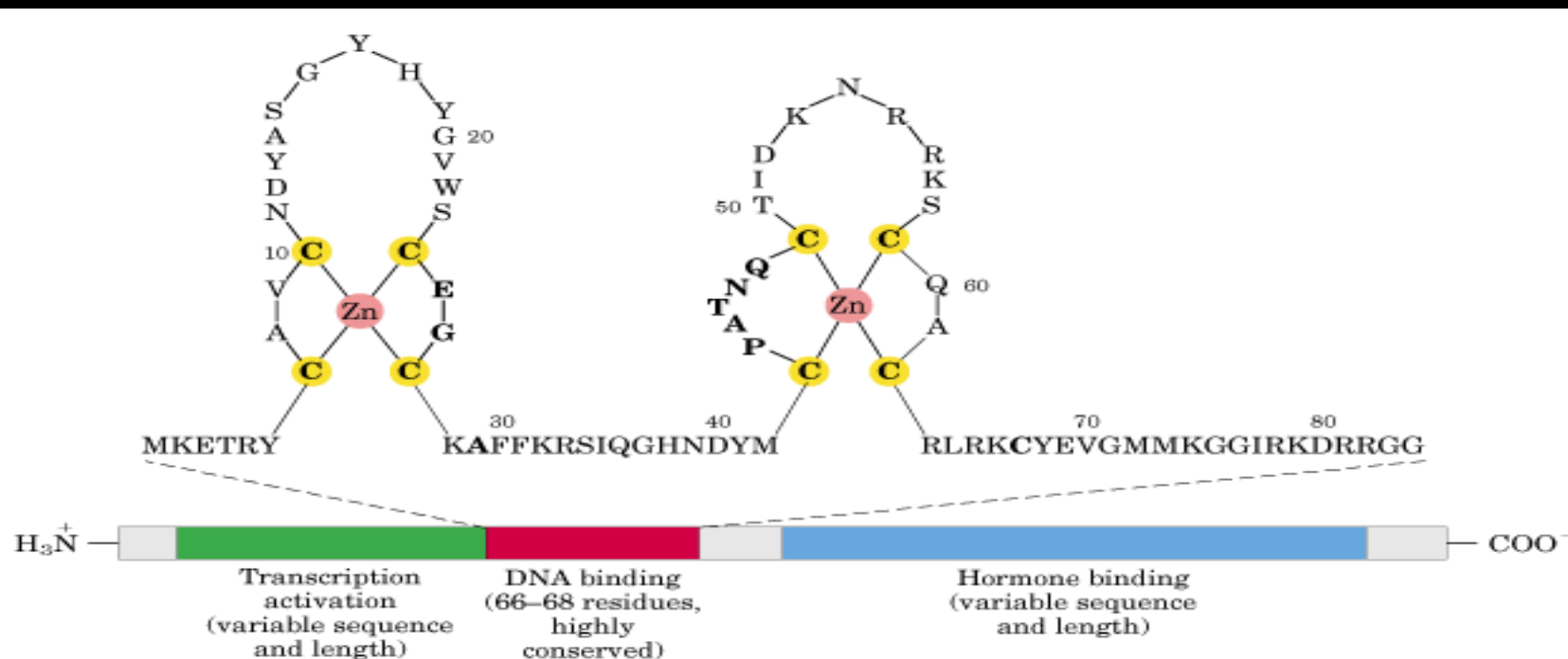
- ∅ Биологическое действие гормонов проявляется через их взаимодействие с рецепторами клеток-мишеней.
- ∅ Для проявления биологической активности связывание гормона с рецептором должно приводить к образованию химического сигнала внутри клетки, который вызывает специфический биологический ответ, например изменение скорости синтеза ферментов и других белков или изменение их активности.
- ∅ Мишенью для гормона могут служить клетки одной или нескольких тканей.
- ∅ Воздействуя на клетку-мишень, гормон вызывает специфическую ответную реакцию.
- ∅ Характерный признак клетки-мишени - способность воспринимать информацию, закодированную в химической структуре гормона.

Рецепторы гормонов

- ∅ Начальный этап в действии гормона на клетку-мишень - взаимодействие гормона с рецептором клетки. Концентрация гормонов во внеклеточной жидкости очень низка и обычно колеблется в пределах 10^{-6} - 10^{-11} ммоль/л.
- ∅ Клетки-мишени отличают соответствующий гормон от множества других молекул и гормонов благодаря наличию на клетке-мишени соответствующего рецептора со специфическим центром связывания с гормоном.
- ∅ Рецепторы пептидных гормонов и адреналина располагаются на поверхности клеточной мембраны. Рецепторы стероидных гормонов находятся внутри клетки.
- ∅ Причём внутриклеточные рецепторы для одних гормонов, например глюкокортикоидов, локализованы в цитозоле, для других, таких как андрогены, эстрогены, расположены в ядре клетки.

Рецепторы гормонов

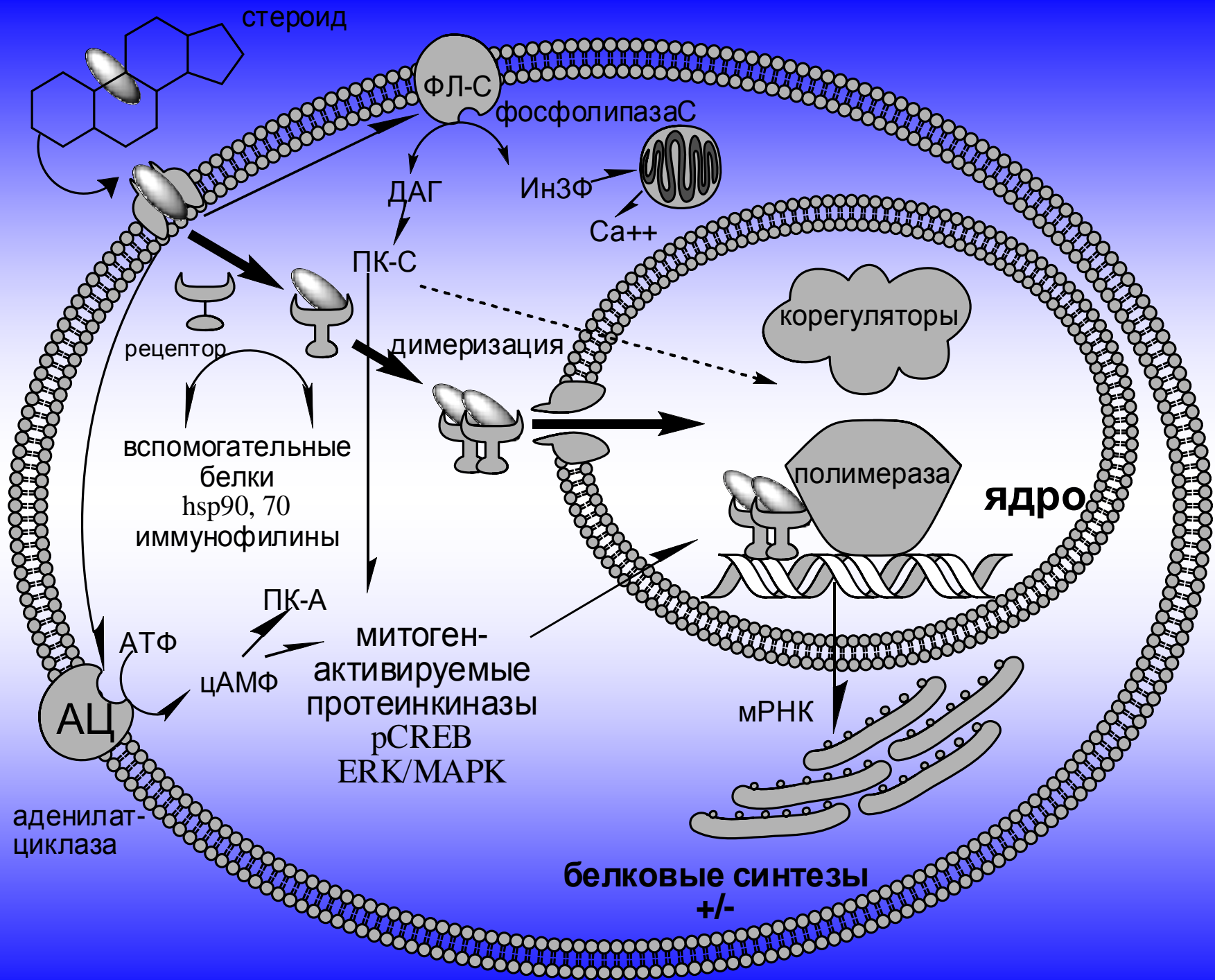
- Ø Рецепторы стероидных гормонов содержат 3 функциональные области.
- Ø На С-концевом участке полипептидной цепи рецептора находится домен узнавания и связывания гормона.
- Ø Центральная часть рецептора включает домен связывания ДНК.
- Ø На N-концевом участке полипептидной цепи располагается домен, называемый вариательной областью рецептора, отвечающий за связывание с другими белками, вместе с которыми участвует в регуляции транскрипции



Основные положения мембранорецепторной теории действия стероидных гормонов

(Академик П.В.Сергеев, 1979).

