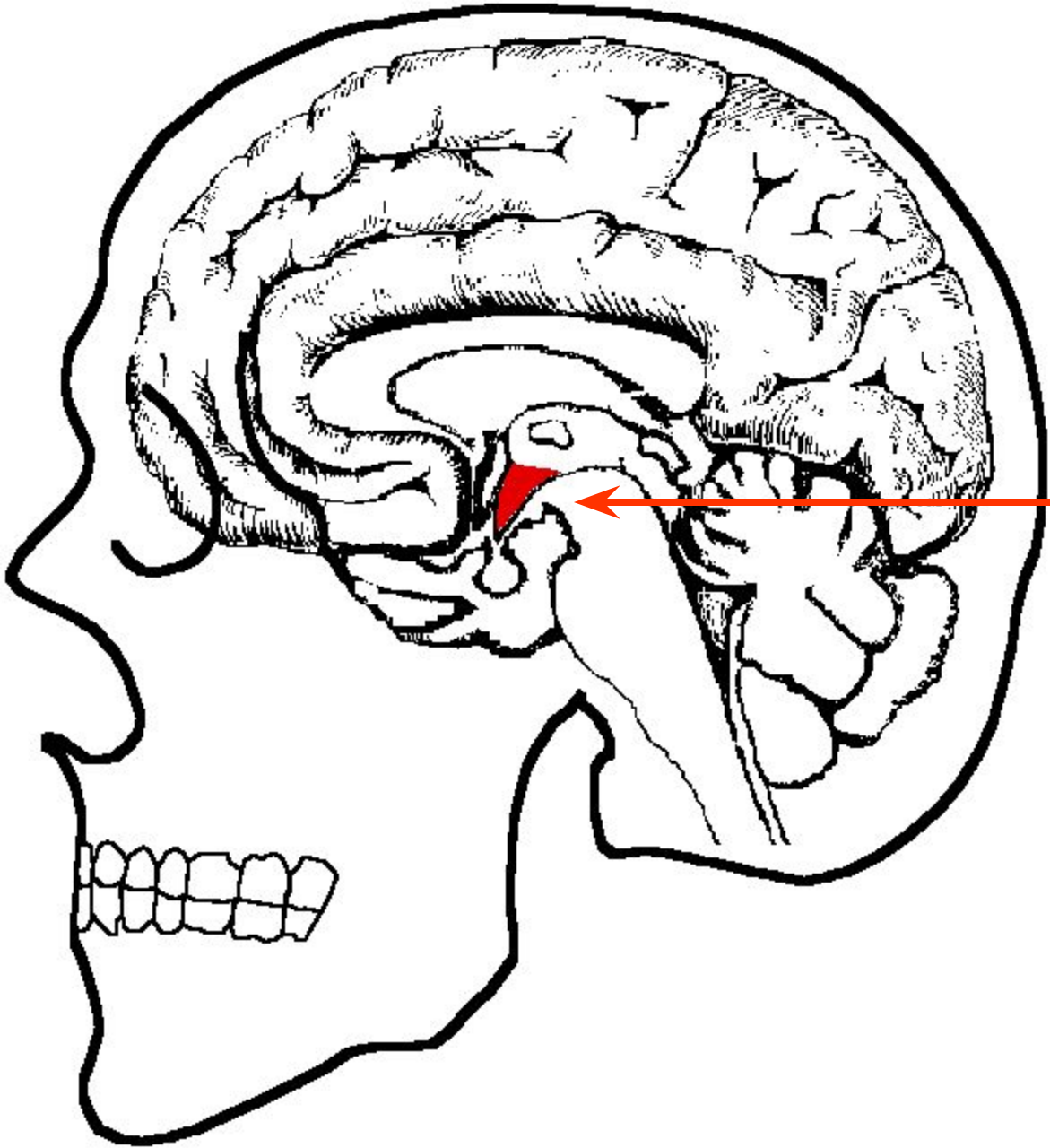


Гормональные средства (2)

доцент

Глушаков Руслан Иванович



ГИПОТАЛАМУС
(9 гормонов)

ГИПОТАЛАМУС

**Релизинг-
факторы
или
либерины**

СТАТИНЫ

**ОКСИТОЦИН
ВАЗОПРЕССИН**

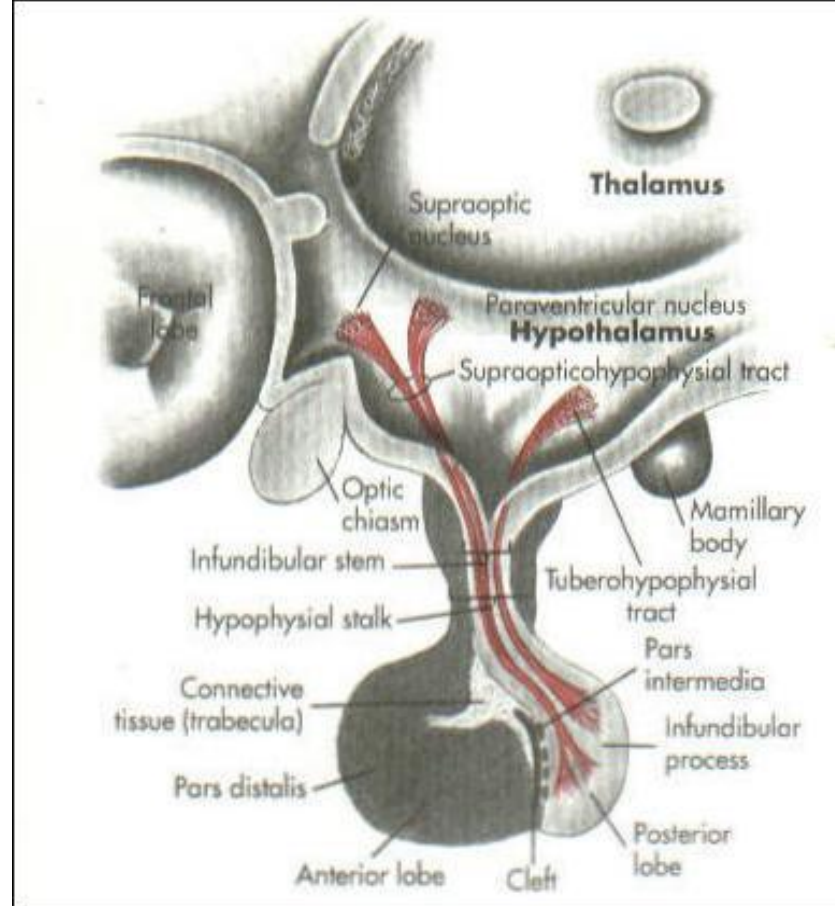
- ❖ соматолиберин,
- ❖ тиреолиберин,
- ❖ кортиколиберин,
- ❖ гонадолиберин

