**Гормональные средства.**

**Глюкокортикостероиды (ГКС)**

**Классификация:**

 **1.Системные –** преднизолон, гидрокортизон, триамцинолон (полькортолон), дексаметазон

 **2.Ингаляционные –** бекламетазон (беклоджет), будесонит, флунизолид

 **Продленного действия** для местного применения в сустав, в виде мазей –

бетаметазон (целестон), кеналог (триамцинолон), солюмедрол, метилпреднизолон

 **При аллергозах, поллинозах -** альдецин (беклометазон), флунисолид (синтарис), назакорт (триамцинолон), флютиказон (фликсоназа**).**

 **Фармакологическое действие:**

1) быстрое и сильное **притивоспалительное** действие связано

 а) со стабилизацией мембран тучных клеток, уменьшением аллергических реакций

 б)снижением проницаемости капилляров и **уменьшением отеков**

 в)уменьшают синтез коллагеновых волокон, т.е. **склеротические процессы.**

 2)**иммунодепрессивное действие:**

 а)нарушают выработку лимфоцитов в тимусе;

 б)угнетают образование антител и иммунных комплексов;

 в)уменьшаются размеры лимфоидных органов.

 **Показания:**

Заболевания с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, при которых другие методы лечения неэффективны

1) ДБСТ (коллагенозы) 6) Неспецифический язвенный колит

2) Бронхиальная астма 7) Гепатиты

3) Лейкозы 8) Подагра

4) Аллергические реакции 9) Гломерулонефрит

5) Транспланталогия для подавления 10) Дерматология

 реакции отторжения

**Фармакокинетика**

Препараты хорошо всасываются в кишечнике, поэтому наиболее распространено их пероральное применение в табл. Есть ампульные формы для а/м, в/в введения. Лучшее средство – преднизолон.

 **Триамцинолон** (полькортолон) – часто вызывает побочные эффекты, не пригоден для длительного применения.

 **Дексамеметазон** (дексазон) – задержка жидкости в организме, может вызвать сердечную недостаточность из-за повышения ОЦК

 **Гидрокортизон –** в/в, в сустав, мази, глазные препараты

 По активности таблетки каждого препарата примерно равны друг другу (эквиваленты). При необходимости замены действуют по правилу «таблетка за таблетку». Препараты продленного действия используют для поддерживающей терапии и для внутрисуставного введения. ГКС принимают утром, т.к. чобственные гормоны вырабатываются в первой половине дня.

 В начале курса лечения назначают большие дозы с последующим постепенным снижением. Иногда применяется пульс-терапия – это лечение сверхвысокими дозами (1г в сутки в течение 3 дней, а потом целый месяц не назначают) при тяжелых нефритах, РА( ревматоидный артрит), СКВ( системная красная волчанка).

 **Отмена препарата должна проводиться очень медленно, т.к. при длительном применении ГКС перестают вырабатываться собственные гормоны в надпочечниках.** При быстрой или внезапной отмене разовьется надпочечниковая недостаточность (падение АД, гипогликемия, снижение температуры и т.д.)

**Побочные действия:**

 1) Синдром Кушинга (ожирение в области живота и бедер, лунообразное лицо, у мужчин женоподобная фигура, у женщин усы и борода)

 2) отрицательный азотистый баланс – белок в организме не усваивается, распад мышечных белков, атрофия мышц

 3) гиперлипидемия (атеросклероз)

 4) со стороны ЦНС – изменение настроения, возбуждение, психозы, депрессия

 5) эндокринная система:

 а) гипергликемия (стероидный сахарный диабет);

 б) нарушение выработки гормона роста – задержка роста;

 в) нарушение менструального цикла (дисменорея, аменорея);

 г) действие на плод при беременности;

 6) зрение – катаракта, глаукома.

 7) ЖКТ – гиперацидность, снижение выработки слизи – стероидные язвы, кровотечения; панкреатит, жировая дистрофия печени

 8) кроветворение – нарушения свертывания, тромбоэмболии

 9) ткани – нарушается фибропластическая активность тканей, т.е. снижается образование рубцовой соединительной ткани. Поэтому замедляется заживление ран (в том числе послеоперационных), язв.