- Ø Стероид узнается плазматической мембраной клетки-мишени;
- Ø Плазматическая мембрана связывает и осуществляет перенос лиганда в клетку; включает систему вторичных посредников
- Ø В распознавании и транслокации гормона принимают участие мембраны субклеточных органелл;
- Ø В превращении гормонального сигнала стероидов в биологический ответ клетки-мишени первостепенное значение имеют процессы транскрипции и трансляции.



Классификация

Мужские половые гормоны

Андрогенные препараты

Естественные:

- ∅ Тестостерон (активируется в тканях-мишенях - дигидротестостерон)

Полусинтетические

- ∅ Метилтестостерон (эффект до 3-х недель, менее эффективный)

Антагонисты андрогенов

- ∅ Ципротерона ацетат (конкурентный антагонист),
Финастерид (ингибитор 5 α -редуктазы, активирующей тестостерон)

Анаболические стероиды

- ∅ Метандростенолон
- ∅ Нандролон (Феноболин)

Женские половые гормоны

Эстрогены

а) Стероидные (природные) :

- ∅ Эстрадиол (маж активный)

б) Конъюгированные:

- ∅ Этинилэстрадиол

в) Нестероидные (синтетические):

- ∅ Гексэстрол

Антагонисты эстрогенов (антиэстрогены):

- ∅ Кломифен (частичный антагонист),
- ∅ Тамоксифен (нестероидный)

Гестагены (прогестины)

- ∅ Прогестерон.

Антипрогестагены

- ∅ Мифепристон (RU-486)

Стероидные контрацептивы:

- ∅ КОК – Логест, жанин
- ∅ Внутриматочные контрацептивы- левоноргестрел (мирена).

Андрогены

- ∅ Клетками Лейдига вырабатывается гормон тестостерон.
- ∅ Андрогены оказывают сильное анаболическое и антикатаболическое действие, повышают синтез белков и тормозят их распад.
- ∅ Увеличивают мышечную массу и силу.
- ∅ Повышают утилизацию глюкозы клетками за счёт повышения активности гексокиназы и других гликолитических ферментов. Понижают уровень глюкозы в крови.
- ∅ Способствуют снижению общего количества подкожного жира и уменьшению жировой массы по отношению к мышечной массе, но могут увеличить отложения жира по мужскому типу (на животе) при одновременном уменьшении отложений жира в типично женских местах (ягодицы и бедра, грудь).
- ∅ Понижают уровень холестерина и липидов в крови, тормозят развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, но в меньшей степени, чем эстрогены (отчасти именно поэтому у мужчин продолжительность жизни меньше и сердечно-сосудистые заболевания чаще и развиваются в более молодом возрасте, чем у женщин).
- ∅ Андрогены повышают возбудимость психосексуальных центров ЦНС, либидо у обоих полов, частоту и силу эрекции.

Андрогены

Андрогены вызывают появление или развитие мужских вторичных половых признаков:

- ∅ **понижение и огрубление голоса,**
 - ∅ **рост волос на лице и теле по мужскому типу, превращение пушковых волос на лице и теле, усиление секреции пота и изменение его запаха,**
 - ∅ **увеличение размеров полового члена и яичек до генетически заданного максимума,**
 - ∅ **пигментацию мошонки и развитие складчатости кожи мошонки,**
 - ∅ **пигментацию сосков,**
 - ∅ **формирование мужского типа лица и скелета,**
 - ∅ **увеличение размеров простаты.**
- ∅ **При определённой генетической предрасположенности андрогены могут вызывать облысение головы по мужскому типу.**

Андрогены

- ∅ У женщин андрогены в характерных для мужчин концентрациях вызывают:
- ∅ частичную атрофию молочных желез, матки и яичников, прекращение менструаций и овуляций, бесплодие.
- ∅ У беременной на ранних стадиях высокие концентрации андрогенов вызывают выкидыш в связи с остановкой роста размеров матки и создающейся в матке «теснотой» для плода, несмотря на то, что сами по себе андрогены вызывают расслабление мускулатуры матки подобно прогестерону.
- ∅ Также андрогены могут вызвать развитие у зародыша женского пола «мужского» фенотипа.

ТЕСТОСТЕРОНА ПРОПИОНАТ

- Ø Протеосинтетическим (ростовым и дифференцировочным) действием на ткани половых органов, вторичных половых признаков по мужскому фенотипу и на кожу (собственно андрогенное действие)
- Ø Протеоанаболическим действием, касающимся всех тканей тела.
- ÿ Стимуляция синтеза органоспецифических белков в почках, печени, сальных и потовых железах, поддержание плотности костной ткани.
- ÿ Гемопоэтический эффект – стимуляция выработки эритропоэтина в почках, эритропоэза в красном к.мозге.

ТЕСТОСТЕРОНА ПРОПИОНАТ

- ∅ Синтетический андроген - МЕТИЛТЕСТОСТЕРОН - уступает по активности тестостерону, однако, более активен при назначении таблеток под язык.

Андрогенные препараты применяют по следующим показаниям :

- ∅ Недостаточность функциональной активности мужских половых желез: - гипогонадизм у мальчиков; - некоторые виды импотенции; - климактерические расстройства у мужчин.
- ∅ При гормонозависимых типах опухолей у женщин (рак молочной железы и яичников у женщин до 60 лет).
- ∅ При дисменорее и климактерических расстройствах у женщин.

Побочные эффекты :

- ∅ У женщин - маскулинизирующий эффект (вирилизм) : огрубение голоса, рост волос по мужскому типу.
- ∅ Задержка натрия и воды, повышение АД, холестатический гепатит, полицитемия.
- ∅ Акне, себорея, усиление либидо, гиперкальциемия, тромбофлебит, вирилизация.

Ципротерон

Механизм действия

- ∅ Блокирует андрогенные рецепторы, чувствительные к тестостерону, в тканях:
- ∅ В яичках – подавляет сперматогенез.
- ∅ В ЦНС – снижает половое влечение, и вызывает импотенцию.
- ∅ Обладает слабой гестагенной активностью, в результате снижается уровень ЛГ и ФСГ, продукция тестостерона.

Ципротерон

Применяется:

- ∅ при тяжелом гирсутизме у женщин,
- ∅ при сексуальных отклонениях у мужчин,
- ∅ при иноперабельном раке простаты.

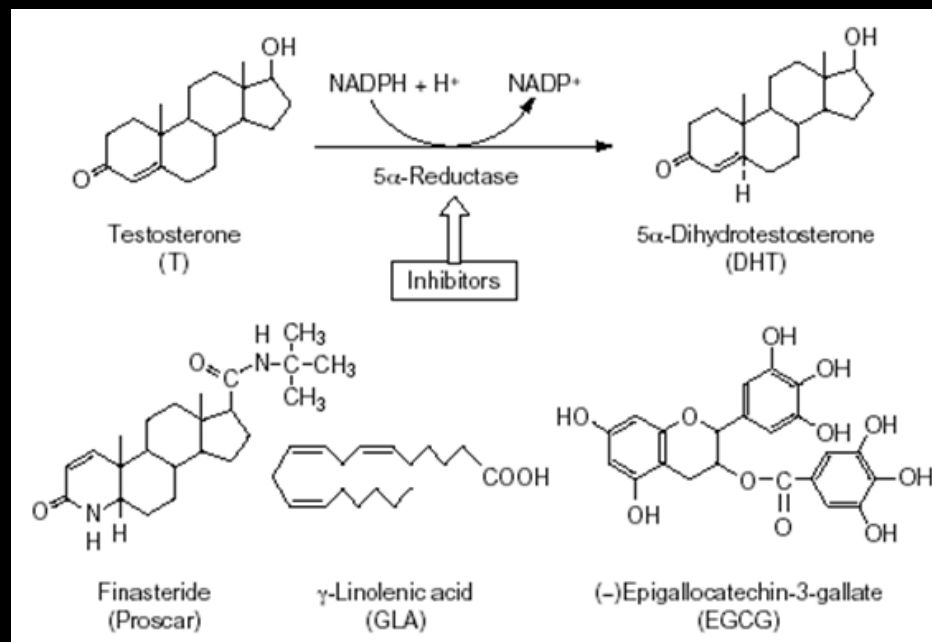
Побочные эффекты:

- ∅ увеличение массы тела,
- ∅ повышение АД,
- ∅ снижение либидо.

Финастерид

Механизм действия

Ø Образует медленно диссоциирующие (полупериод диссоциации — 30 дней) комплексы с внутриклеточной 5-альфа-редуктазой (блокирует фермент 5α – редуктазу), ингибирует превращение тестостерона в активный 5-альфа-дигидротестостерон, обуславливающий рост ткани предстательной железы или развитие ее доброкачественной гиперплазии.



Финастерид

Применение.

- ∅ Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (для уменьшения размеров предстательной железы, увеличения максимальной скорости оттока мочи и уменьшения симптомов, связанных с гиперплазией);
- ∅ Доброкачественная гиперплазия предстательной железы снижение риска возникновения острой задержки мочи и связанной с этим вероятности хирургического вмешательства.

Финастерид

Побочные действия.