- ❖ соматостатин,
- ❖ допамин (пролактостатин)

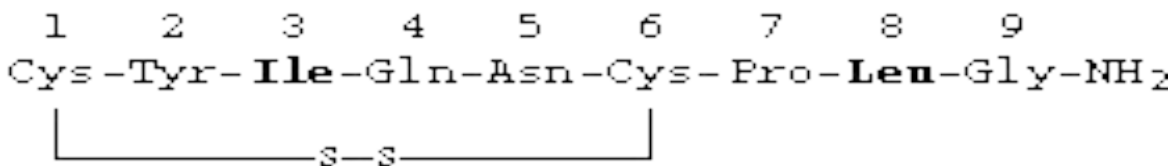
Гипоталамус и задняя доля гипофиза

Синтезируется 3 пептида

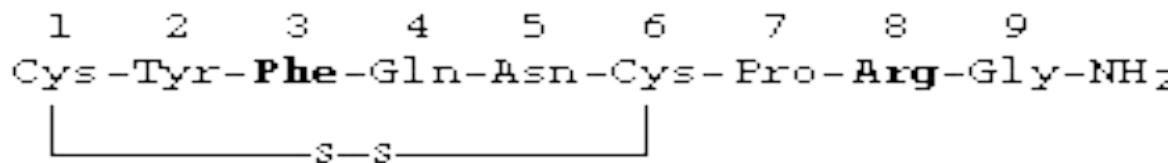
Мигрируют вдоль аксонов в заднюю долю гипофиза



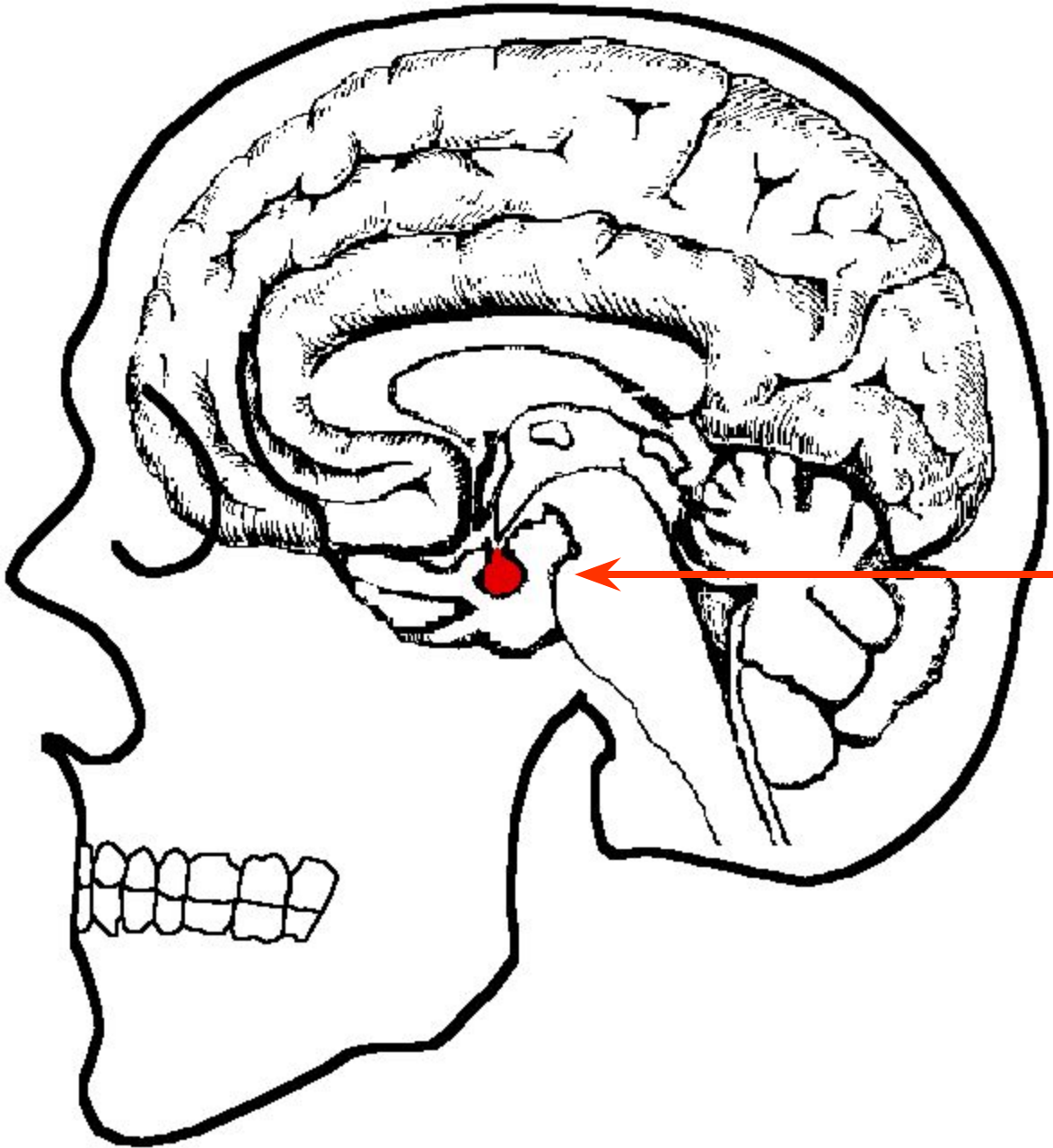
Oxytocin



ADH (Vasopressin)