 10) кожа – атрофия истончение), багровые полосы (стрии), угревая сыпь, гирсутизм (повышение оволосения у женщин), облысение у мужчин

 11) мышцы – миастения, атрофия

 12) остеопороз из-за выведения кальция, переломы

 13) ССС – повышение АД, отеки, миокардиодистрофия

 14) сосуды – ломкость капилляров, петехии на коже (пурпура)

 15) атрофия надпочечников

 16) иммунодепрессивное действие повышает риск развития вторичной инфекции

При местном и ингаляционном применении побочные проявления минимальны.

 **Относительные противопоказания**

 1) Язвенная болезнь 5) Артериальная гипертензия

 2) Остеопороз 6) Детский возраст

 3) Герпес, ветряная оспа и другие 7) Лактация

 вирусные заболевания 8) Первый триместр беременности

 4) Глаукома

 **Рекомендации:** во время приема препаратов больному необходимо следить за весом, зрением, стулом (кровь), состоянием кожи, внешним видом, применять препараты кальция

 **Схемы применения системных ГКС:**

 **1. Кратковременный прием** от нескольких часов до нескольких суток – при шоках, системных аллергичеких реакциях**.**

 **2. Длительный прием**

 **а) непрерывная** схема – ежедневный прием при системных заболеваниях соединительной ткани, при тяжелом течении бронхиальной астмы, надпочечниковой недостаточности. При этом если доза гормонов небольшая, то всю дозу можно давать утром, если дозы большие, то 2/3 - утром и 1/3 – в обед.

Таким образом подстраиваемся под циркадный ритм выработки собственных ГКС организмом. После обеда не даем, т.к. угнетается гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

 **б) альтернирующая система** – прием удвоенной поддерживающей дозы однократно утром через день

 в**) интермиттирующая схема: 3-4 прием, 4 дня перерыв**.

1. **г) пульс-терапия** – это назначение сверхвысоких доз на короткий срок.

Например: метилпреднизолон 1г(1000 мг) внутривенно капельно в течение 1,5 часов 1 раз в сутки 3 дня подряд.

### ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ (их производных, синтетических заменителей и антагонистов)

### ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

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.

**ЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ АНТАГОНИСТЫ Эстрогенные препараты :**

1. Стероиды (естественные гормоны и их производные) :

а) ЭСТРОН (син.: фолликулин; Sol. Oestroni oleosae; вып. в амп. по 1 мл 0, 05% раствора (5000 ЕД)).

б) ЭСТРАДИОЛА ДИПРОПИОНАТ (активнее эстрона и обладает более продолжительным действием; вып. в амп. по 1 мл 0, 1% масляного раствора).

2. Полусинтетические препараты :

а) ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ (Ethynilestrаdiolum; вып. в таб. по 0, 00001 и 0, 00005). Фирма "Гедеон Рихтер" (Венгрия) выпускает этот препарат под названием "Микрофоллин".

Это наиболее активный эстроген. Эффективен при приеме внутрь. Препарат назначают по одной таблетке 1-2 раза в сутки.

3. Синтетические препараты (нестероиды) :

а) СИНЭСТРОЛ (вып. в таб. по 0, 001 и в амп. по 1 мл 0, 1% масляного раствора, а также по 1 мл 2% раствора) по активности равен эстрону. Назначается внутрь и внутримышечно.

**Показания к применению эстрогенов** :

1. Недостаточная функциональная активность яичников (аменорея, дисменорея, гипогонадизм у девочек).

2. При климактерических и посткастрационных расстройствах.

3. Для подавления нежелательной лактации в послеродовый период.

4. Комплексная терапия больных раком предстательной железы, то есть некоторые гормонзависимые опухоли у мужчин.

5. Рак молочной железы у женщин старше 60 лет.