- ∅ Снижение потенции и/или либидо, нарушение эякуляции, уменьшение объема эякулята,
- ∅ увеличение и болезненность грудных желез,
- ∅ повышение в крови уровней ЛГ и ФСГ,
- ∅ снижение концентрации простатспецифического антигена (ПСА),
- ∅ аллергические реакции (сыпь, кожный зуд, крапивница, отек губ и лица).

АНАБОЛИКИ

Если хочешь быть как слон, ешь
метандростенолон



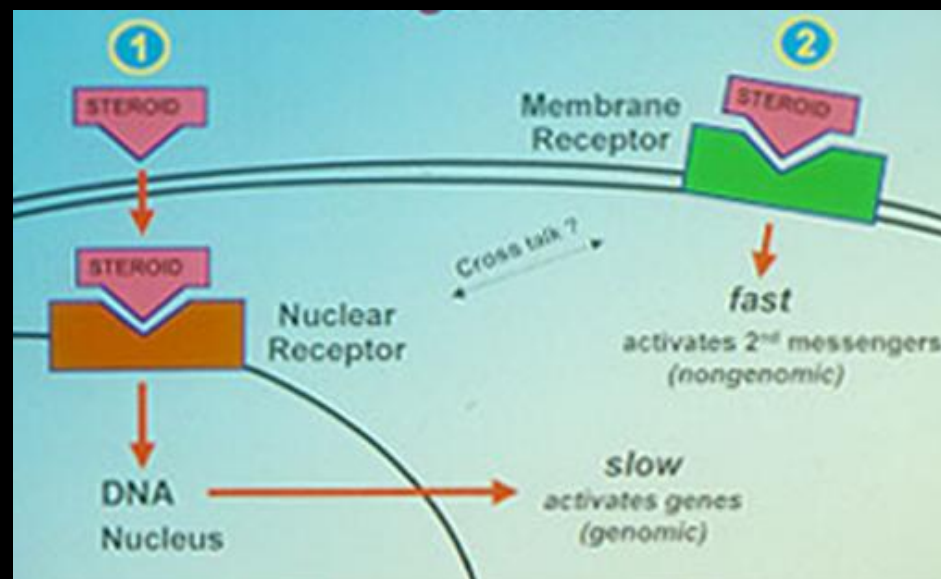
~~Ø~~ Метандростенолон

~~Ø~~ Нандролон



АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

- Ø Андрогены повышают синтез белка, то есть обладают анаболической активностью. Это проявляется в увеличении массы скелетной мускулатуры, ряда паренхиматозных органов, костной ткани. В итоге повышается масса тела, задерживается выделение из организма азота, фосфора и кальция.
- Ø Использование анаболического действия андрогенных препаратов ограничивается их высокой андрогенной активностью.
- Ø Поэтому были созданы синтетические средства, у которых анаболические свойства преобладают, а андрогенная активность - низка, это, так называемые, АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ.
- Ø Механизм анаболического действия аналогичен андрогенам



АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

- ∅ Анаболические стероиды способствуют синтезу белков, улучшению аппетита, увеличению массы тела.
- ∅ У больных остеопорозом ускоряется кальцификация костей.
- ∅ Благоприятное действие оказывают анаболические стероиды на процессы регенерации.

- ∅ **Нандролон (Ретаболил) ("Гедеон Рихтер", Венгрия).**
Длительность действия три недели.
- ∅ Эффект развивается постепенно, через 1-3 дня.
- ∅ Назначают в виде внутримышечных инъекций масляных растворов.

- ∅ **МЕТАНДРОСТЕНОЛОН (Methandrostenolonum; вып. в таб. по 0,001 и 0,005).**
- ∅ Данный препарат обладает непродолжительным действием, его назначают ежедневно 1-2 раза в сутки.

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Показание к применению:

∅ Кахексии.

∅ Астении.

∅ В случае длительного использования
глюкокортикоидных гормонов.

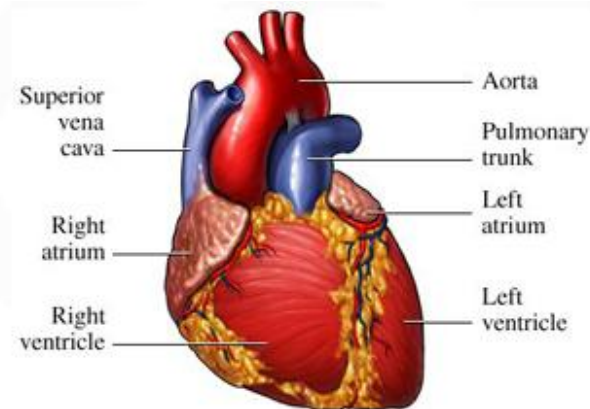
∅ Лучевой терапии.

∅ Остеопорозе.

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Побочные эффекты

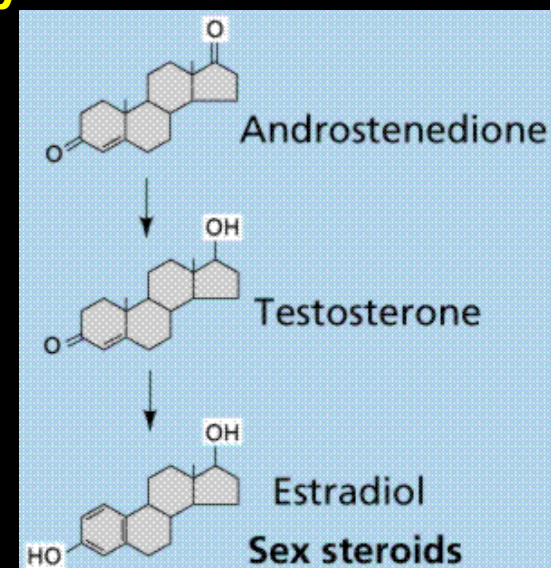
- ∅ Вирилизация
- ∅ Отеки
- ∅ Обострение ИБС
- ∅ Артериальная гипертензия
- ∅ Токсический гепатит
- ∅ Полицитемия
- ∅ Нарушение мочеиспускания, гиперплазия предстательной железы



Препараты	Активность		АИ
	Андрогенная	Анаболическая	
Тестостерон	1 - 2,9	1 - 3,8	0,91 - 1,35
Метандростенолон	0,01 - 0,11	0,06 - 0,12	0,7 - 7,5
Феноболин	0,14 - 0,82	0,4 - 3,87	2,0 - 16,0
Станозолол	0,03 - 0,46	0,13 - 1,2	0,7 - 5,0
Осиметалон	0,05 - 0,82	0,07 - 2,3	0,69 - 4,3
Галотестин	0,2 - 1,23	0,5 - 2,35	0,68 - 2,5
Неливар	0,12 - 1,18	0,6 - 7,1	1,3 - 20,0
Этилэстренол	0,2	0,38	1,9 - 2,6
Примоболан	0,2 - 0,84	1,04 - 4,0	1,27 - 20,0
Норболетон	0,17 - 0,62	1,82 - 3,2	2,96 - 20,0
Боластерон	0,6 - 1,03	1,12 - 1,9	1,87
Оксиместерон	0,43 - 0,52	0,68 - 1,34	1,58 - 4,3
Хлортестостерон	0,12 - 0,25	0,29 - 0,42	1,7 - 2,3
Оксакондролон	0,11 - 0,24	0,21 - 0,31	1,29 - 1,8
Ретаболил	0,18	1,76	10,0