- 1) Антидиуретический гормон (вазопрессин)
- 2) Окситоцин
- 3) Нейрофизин



ГИПОФИЗ
10 гормонов

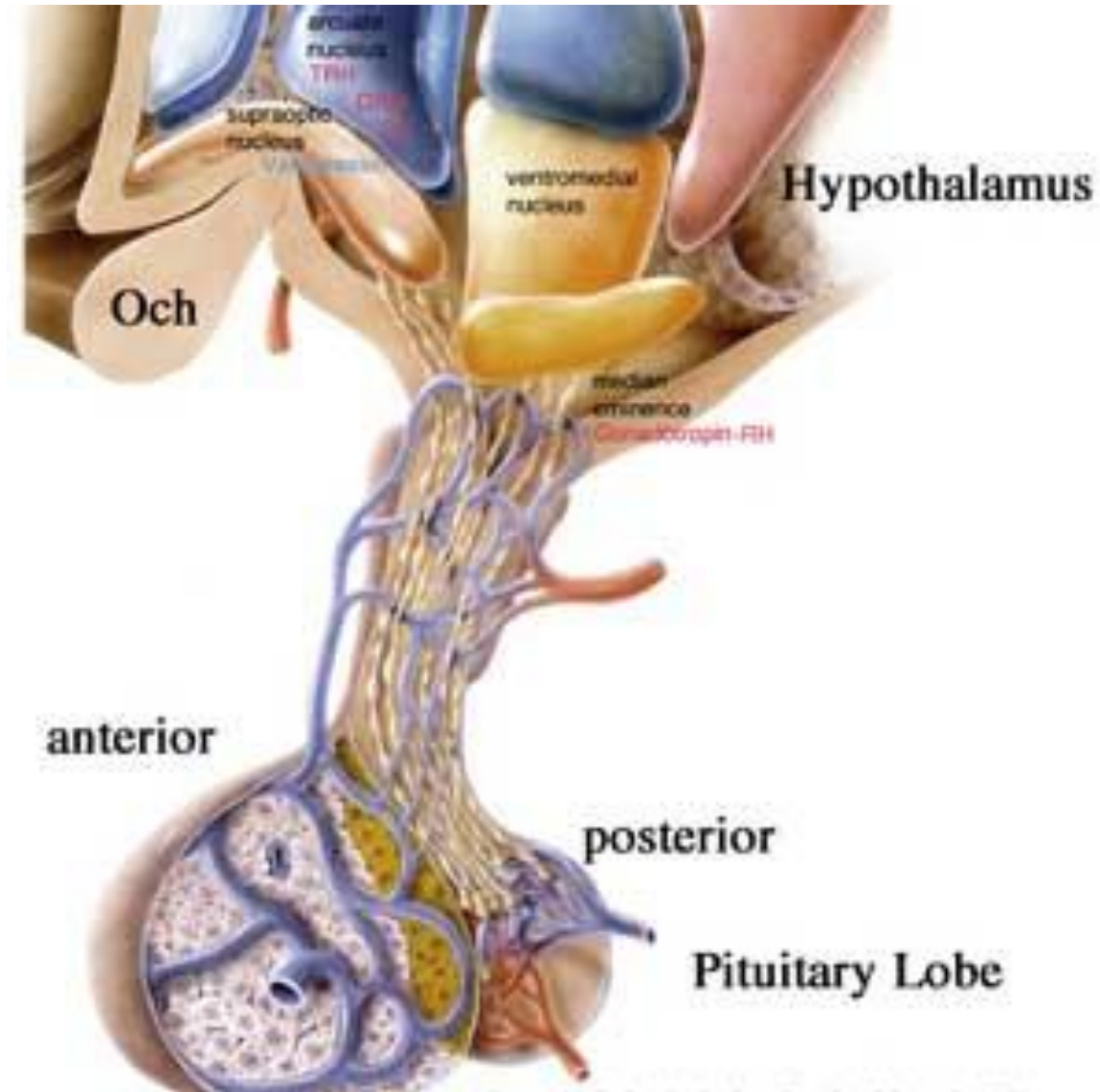
пер.+ ср. доли =
аденогипофиз =
7+1 гормон