**II. Антиэстрогенные препараты** :

а) КЛОМИФЕНЦИТРАТ (клостильбегит; вып. в таб. по

Данный препарат в зависимости от дозы и содержания эстрогенных гормонов в крови дает эстрогенный или антиэстрогенный эффект. Так, в большой дозе, препарат снижает секрецию гонадотропного гормона гипофиза. При низком содержании эстрогенных гормонов в организме, препарат стимулирует рецепторы, вызывая эстрогенный эффект, в обратной ситуации кломифенцитрат блокирует рецепторы.

Применяется для лечения бесплодия у женщин и мужчин,

а также для лечения больных раком грудной железы.

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

Данный препарат используется в онкологии, так как блокирует рецепторы к аутогенным эстрогенам и, таким образом, снижает прогресс роста опухоли, который стимулируется эстрогенами.

Тамоксифен применяется при раке молочной железы у женщин старше 60 лет, а также при раке почки, меланоме и посткастрационных расстройствах у мужчин.

### ГЕСТАГЕНЫ

В качестве лекарственных препаратов используют ПРОГЕСТЕРОН (вып. в амп. по 1 мл 1% и 2, 5% масляного раствора) и его синтетические производные :

- ОКСИПРОГЕСТЕРОНА КАПРОНАТ (вып. в амп. по 1 мл

12, 5% и 25% масляного раствора; действует медленнее

7-14 дней);

- ПРЕГНИН (вып. в таб. по 0, 01; менее активен, таб

летки назначают под язык).

**Прогестерон** влияет на миометрий, подготавливая его к имплантации яйцеклетки (пролиферативная стадия переходит в секреторную), подавляет возбудимость миометрия, предупреждает овуляцию, способствует разрастанию железистой ткани молочных желез.

Применяется при недостаточной функциональной активности желтого тела для :

1) профилактики выкидыша (в первой половине беременности);

2) лечения дисменореи.

Гестагеновым препаратом является также ТУРИНАЛ (активное вещество - аллилэстренол). Препарат выпускается в таблетках по 0, 005 фирмой "Гедеон Рихтер" (Вегрия). Туринал обладает выраженным прогестагенным действием, способствует сохранению беременности, нормализует функцию плаценты. Показаниями к применению являются угрожающий выкидыш, привычный выкидыш, угроза преждевременных родов.

**Побочные эффекты** : диспепсия, головная боль, головокружение.

Гестагенной активностью обладает также препарат НОРКОЛУТ ("Гедеон Рихтер", Венгрия), действующим веществом которого является норэтистерон. Препарат обладает гестагенной активностью, а также слабым эстрогенным и андрогенным действием. Под влиянием препарата происходит трансформация слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует ее переходу в состояние, благоприятное для развития оплодотворенной яйцеклетки. Препарат снижает возбудимость и сократимость миометрия.

**Показания к применению** :

- дисфункциональные маточные кровотечения;

- климактерический синдром;

- предменструальный синдром;

- эндометриоз;

- миома;

- мастопатия;

- предупреждение беременности;

- прекращение и профилактика лактации;

- при задержке менструации.

**Побочные эффекты**: диспепсия, повышенная утомляемость, парестезии, аллергические реакции, изменение массы тела. В медицинской практике находит применение в последнее время препарат МИФЕПРИСТОН, являющийся антагонистом гестагенов (антигестагенное средство). Мифепристон (RU 486), активно связываясь с гестагенными рецепторами матки, препятствует действию гестагенов (прогестерона). В этом плане используется как средство, способное вызвать аборт. Наиболее эффективен препарат в ранние сроки беременности. Для прерывания беременности назначают в сочетании с простагландинами (динопрост, динопростон).

Антигестаген **мифепристон** используется также для нормализации менструального цикла.

### ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ (КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ) СРЕДСТВА

Наиболее эффективным методом предохранения от непланируемой беременности является гормональная контрацепция дающая почти 100% эффект. Около 65 миллионов женщин пользуются этим способом контрацепции.