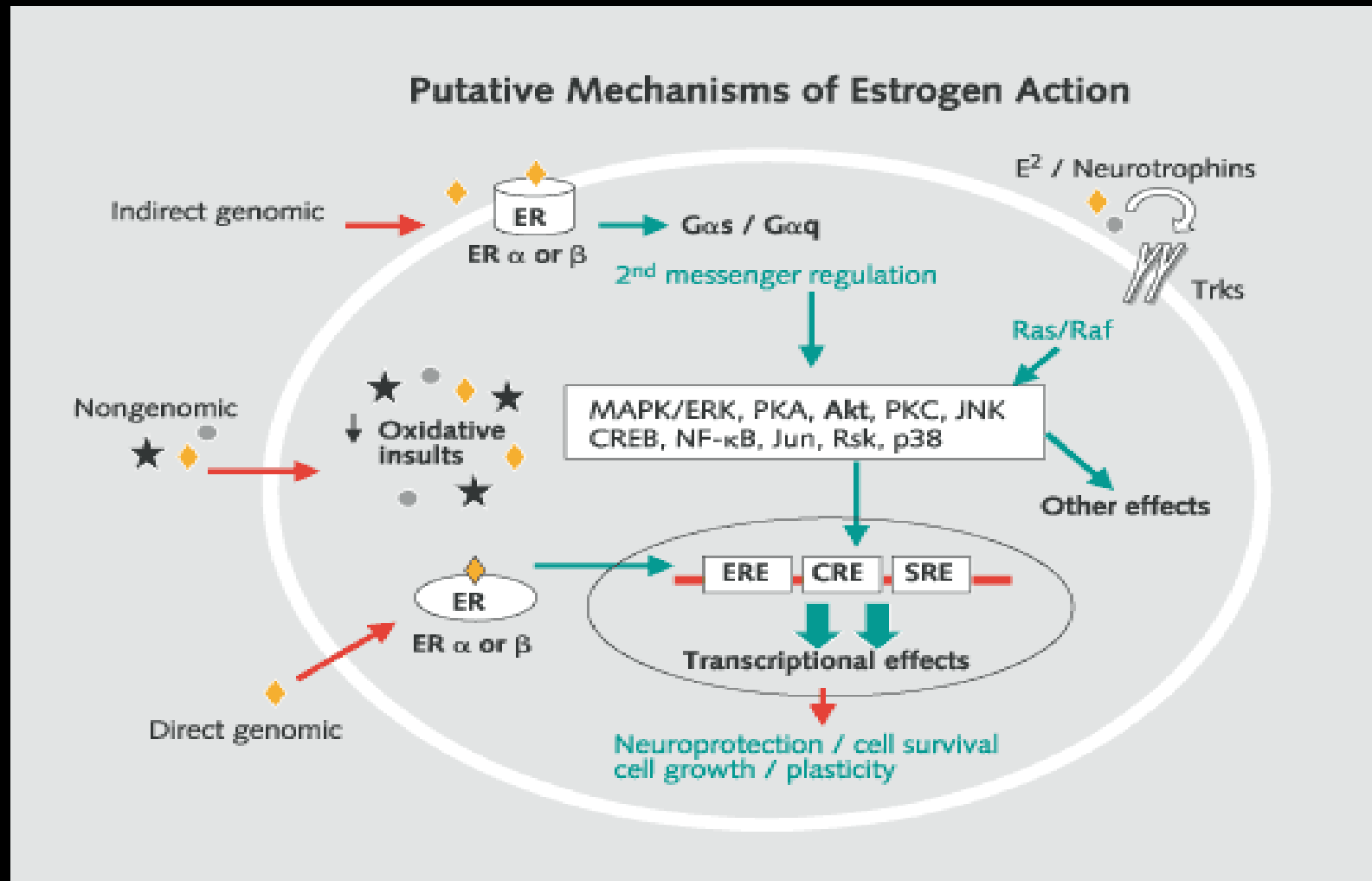
Женские половые гормоны

- ∅ В яичниках гормоны вырабатываются фолликулами (эстрогены) и клетками желтого тела (гестагены).
- ∅ Основной фолликулярный гормон - эстрадиол, продуцируемый в процессе развития яйцевых клеток. Из эстрадиола в организме образуются эстрон и эстриол (их можно обнаружить в крови и в моче).
- ∅ Эстрогены обеспечивают развитие половых органов и вторичных половых признаков. Кроме того, под их влиянием происходит пролиферация эндометрия в первой половине менструального цикла.
- ∅ В результате овуляции образуется желтое тело, основным гормоном которого является прогестерон.
- ∅ Гестагены способствуют дальнейшему разрастанию слизистой оболочки матки во второй половине менструального цикла, а при оплодотворении яйцеклетки - формированию децидуальной оболочки и плаценты. Это гормон беременности.
- ∅ Регулируется продукция гормонов половых желез гонадотропными гормонами передней доли гипофиза.



Эстрогены

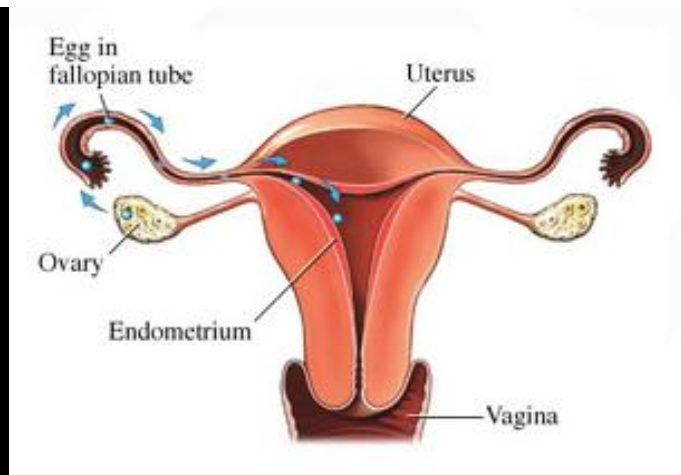
- ∅ В клетках органов-мишеней эстрогены образуют комплекс со специфическими рецепторами. Комплекс рецептор-лиганд взаимодействует с эстроген-эффекторными элементами генома и специфическими внутриклеточными белками, индуцирующими синтез мРНК, белков и высвобождение цитокинов и факторов роста.



DNA-binding domain of the Oestrogen Receptor



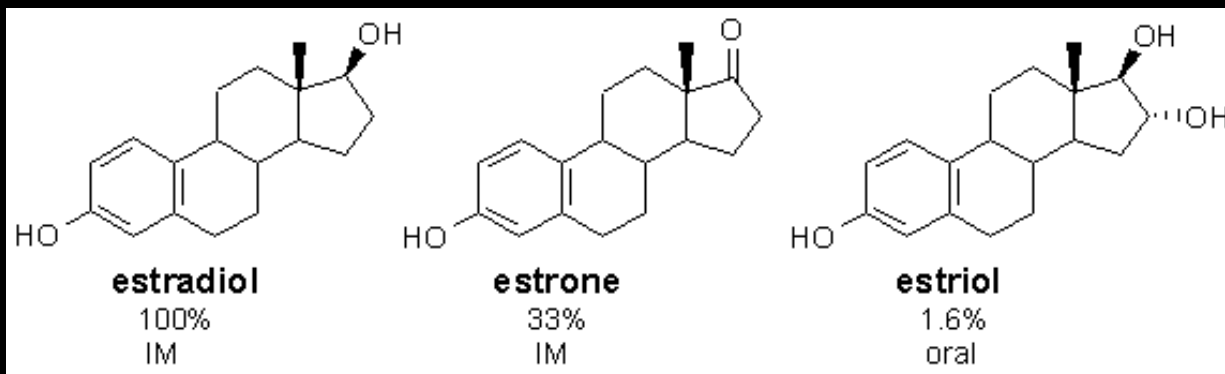
Эстрогены



- ❌ Эстрогены оказывают сильное феминизирующее влияние на организм.
- ❌ Они стимулируют развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, пигментацию в области сосков и половых органов, формирование вторичных половых признаков по женскому типу, рост и закрытие эпифизов длинных трубчатых костей.
- ❌ Способствуют своевременному отторжению эндометрия и регулярным кровотечениям, в больших концентрациях вызывают гиперплазию и кистозно-железистое перерождение эндометрия, подавляют лактацию, угнетают резорбцию костной ткани, стимулируют синтез ряда транспортных белков (тироксинсвязывающий глобулин, транскортин, трансферрин, протеин, связывающий половые гормоны), фибриногена.
- ❌ Оказывают прокоагулянтное действие, индуцируют синтез в печени витамин К - зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижают концентрацию антитромбина III.

Эстрогены

- Ø Эстрогены повышают концентрации в крови тироксина, железа, меди.
- Ø Оказывают антиатеросклеротическое действие, увеличивают содержание ЛПВП, уменьшает ЛПНП и холестерина (уровень триглицеридов возрастает).
- Ø Эстрогены модулируют чувствительность рецепторов к прогестинам и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, стимулируют переход внутрисосудистой жидкости в ткани и вызывают компенсаторную задержку натрия и воды.
- Ø В больших дозах препятствуют деградации эндогенных катехоламинов, конкурируя за активные рецепторы КОМТ.
- Ø После менопаузы в организме женщин образуется только незначительное количество эстрогенов. Снижение содержания эстрогенов сопровождается у многих женщин сосудодвигательной и терморегулирующей нестабильностью («приливы» крови к коже лица), расстройствами сна, а также прогрессирующей атрофией органов мочеполовой системы.
- Ø Вследствие дефицита эстрогенов в постменопаузном периоде у женщин развивается остеопороз (главным образом позвоночника).



Метаболизм этинилэстрадиола в организме

∅ Биодоступность 40% (20-60%);

Выраженный эффект первичного прохождения:

∅ 65% кишечная стенка: конъюгация с сульфатами;

∅ 29% печень: гидроксирование;

∅ 6% печень: конъюгация с глюкуроновой кислотой и сульфатами.

Микросомальная ферментативная система печени

Тормозящий эффект	Индущирующий эффект
Гидроксилирование уменьшается	Глюкуронидная конъюгация увеличивается

Взаимодействия эстрогенов с другими препаратами

Взаимодействие



**Эффективность
препарата изменяется**



**Гормональный
эффект изменяется**

**Влияет на действие
другого препарата**

Эстрогены

Показания к применению

- ∅ при недостаточности функции яичников (ЗГТ – климактерический синдром, гипогонадизм, овариэктомия, профилактика и лечение остеопороза в постменопаузе),
- ∅ как противоопухолевые препараты
- ∅ в составе КОК.

Эстрогены

Противопоказаны

- ∅ при новообразованиях половых органов, молочных желез и других органов (в возрасте до 60 лет),
- ∅ тромбозах, тромбозе глубоких вен, тромбозе легочной артерии, тромбозе артерий, тромбозе артериальных ветвей, тромбозе артерий, тромбозе артерий,
- ∅ заболеваниях печени и почек,
- ∅ беременности.