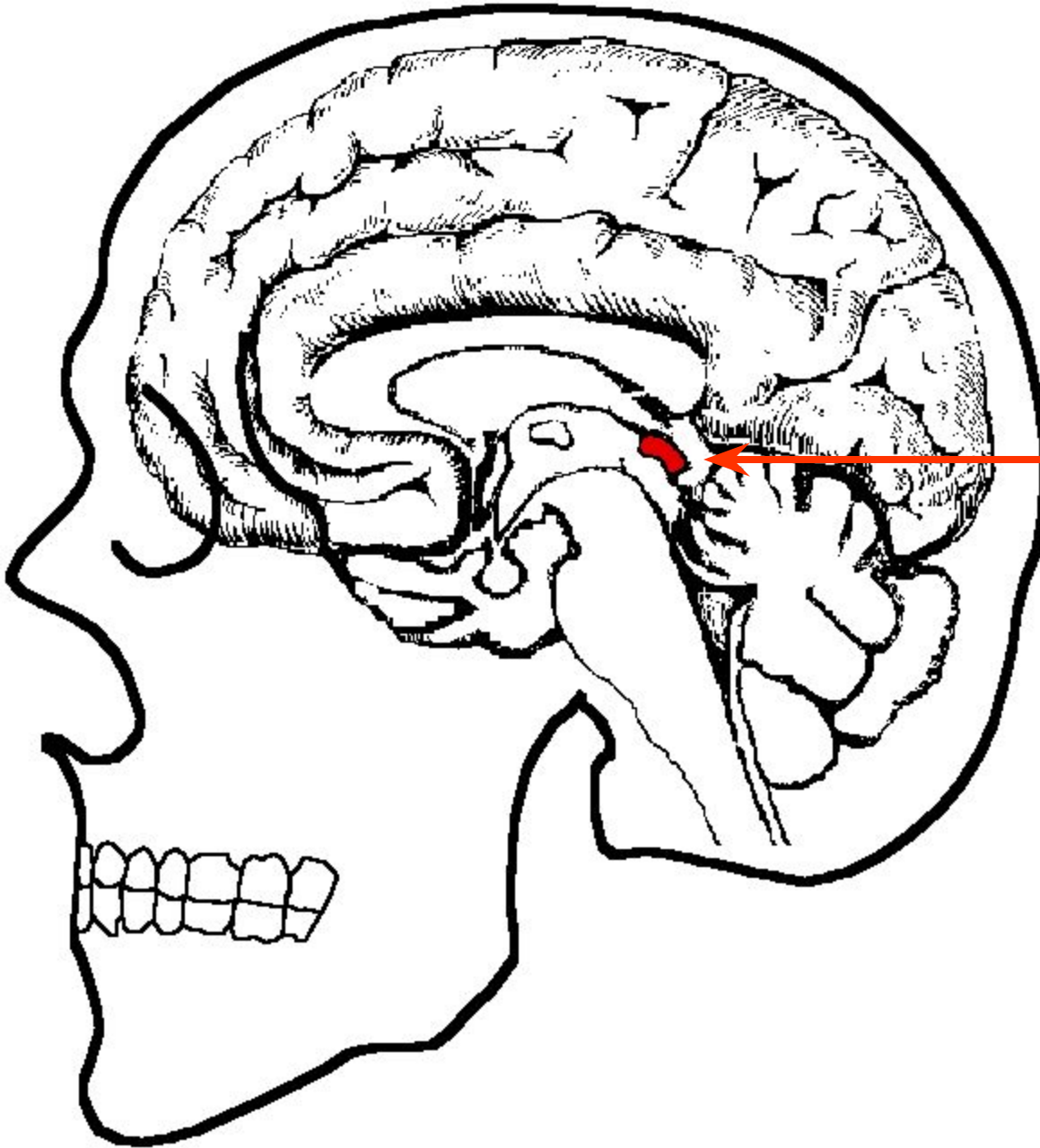
задняя доля =
нейрогипофиз =
2 гормона

ГИПОФИЗ -

Различают гормоны **передней, средней и задней** части гипофиза.

Наибольшее значение - **передняя доля** (вырабатывает **тропные гормоны**)





ЭПИФИЗ

7

ГОРМОНОВ

Связь между гормонами

	<i>Гипоталамический гормон</i>	<i>Гормон передней доли гипофиза</i>	<i>Гормоны органа-мишени</i>
рост	Соматотропин-рилизинг-гормон (СТРГ) (+)	Гормон роста (соматотропин, СТГ) ↑	рецепторы гормона
	Соматотропин-ингибирующий гормон (СИГ) (-)	Гормон роста (соматотропин, СТГ) ↓	рецепторы гормона
обмен	Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) (+)	Адренокортикотропин (АКТГ) ↑	Минерало-, глюкокортико-стероиды, половые гормоны коры <u>надпочечников</u>
	Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТТРГ) (+)	Тиротропин (ТТГ) ↑	Тироксин, трийодтиронин <u>щитовидной железы</u>
размножение	Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ, ЛГРГ) (+)	Фолликул-стимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны ↑	Эстроген, прогестерон, <u>тестостерон половых желез</u>
	Пролактин-рилизинг-гормон (ПРГ) (+)	Пролактин (ПЛ) ↑	Лимфокины лимфоцитов
	Пролактин-ингибирующий гормон (ПИГ, дофамин) (-)	Пролактин (ПЛ) ↓	Молочные железы
Сон	Меланолиберин (+) Меланостатин (-)	<i>Средняя доля</i> - МеланоцитСТГ α,β,γ (регулятор зрения)	



Эндокринопатии аденогипофиза

ЭНДОКРИНОПАТИИ АДЕНОГИПОФИЗА

уровень продукции
и/или эффектов
гормонов

СНИЖЕН
(ГИПОПИТУИТАРИЗМ)

ПОВЫШЕН
(ГИПЕРПИТУИТАРИЗМ)

“масштаб” поражения
аденогипофиза

ПАРЦИАЛЬНЫЙ

ТОТАЛЬНЫЙ

ПАРЦИАЛЬНЫЙ

ТОТАЛЬНЫЙ (?)