Исследования Грегори, Пинкус показали, что комбинация различных стероидных гормонов (эстрогены и гестагены) в результате приводит к ановуляторному эффекту. В настоящее время наблюдается тенденция к снижению содержания эстрогенов, а также и гестагенных компонентов в комбинированных препаратах. Современные контрацептивы, содержащие до 0, 03 мг эстрогенов и до 0, 15 мг гестагенов, обладают наименьшим **количеством побочных эффектов.**

В качестве эстрогенного компонента все чаще используется ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ (наибольшая активность), а в качестве гестагенного - ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ, который не подвергается предварительным метаболическим превращениям и оказывает выраженное действие на эндометрий.

Данные средства используются для регуляции рождаемости, для предупреждения нежелательной беременности, а также с целью регуляции времени наступления беременности.

По этим показаниям используют :

**I. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты** :

1. Однофазные:

- НОН-ОВЛОН;

- РИГЕВИДОН ("Гедеон Рихтер", Венгрия);

- ОВИДОН ("Гедеон Рихтер", Венгрия);

- МАРВЕЛОН и др.;

2. Двухфазные (характеризуются постоянной дозой эстрогена и меняющейся дозой гестагенов, принимаемых в разные фазы менструального цикла): -

АНТЕОВИН ("Гедеон Рихтер", Венгрия), рекомендуется женщинам с повышенной чувствительностью к гестагенам.

3. Трехфазные (характеризуются тем, что содержание эстрогена и гестагена в препарате соответствует таковым нормального цикла).

- ТРИКВИЛАР;

- ТРИ-РЕГОЛ ("Гедеон Рихтер", Венгрия);

- ТРИЗИСТОН.

II. Препараты с микродозами гестагенов :

- ФЕМУЛЕН;

- КОНТИНУИН;

- МИНИ-ПИЛИ;

- МИКРОНОР.

III. Посткоитальные препараты, например, ПОСТИНОР ("Гедеон Рихтер", Венгрия) и антагонисты прогестерона

(МИФЕПРИСТОН).

IV. Пролонгированные гормональные контрацептивы (ДЕПО

ПРОВЕРА, НОРПЛАНТ).

Соотношение эстрогенов и гестагенов в комбинированных эстроген-гестагенным препаратах колеблется от 1: 50 до 1: 10. Механизм действия контрацептивов этой группы заключается в подавлении овуляции (так как происходит подавление продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов гипофиза; происходит регрессия пролиферативной фазы эндометрия, что в итоге создает препятствие имплантации яйцеклетки). Данные препараты дают практически 100% гарантию подавления овуляции. При 28-дневном цикле их назначают с 5-го или 1-го дня менструального цикла и принимают в течение 21 дня.

После прекращения приема препаратов репродуктивная функция восстанавливается.

**Побочные эффекты** : головная боль, головокружение, нагрубание молочных желез, изменение либидо, увеличение массы тела, тромбофлебит, межменструальные кровянистые выделения, повышение АД, дислипопротеинемия.

Эстроген-гестагенные препараты используют не только как противозачаточные средства, но и с лечебной целью. Их назначают при дисменорее, полипозе, эндометриозе и других гинекологических заболеваниях.

Существуют **инъекционные пролонгированные** (депонированные) препараты с длительностьюдействия 3 месяца (ДАМП - депо-образующий ацетат медроксипрогестерона; НЭТ-ЭН - норэтистеронэнатат). **Механизм их действия** обусловлен подавлением секреции гонадотропинов, ановуляцией,увеличением вязкости слизи канала шейки матки, изменением секреторной трансформации эндометрия.Эффективность препаратов высокая. Однако при их применении менст-руальноподобные кровотечениянерегулярны, наблюдаются аменорея, увеличение массы тела. Современные низкодозированные комбинированные гормональные контрацептивы редко вызывают побочные эффекты.