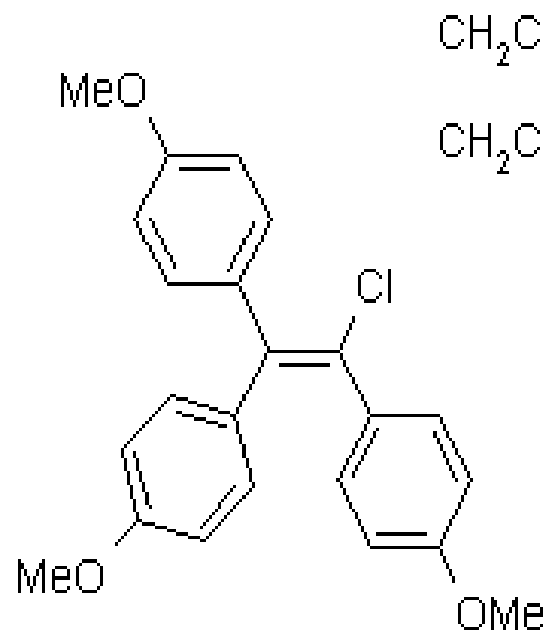
Побочные эффекты:

- ∅ задержка жидкости,
- ∅ тошнота,
- ∅ рвота,
- ∅ холестатическая желтуха,
- ∅ мигрень,
- ∅ депрессия,
- ∅ напряжение молочных желез.

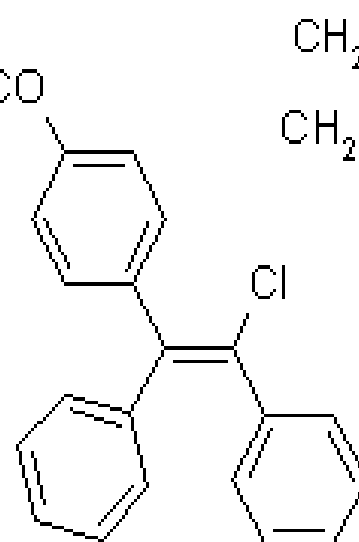
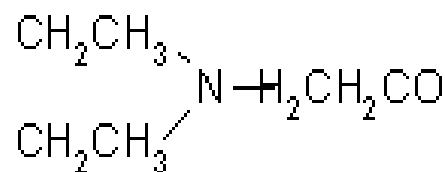
АНТИЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ø Кломифена цитрат

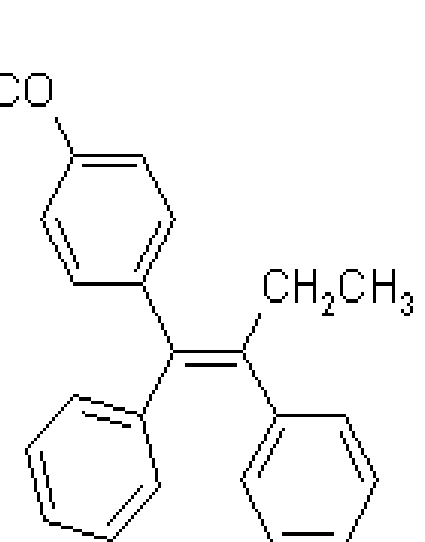
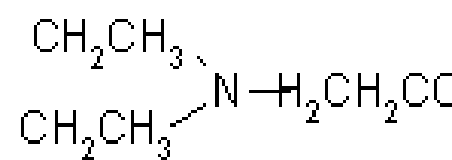
Ø Тамоксифен



chlorotrianisene
(estrogenic)



clomiphene
(anti-estrogenic)



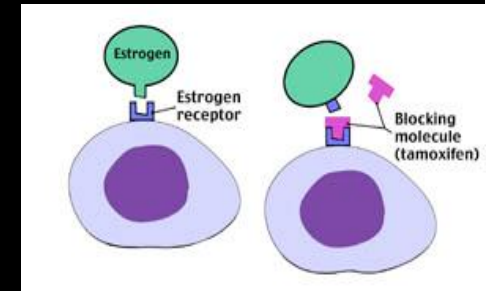
tamoxifen
(anti-estrogenic)

АНТИЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Кломифена цитрат

Механизм действия

- Ø **Оказывает** прямое блокирующее действие на эстрогеновые рецепторы гипоталамуса, **гипофиза, яичников**.
- Ø **В результате** нарушается отрицательная обратная связи регулирования продукции ФСГ и ЛГ.
- Ø **В малых дозах** усиливает секрецию гонадотропных гормонов (пролактина, ФСГ и ЛГ), стимулирует овуляцию.
- Ø **В больших дозах** тормозит секрецию гонадотропинов, уменьшая уровень циркулирующих эстрогенов
- Ø Гестагенной и андрогенной активностью не обладает.



АНТИЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Применение.

- ∅ Ановуляторное бесплодие (индукция овуляции),
- ∅ дисфункциональные маточные кровотечения,
- ∅ аменорея (дисгонадотропная форма, вторичная, постконтрацептивная),
- ∅ галакторея (на фоне опухоли гипофиза),
- ∅ поликистоз яичников (синдром Штейна — Левенталя),
- ∅ синдром Киари — Фроммеля,
- ∅ андрогенная недостаточность,
- ∅ олигоспермия,
- ∅ для диагностики нарушений гонадотропной функции гипофиза.

АНТИЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Побочные действия.

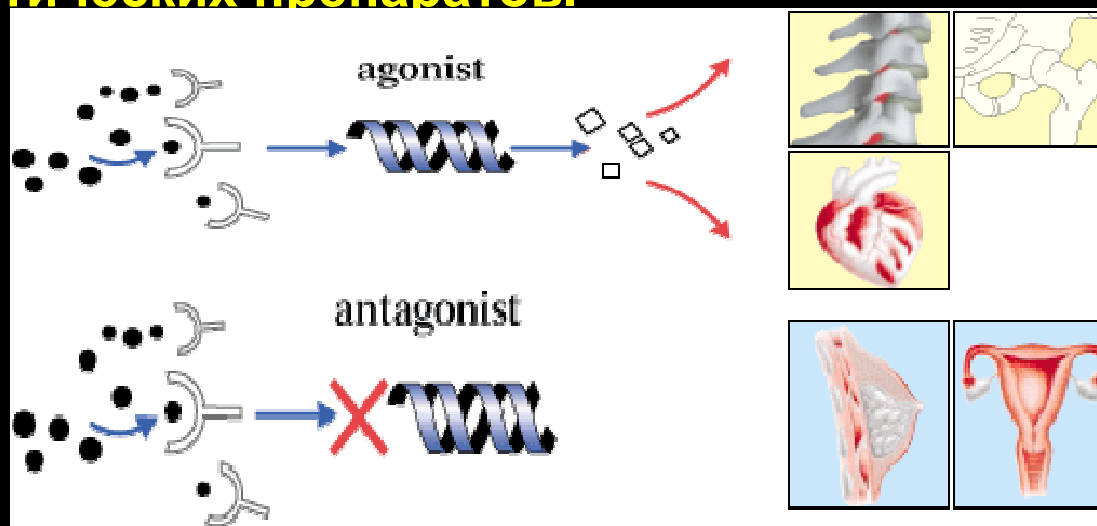
- ∅ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, головокружение, депрессия, повышенная утомляемость, беспокойство, бессонница, замедление скорости психических и двигательных реакций, нарушение зрения.
- ∅ *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, гастралгия, метеоризм, диарея.
- ∅ *Со стороны мочеполовой системы:* кистозное увеличение яичников, дисменорея, поллакиурия, полиурия, многоплодная беременность.
- ∅ *Прочие:* приливы, увеличение массы тела, боль внизу живота, в области груди, яичек (у мужчин), гипертермия, обратимое выпадение волос, аллергические кожные реакции.

АНТИЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Тамоксифен

Механизм действия

- ❌ Проникает в опухолевые клетки, конкурентно связывается с эстрогенными рецепторами и препятствует образованию эстроген-рецепторного комплекса (с 17-бета-эстрадиолом), ингибирует стимулируемый эстрогенами синтез ДНК и подавляет репликацию клеток.
- ❌ **Индукцирует преобразование фактора роста, тормозящего онкогенез, воздействует на онкогенную регуляцию, приводящую к апоптозу раковых клеток.**
- ❌ В результате снижает прогресс роста опухоли, который стимулируется эстрогенами.
- ❌ **В больших дозах эффективен при недостаточном действии гормональных и цитостатических препаратов.**



Тамоксифен

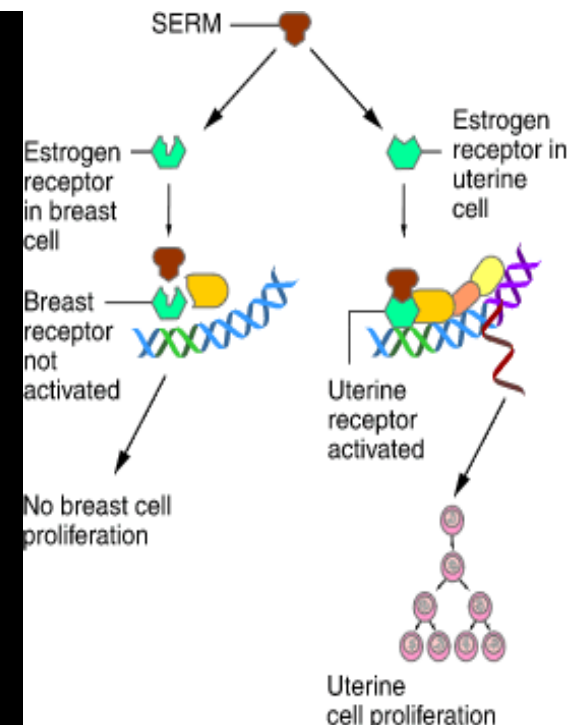
Применение.