время возникновения
в онтогенезе

“РАННЕЕ”

“ПОЗДНЕЕ”

“РАННЕЕ”

“ПОЗДНЕЕ”

происхождение

ПЕРВИЧНОЕ
(гипофизарное)

ВТОРИЧНОЕ
(гипоталамическое)

проявления

БОЛЕЗНИ

СИНДРОМЫ

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ
СОСТОЯНИЯ

Классификация гипоталамо – гипофизарных заболеваний

I. Гипоталамо – аденогипофизарные заболевания

- 1. Заболевания связанные с нарушением секреции гормона роста;**
 - акромегалия, гигантизм;
 - гипофизарный нанизм.
- 2. Заболевания связанные с нарушением секреции АКТГ:**
 - болезнь Иценко-Кушинга;
 - гипоталамический пубертатный синдром.
- 3. Заболевания связанные с нарушением секреции пролактина:**
 - синдром гиперпролактинемии.
- 4. Заболевания связанные с нарушением секреции ТТГ:**
 - опухоли гипофиза с повышенной секрецией ТТГ.
- 5. Заболевания связанные с нарушением секреции гонадотропных гормонов:**
 - адипозо-генитальная дистрофия.
- 6. Гипопитуитаризм (гипоталамо-гипофизарная кахексия).**
- 7. Гипоталамическое ожирения.**

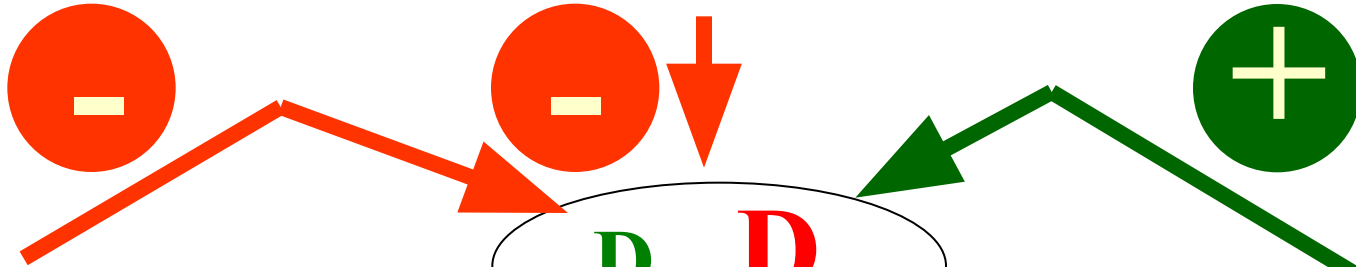
II. Гипоталамо-нейрогипофизарные заболевания.

- 1. Недостаточность секреции вазопресина (несахарный диабет).**
- 2. Синдром избыточной секреции вазопресина (синдром Пархона).**

Регуляция секреции пролактина

ГИПОТАЛАМУС

ДОФАмин(пролактостатин)



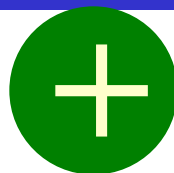
D₁, D₂

Дофаминомиметики

Бромокриптин
Леводопа

ГИПОФИЗ

Лактотропный
гормон
(пролактин)



Молочные железы

пролактолиберин

Дофаминоблокаторы

Нейролептики
Метоклопрамид

ВИП, ангиотензин II

В-эндорфин

окситоцин

тиреолиберин

эстрогены

ЛТГ (ПРОЛАКТИН) - стимулятор роста молочных желез и лактации.

Ф-Д: - стимулирует синтез лактальбумина, жиров и углеводов молока, стимулятор образования желтого тела и выработку им прогестерона.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- ❖ Водно-солевой обмен: задерживает воду и Na (~вазопрессина);
- ❖ эффекты альдостерона и вазопрессина;
- ❖ образование жира из углеводов (гормон стресса);
- ❖ Эритропоэз;
- ❖ Аменорея, ановуляция (дозозависимый эффект), гипогонадизм, (эректильная дисфункция);
- ❖ Иммуномодулирующий эффект

Секреция пролактина ↑ - после родов и рефлекторно стимулируется при кормлении грудью.

Угнетает продукцию:

дофамин гипоталамуса

▪ **Допаминомиметики**

▪ **Бромокриптин (D2-агонист)**

▪ **Каберголин (пролонгированный D2-агонист)**, который также тормозит клетки гипоталамуса, секретирующие гонадолиберин, что приводит к нарушению менструального цикла - лактогенной аменорее.

Избыток пролактина наблюдается при доброкачественной аденоме гипофиза (гиперпролактинемическая аменорея), при менингитах, энцефалитах, травмах мозга, избытке эстрогенов, при применении некоторых противозачаточных средств.

соматостатин

Синтезируется:

- ◆ **в гипоталамусе**
- ◆ **в δ -клетках ПЖ**

Эффекты:

- **подавление секреции СТГ;**
- **подавление секреции ТТГ, серотонина, инфулина, глюкагона;**
- **снижение секреции всех желез ЖКТ.**