 **Выбор гормонального препарата** необходимо проводить индивидуально с учётом возраста, состоянияполовой системы, гормональных особенностей организма. Гормональная контрацепция может бытьрекомендована женщинам в возрасте до 40 лет. Молодым, нерожавшим женщинам до 25 лет назначаютсяпрепараты с низким содержанием стероидных компонентов (ригевидон, тризистон) прерывистыми курсамипо 34 месяца с перерывом в 2 месяца и в сочетании с витаминами (особенно группы В). Женщинам старше35 лет целесообразно назначать микродозы гестагенов (континуин) или трёхфазный контрацептив(тризистон триквилар). Женщинам с неустойчивым менструальным циклом лучше рекомендоватьпрерывистые курсы контрацептивов с более высоким содержанием стероидов (нон-овлон, биссекурин).Применение гормональных контрацептивов противопоказано при тромбофлебитах и склонности к тромбозу,варикозном расширении вен, заболеваниях печени, доброка чественных и злокачественных опухоляхполовых органов и молочных желез, гипертонической болезни, тяжёлых сердечно-сосудистых заболеваниях,мигрени, ожирении, сахарном диабете, ревматизме, болезнях почек, хорее, аллергии, состоянии депрессии,бронхиальной астме, нарушениях гемо-поэза, отосклерозе. Не следует применять гормональныеконтрацептивы в период грудного кормления ребёнка.

### ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ (АНДРОГЕНЫ)

Клетками Лейдига вырабатывается гормон тестостерон (стероидной природы). Он способствует развитию половых органов и вторичных половых признаков, а также контролирует сперматогенез.

ТЕСТОСТЕРОН и его препараты (ТЕСТОСТЕРОНА ПРОПИОНАТ, ТЕСТОСТЕРОНА ЭНАНТАТ) оказывают выраженное влияние на белковый обмен, способствуя синтезу белка (анаболический эффект), повышает реабсорбцию воды, ионов натрия, кальция и хлора в почечных канальцах. В печени тестостерон превращается в андростерон.

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

**Андрогенные препараты применяют по следующим показаниям :**

1. Недостаточность функциональной активности мужских половых желез: - гипогонадизм у мальчиков; - некоторые виды импотенции; - климактерические расстройства у мужчин.

2. При гормонзависимых типах опухолей у женщин (рак молочной железы и яичников у женщин до 60 лет).

3. При дисменорее и климактерических расстройствах у женщин.

Побочные эффекты :

1. У женщин - маскулинизирующий эффект (вирилизм) : огрубение голоса, рост волос по мужскому типу.

2. Задержка натрия и воды, повышение АД, холестатический гепатит, полицитемия.

Антиандрогенные препараты - ЦИПРОТЕРОН, ФЛУТАМИД и пр. Данные препараты применяются при тяжелом гирсутизме у женщин, при сексуальных отклонениях у мужчин, при иноперабельном раке простаты. Побочные эффекты: увеличение массы тела, повышение АД, снижение либидо.

### АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

**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.

Использование анаболического действия андрогенных препаратов ограничивается их высокой андрогенной активностью. Поэтому были созданы синтетические средства, у которых анаболические свойства преобладают, а андрогенная активность - низка, это, так называемые, АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ.

Наиболее широко используются следующие препараты :

1. НЕРОБОЛИЛ. Длительность действия 7-15 дней.

2. РЕТАБОЛИЛ ("Гедеон Рихтер", Венгрия). Длительность действия три недели.

Эффект их развивается постепенно, через 1-3 дня. Назначают эти препараты в виде внутримышечных инъекций масляных растворов.

3. 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 способствуют синтезу белков, улучшению аппетита, увеличиению массы тела. У больных остеопорозом ускоряется кальцификация костей. Благоприятное действие оказывают анаболические стероиды на процессы регенерации.

Данная группа препаратов **применяется при** :

1. Кахексии.

2. Астении.

3. В случае длительного использования глюкокортикоидных гормонов.

4. Лучевой терапии.

5. Остеопорозе.

6. С целью стимуляции регенераторных процессов (костные переломы).

**Побочные эффекты** (обусловлены андрогенной активностью)

1. Маскулинизирующее влияние у женщин (незначительно).

2. Тошнота.

3. Отеки.

4. Избыточное отложение кальция в костной ткани.

**Противопоказания к применению** :

1. Беременность.

2. Период лактации.

3. Рак простаты.

4. Заболевания печени.