∅ Рак молочной железы у женщин в менопаузе.

Побочные действия.

∅ Головокружение, тошнота, чувство жара, усиление потоотделения, диспептические явления, гиперкальциемия, тромбоцитопения

∅ ТАМОКСИФЕН (вып. в таб. по 0,01, 0,02, 0,03)



Гестагены

Прогестерон и прогестероноподобные соединения

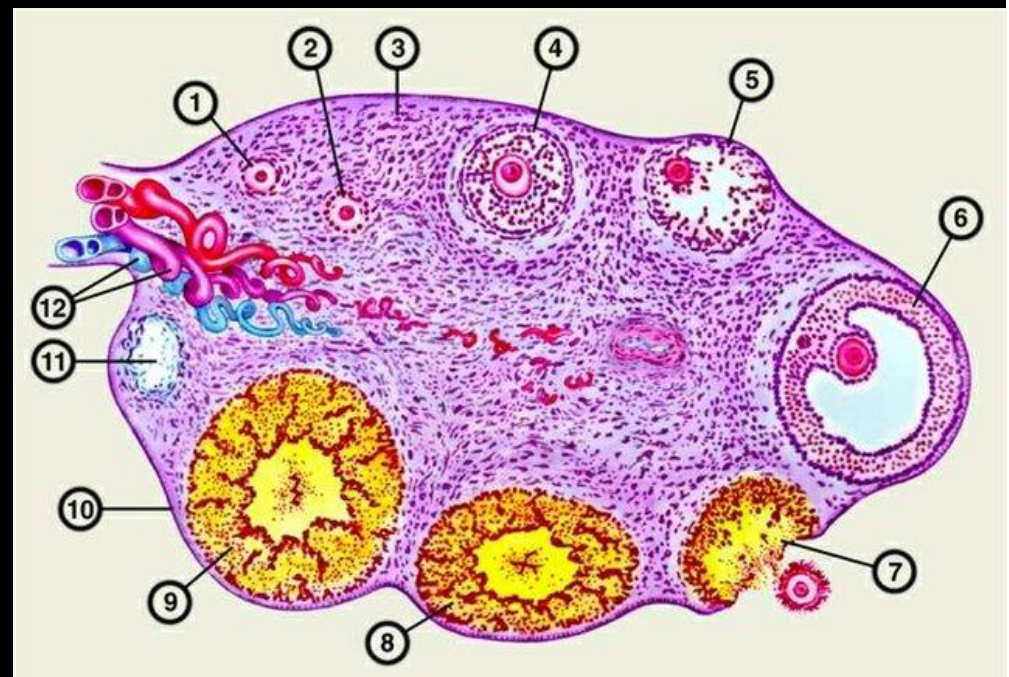
∅ **Натуральные:** прогестерон (утрожестан, прожестожель)

∅ **Синтетические:**

∅ дидрогестерон (дюфастон);

∅ производные прегнана (МПА);

∅ производные норпрегнана (промегестон).



Гестагены

- ∅ Прогестины, или *гестагены* —подкласс стероидных гормонов, производимых в основном жёлтым телом яичников и частично корой надпочечников, а также плацентой плода.
- ∅ Физиологическая функция прогестинов у женщин заключается в основном в обеспечении возможности наступления и затем в поддержании беременности.
- ∅ Прогестины способствуют образованию нормального секреторного эндометрия у женщин. Вызывают переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствуют ее переходу в состояние, необходимое для развития оплодотворённой яйцеклетки.
- ∅ Прогестины понижают возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб несколькими разными механизмами.
- ∅ Они повышают активность специфических ферментов, расщепляющих окситоцин и вазопрессин — окситоциназы и вазопрессиказы.
- ∅ Кроме того, прогестины понижают чувствительность мускулатуры матки к эстрогенам, окситоцину и вазопрессину, снижая экспрессию соответствующих рецепторов в миометрии.
- ∅ Прогестины понижают чувствительность миометрия к сократительному действию серотонина, гистамина, и одновременно увеличивают экспрессию β -адренорецепторы в миометрии, обладающих «тормозным», маточно-расслабляющим эффектом.

Гестагены

- ∅ **Прогестины** стимулируют развитие концевых элементов молочной железы, дифференцировку долек и протоков и способствует завершению созревания молочных желёз у девочек. **Прогестины понижают экспрессию эстрогенных рецепторов в ткани молочной железы и профилактируют развитие гиперплазии молочных желёз, мастопатии и кистозно-фиброзных поражений молочной железы при воздействии эстрогенов.**
- ∅ Прогестины обладают антиандрогенной активностью за счет снижения активности 5α -редуктазы и уменьшения образования активного метаболита тестостерона, 5α -дигидротестостерона, а также за счет повышения в крови уровня ГСПС (глобулина, связывающего половые стероиды). Они также понижают экспрессию андрогенных рецепторов в тканях и, следовательно, чувствительность тканей к андрогенам.

Прогестерон

- ∅ Связываясь с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, проникает в ядро, активирует ДНК и стимулирует синтез РНК.
- ∅ Способствует переходу слизистой оболочки матки из пролиферативной в секреторную фазу, **создает необходимые условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки, снижает чувствительность матки к окситоцину и расслабляет ее мускулатуру (токолитический эффект).**
- ∅ Стимулирует липопротеиновые липазы, увеличивает запасы жира, **повышает уровни базального и индуцированного инсулина, утилизирует глюкозу, накопление в печени гликогена, выработку альдостерона, вызывает гипоазотемию и гиперазотемию;**
- ∅ Подавляет продукцию гипоталамических факторов высвобождения ЛГ и, **соответственно, биосинтез гонадотропных гормонов гипофиза.**
- ∅ В тканях молочной железы **уменьшает проницаемость капилляров, снижает отек соединительнотканной стромы, зависимый от фазы менструального цикла, тормозит пролиферацию и митотическую активность эпителия протоков (при аппликации в виде геля).**

Прогестерон

Капсулы: для приема внутрь

- ∅ предменструальный синдром, фиброзно-кистозная мастопатия;
- ∅ пременопауза, менопауза, в т.ч. преждевременная, постменопауза — в качестве гестагенного компонента заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в сочетании с эстрогенами;

Интравагинально

- ∅ ЗГТ при нефункционирующих яичниках в случае отсутствия прогестерона (донорство яйцеклеток),
- ∅ поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению,
- ∅ профилактика привычного и угрожающего выкидыша вследствие гестагенной недостаточности,
- ∅ эндокринное бесплодие,
- ∅ профилактика миомы матки,
- ∅ эндометриоз.

Раствор в масле:

- ∅ аменорея, олигоменорея, альгодисменорея (на почве гипогенитализма), ановуляторная метроррагия,
- ∅ эндокринное бесплодие (в т.ч. недостаточность желтого тела),
- ∅ угроза прерывания беременности, диагностика секреции эстрогенов.

Гель для наружного применения:

- ∅ мастодиния, мастопатия.

Прогестерон

Побочные действия.

- ∅ **Аллергические реакции.**
- ∅ **Капсулы:** сонливость, преходящее головокружение (через 1–3 ч после приема), расстройства менструального цикла (сокращение, промежуточное кровотечение).
- ∅ **Раствор в масле:** тромбоэмболия (в т.ч. легочной артерии и сосудов головного мозга), тромбофлебит, тромбоз вен сетчатки, повышение АД, отеки, калькулезный холецистит, холестатический гепатит, сонливость, головная боль, депрессия, апатия, дисфория, нарушение зрения, тошнота, рвота, снижение аппетита, галакторея, изменение массы тела, гирсутизм, алопеция; увеличение, боль и напряжение молочных желез; снижение либидо, расстройства менструального цикла (сокращение, промежуточное кровотечение); болезненность в месте введения.