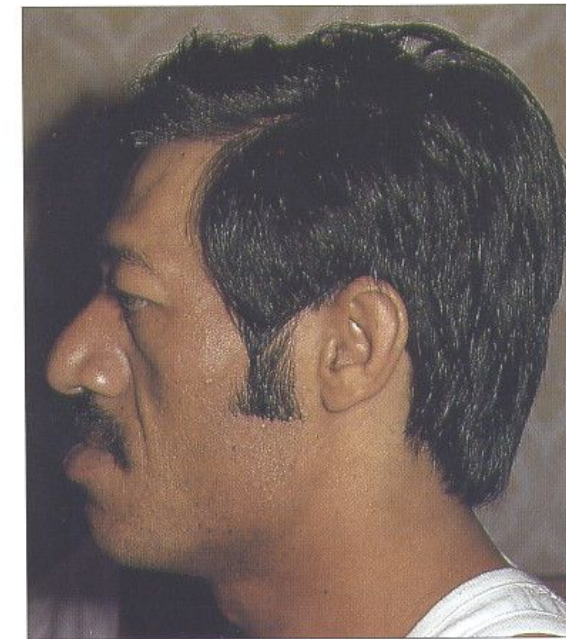
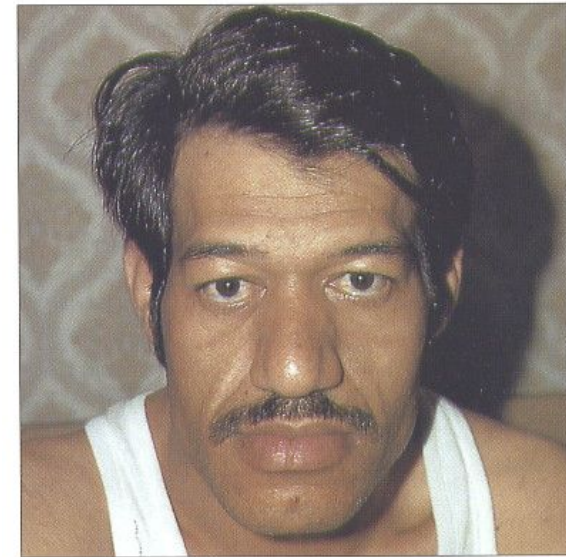
Показания для назначения аналогов соматостатина

- Акромегалия;**
- Другие причины, связанные с увеличением секреции СТГ (опухоли ОПУД-системы);**
- Диарейный синдром, в частности, рефрактерная диарея у больных СПИД;**
- При операциях на поджелудочной железе;**
- Кишечная непроходимость (?);**
- Кровотечения из варикозно-расширенных вен; пищевода (вместе с вазопрессинном);**
- Ожирение (уменьшает синтез инсулина);**

Гиперфункция передней доли гипофиза в детском возрасте - гигантизм (↑ пропорционального роста в длину).

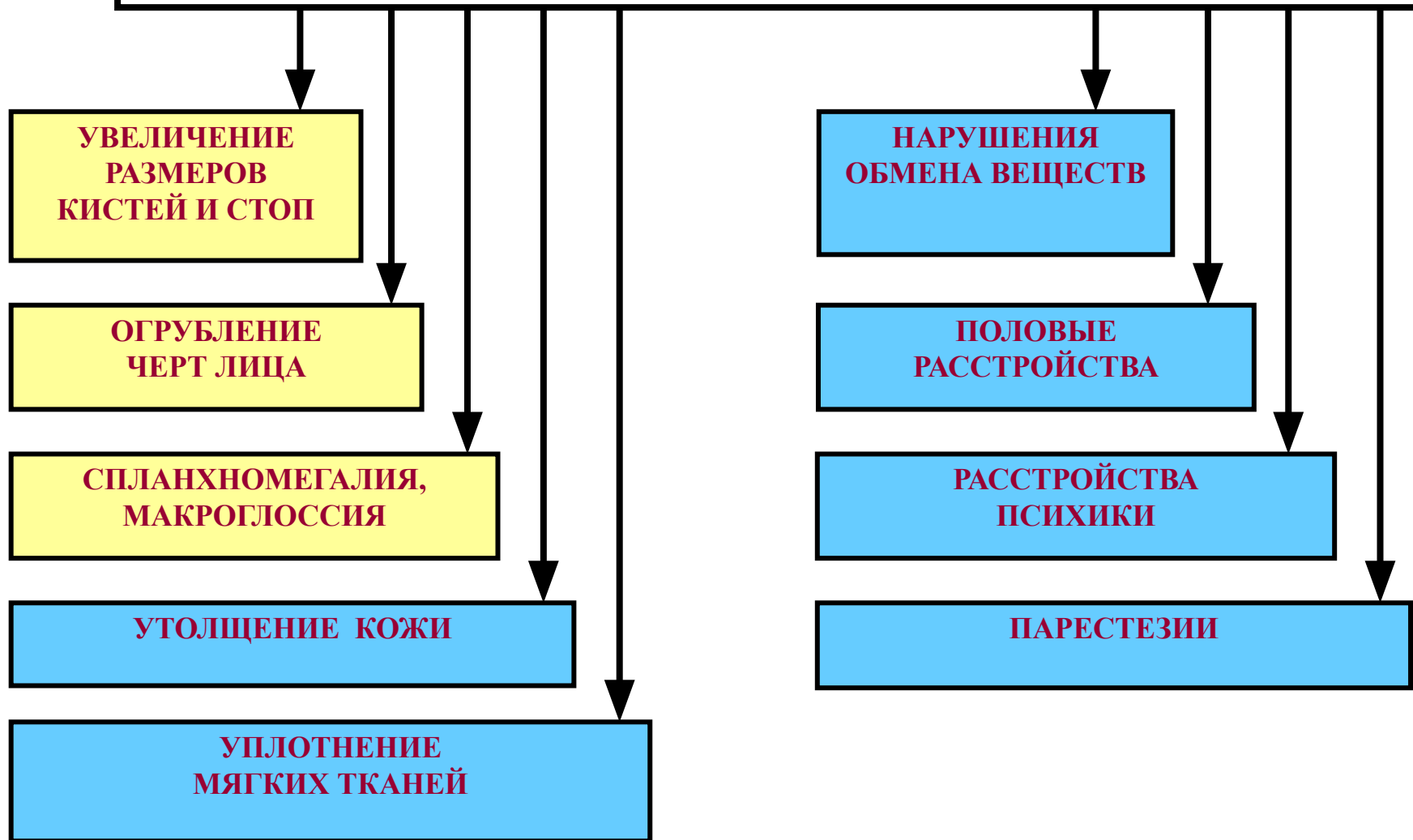
Гиперфункция у взрослого человека (когда рост тела в целом уже завершен) - акромегалия (увеличение тех частей тела, которые еще способны расти - пальцы рук и ног, кисти и стопы, нос и нижняя челюсть, язык, органы грудной и брюшной полостей).