Гестагены. Классификация

Прогестерон	Натуральный прогестерон
Ретропрогестерон	дидрогестерон
Производные прогестерона	медрогестон
Производные 17 α гидроксипрогестерона (прегнаны)	Медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат
Производные 17 α гидроксинорпрогестерона (норпрегнаны)	Гестонорона капронат, номегестрола ацетат
Производные 19-норпрогестерона	Демегестон, промегестон, нестерон
Производные 19-нортестостерона (эстраны)	Норэтистерон, этинодиола ацетат, норэтинодрел
Производные 19-нортестостерона (гонаны)	Норгестрел, дезогестрел, диеногест, норгестимат
Производные спиронолактона	дроспиренон

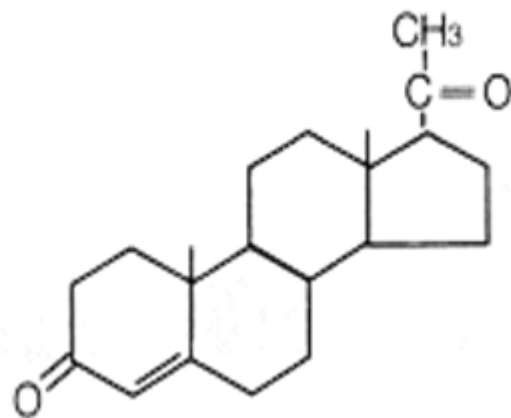
Заместительная гормональная терапия

- ∅ Анжелик – эстрадиол 1мг+дроспиренон 2мг.
- ∅ Климонорм – эстрадиол 2мг+ левоноргестрел 0,15мг.
- ∅ Климен – эстрадиол 2мг+ ципротерона ацетат 1мг.
- ∅ Климодиен – эстрадиол 2мг+ диеногест 2мг.
- ∅ Цикло-прогинова – эстрадиол 2мг+ норгестрел 0,5мг.
- ∅ Дивина – эстрадиол 2мг+ МПА 10мг.
- ∅ Дивитрен - эстрадиол 2мг+ МПА 20мг.
- ∅ Гинодиан депо – шприц-амп. масло эстрадиол 4мг+прастерон 200 мг (дигидроэпиандростерон).

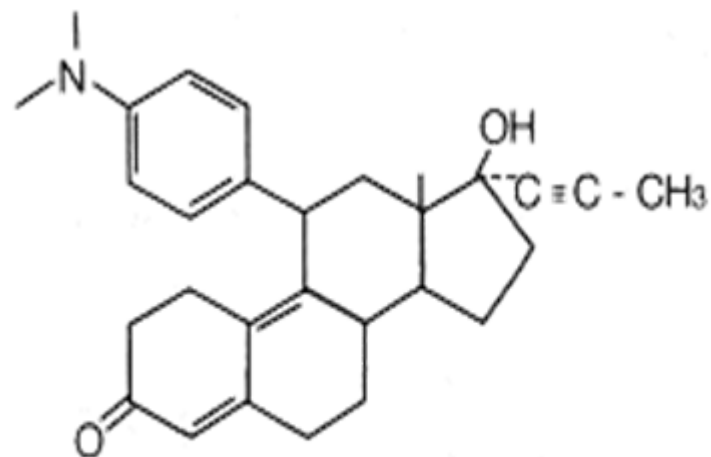
Антипрогестины

производные 11бета-арил-стероидов:

мифепристон (RU-486)



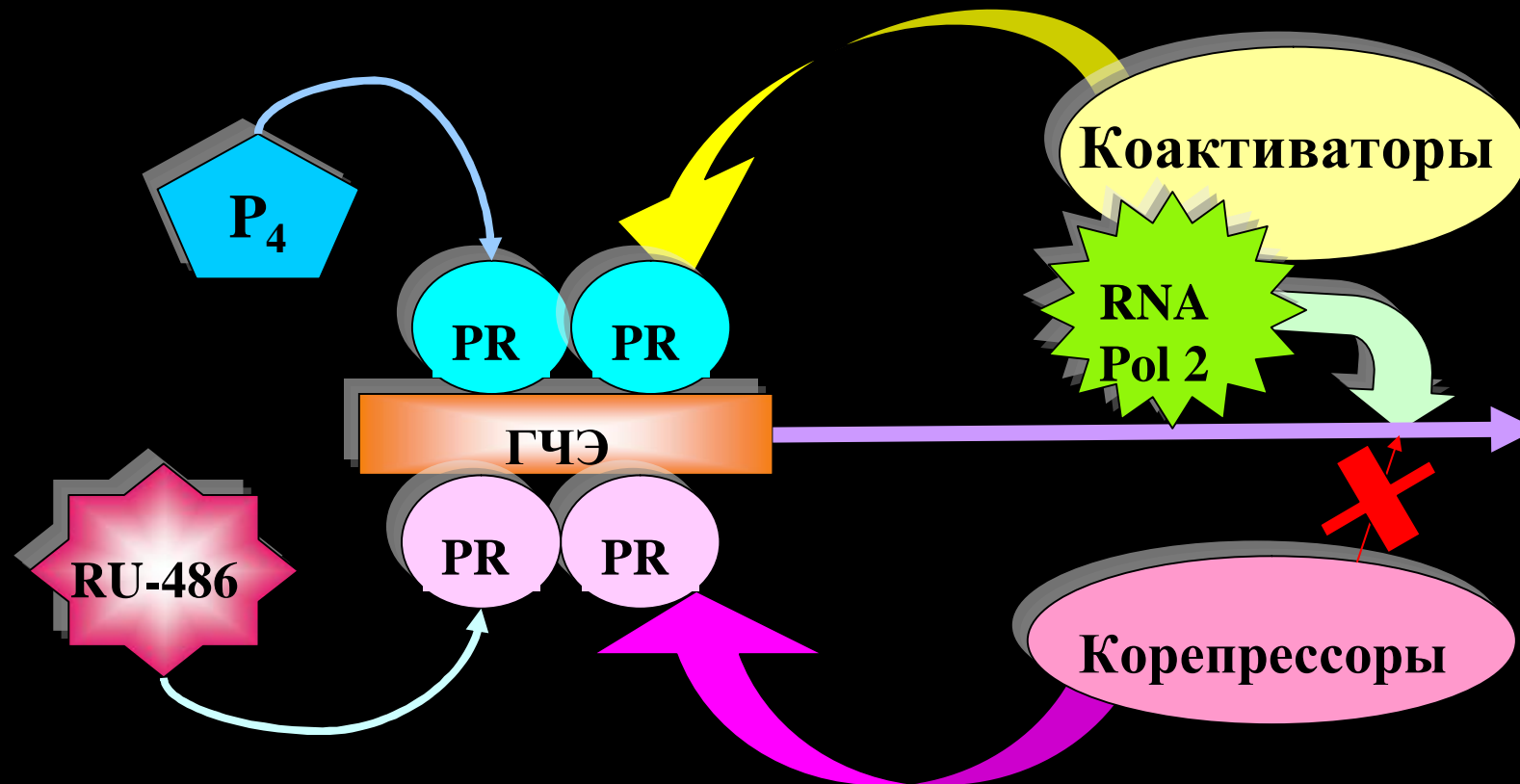
Progesterone



RU 486

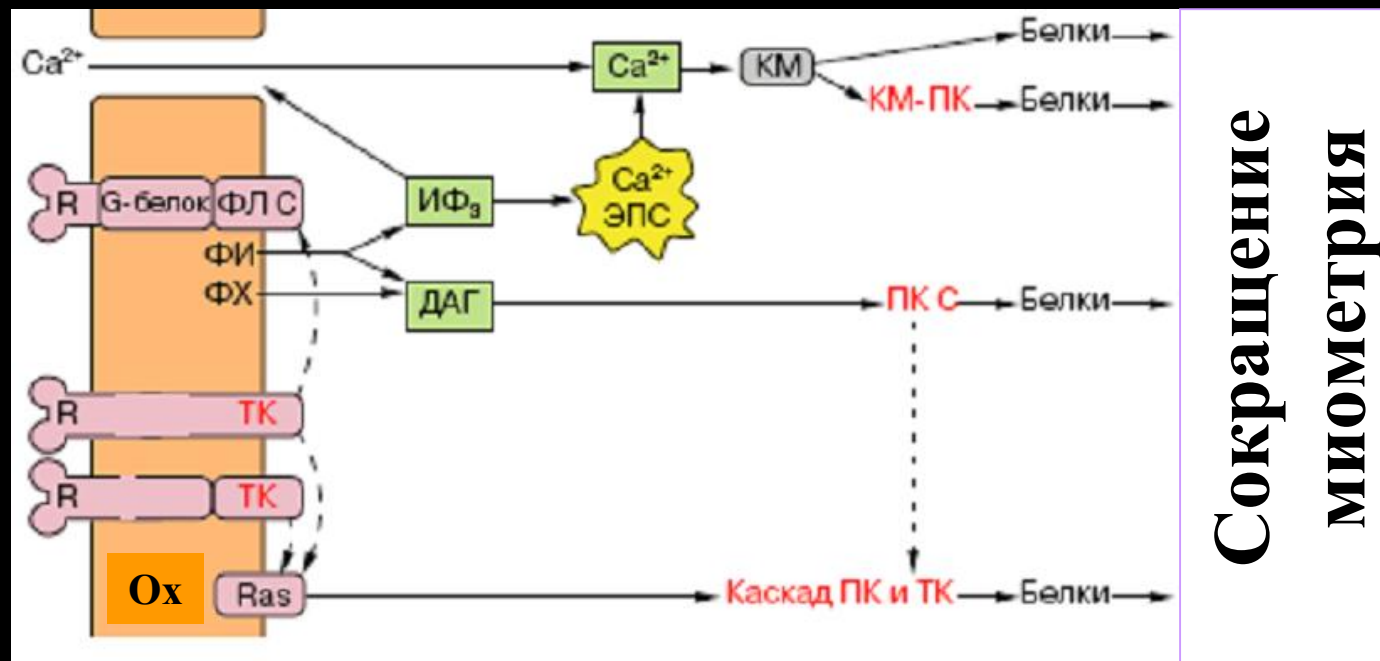
Мифепристон

- ∅ 1. Блокирует действие прогестерона на рецепторном уровне. Не обладает гестагенной активностью. Отмечен антагонизм с глюкокортикоидами за счет конкуренции на уровне связывания с рецепторами.