Гипофункция в детстве - карликовость ("гипофизарный нанизм», задержка роста). Умственное развитие не нарушено.



Лечение акромегалии

ПРОЯВЛЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ





Основные группы препаратов для лечения акромегалии



◆ агонисты дофамина

◆ аналоги соматостатина

◆ антагонисты рецепторов ГР (пегвисомант)

Соматостатин – синтетический циклический тетрадекапептидный аналог соматостатина.

Ф-Д: Уменьшает объем кровотока во внутренних органах, не изменяет САД.

Применение – остановка кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода (снижает кровоток в чревных артериях).

Ф-К: $T_{1/2}$ 2-6 минут (короткий). Легко расщепляется эндопептидазами и аминопептидазами плазмы.

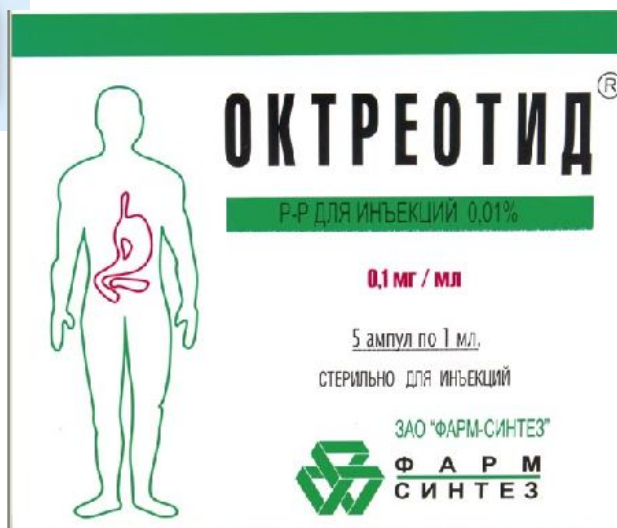
Путь введения: - внутривенно капельно.

Побочные эффекты: ощущение приливов крови к лицу, головокружение, брадикардия, диспепсия.

Октреотид - синтетический октапептидный аналог соматостатина – для лечения акромегалии.

Ф-Д: $T_{1/2}$ - 100 мин. при в/в и п/к. Действует 12 часов

Р-р для инъекций 0,05-0,5 мг/мл – 1 мл.



Лантреотид

Ф-К: действует еще продолжительнее.

$T_{1/2}$ - 2-7 сут. Вводят в/м - 1 раз в 10 - 14 суток.

Показания к применению:

1. Акромегалия (подавляет инкрецию СТГ).
2. ЯБЖ, секреторные опухоли (подавляет экскреторную активность железистой ткани).
3. Остановка и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени.

Гормоны задней доли гипофиза

- ❖ Эти гормоны образуются в гипоталамусе, а в нейрогипофизе происходит их накопление и в дальнейшем выделение в кровь.
- ❖ Синтезированные гормоны путем аксонального транспорта с помощью белка-переносчика (нейрофизина) по гипоталамо-гипофизарному тракту
- ❖ транспортируются в заднюю долю гипофиза.

АДГ (вазопрессин) - стимулятор реабсорбции воды в дистальном отделе нефрона.

Ф-Д: взаимодействует с вазопрессиновыми рецепторами почек типа V-2, что приводит к ↑ проницаемости стенки нефрона для воды, ↑ ее реабсорбции и концентрированию мочи.

V₁-рецепторы: аденогипофиз (секреция АКТГ), артерии, тромбоциты
V₂-рецепторы: дистальный отдел нефрона, печень (синтез фактора VIII)

АДГ

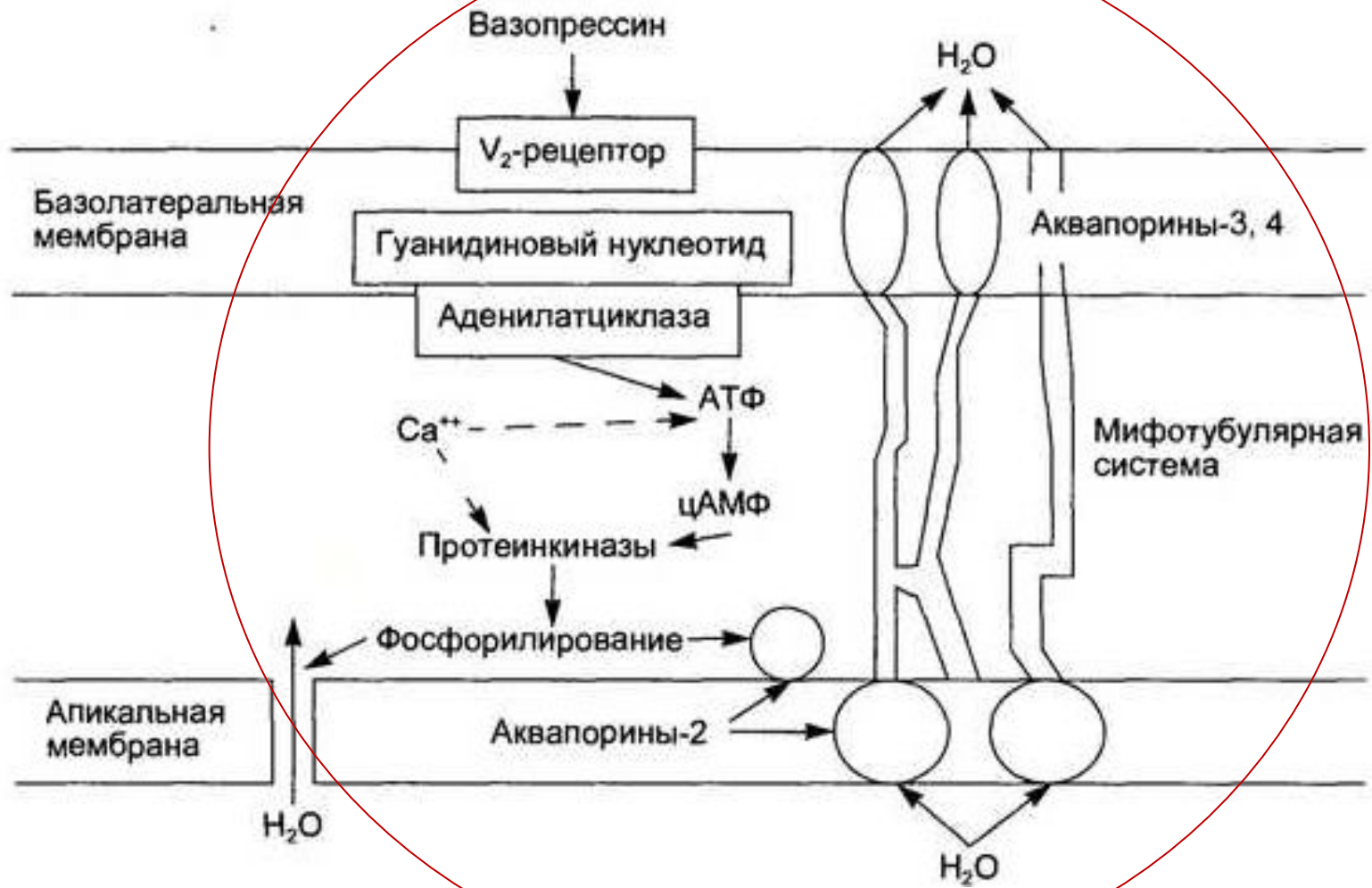
В больших дозах (при кровопотере, болевом шоке) АДГ суживает артериолы, в результате чего повышается АД.