Мифепристон

∅ 2. Тело матки – способствует координированным сокращениям миометрия, за счет повышения чувствительности миометрия к окситоцину, ПГ Е, F, Ca^{++} .



Механизм действия: окситоцин + 7-TMS рецептор → Gq-белок → ФЛ С → ДАГ + ИФ₃ → ↑ Ca²⁺ → усиление сокращения матки

Мифепристон

- ∅ 3. Способствует созреванию шейки матки стимулируя высвобождение интерлейкина-8 в хориодецидуальных клетках и повышая чувствительность миометрия к простагландину.
- ∅ Для усиления эффекта мифепристон применяют в сочетании с синтетическим аналогом простагландина (например с мизопростолом).
- ∅ Созревание шейки матки, стимуляция сокращений матки приводит к десквамации децидуальной оболочки и изгнанию плодного яйца.

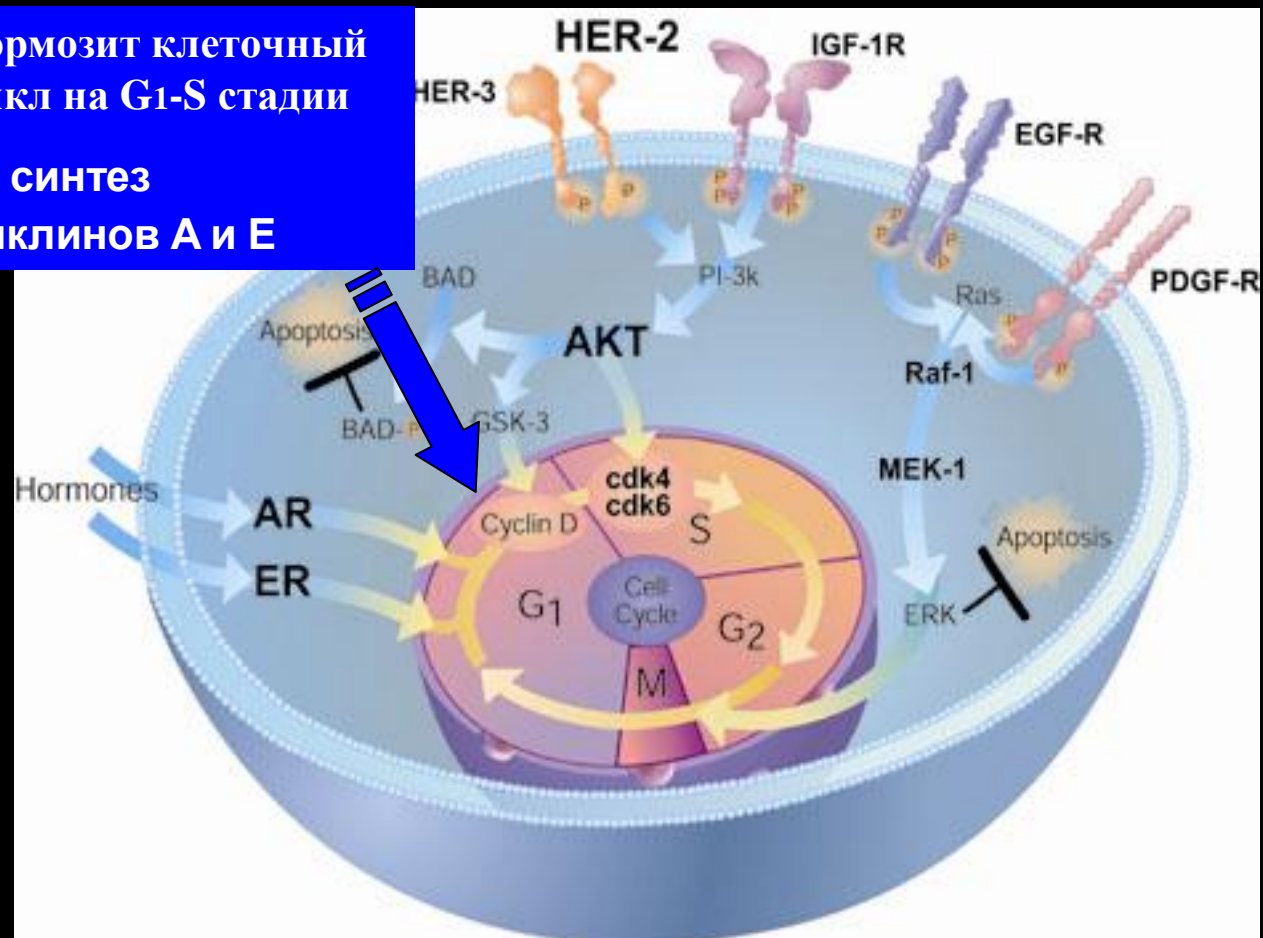


Мифепристон

- ∅ 4. Применение блокатора прогестероновых рецепторов при лейомиоме матки может способствовать торможению роста опухоли и уменьшению размеров миоматозных узлов и матки.

Тормозит клеточный цикл на G1-S стадии

↓ синтез
циклинов А и Е



Мифепристон

Применение.

- ∅ Медикаментозное прерывание маточной беременности на ранних сроках (до 42 дней аменореи), подтвержденной тестом на беременность;
- ∅ Подготовка и индукция родов при доношенной беременности;
- ∅ Экстренная (посткоитальная) контрацепция в течение 72 ч после незащищенного полового акта или если примененный способ контрацепции не может считаться надежным (таблетки 10 мг);
- ∅ Лечение лейомиомы матки (размером до 12 недель беременности) (таблетки 50 мг).

Мифепристон

Способ применения и дозы.

Внутрь.

- ∅ Для прерывания беременности: 600 мг однократно (в присутствии врача), для усиления эффекта мифепристона назначают также мизопростол. Пациентка должна находиться под наблюдением медицинского персонала, по крайней мере, в течение 2 ч после применения мифепристона. Через 36–48 ч после приема мифепристона необходим УЗИ-контроль. Через 8–14 дней необходимо клиническое обследование, повторный УЗИ-контроль, определение уровня бета-ХГ в крови (для подтверждения того, что выкидыш произошел). При отсутствии эффекта от препарата на 14-й день (неполный аборт, продолжающаяся беременность) проводят вакуум-аспирацию с последующим гистологическим исследованием аспирата.
- ∅ Для подготовки и индукции родов: 200 мг однократно (в присутствии врача). Через 24 ч повторный прием 200 мг. Через 48–72 ч проводится оценка состояния родовых путей и по необходимости назначаются простагландин или окситоцин.
- ∅ С контрацептивной целью: в течение 72 ч после незащищенного полового акта, по 1 табл. (10 мг) в любую фазу менструального цикла. Для сохранения контрацептивного эффекта следует воздержаться от приема пищи за 2 ч до применения препарата и 2 ч после него.

Мифепристон

Побочные действия.

- ∅ **Чувство дискомфорта внизу живота, слабость, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, гипертермия, высыпания на коже.**
- ∅ ***Связанные с процедурой прерывания беременности (дополнительно):* кровотечение, боль внизу живота, воспаление матки и придатков, обострение инфекций матки и мочевыводящих путей.**
- ∅ ***На фоне комбинированного лечения с мизопростолом (дополнительно):* вагинит, диспепсия, бессонница, астения, боль в ноге, беспокойство, анемия, снижение гемоглобина (не более чем на 2 г/дл), обморочные состояния, бели.**
- ∅ ***При экстренной контрацепции (дополнительно):* кровянистые выделения из половых путей, нарушения менструального цикла.**
- ∅ ***При лечении лейомиомы (дополнительно):* нарушения менструального цикла, аменорея.**

Мифепристон

Противопоказания.

- ⊘ **Гиперчувствительность, надпочечниковая недостаточность и длительное лечение глюкокортикоидами, острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, порфирия, наличие рубца на матке, воспалительные заболевания женских половых органов, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, нарушение гемостаза (в т.ч. предшествующее лечение антикоагулянтами), анемия. Нельзя применять курящим женщинам старше 35 лет (без предварительной консультации терапевта).**
- ⊘ ***Для прерывания беременности:* подозрение на внематочную беременность; беременность, не подтвержденная клиническими исследованиями или сроком более 42 дней после прекращения менструации, беременность, возникшая на фоне применения внутриматочных контрацептивных средств или после отмены гормональной контрацепции, миома матки.**
- ⊘ ***Для подготовки и индукции родов:* гестоз тяжелой степени, преэклампсия, эклампсия, недоношенная или переношенная беременность, миома матки.**
- ⊘ ***Для лечения лейомиомы матки:* величина лейомиомы, превышающая 12 недель беременности, опухоли яичников и/или гиперплазия эндометрия, субмукозное расположение миоматозных узлов, беременность и период лактации.**