поэтому его также называют вазопрессинном.

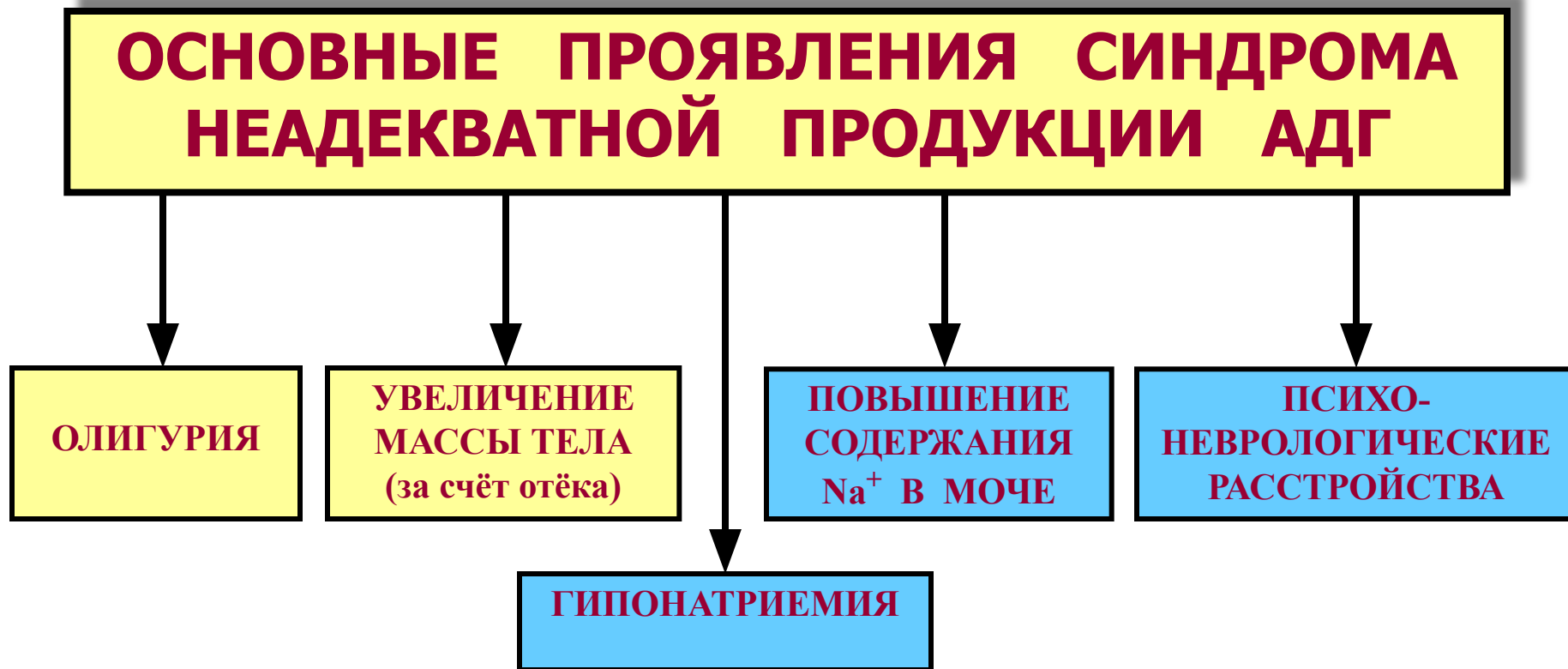
При недостаточности образования АДГ развивается несахарный диабет, или несахарное мочеизнурение (**полиурия**), который проявляется выделением больших количеств мочи (до 25 л в сутки) низкой плотности, повышенной жаждой (**полидипсия**).

Избыточная секреция АДГ ведет, напротив, к задержке воды в организме.

Механизм действия АДГ

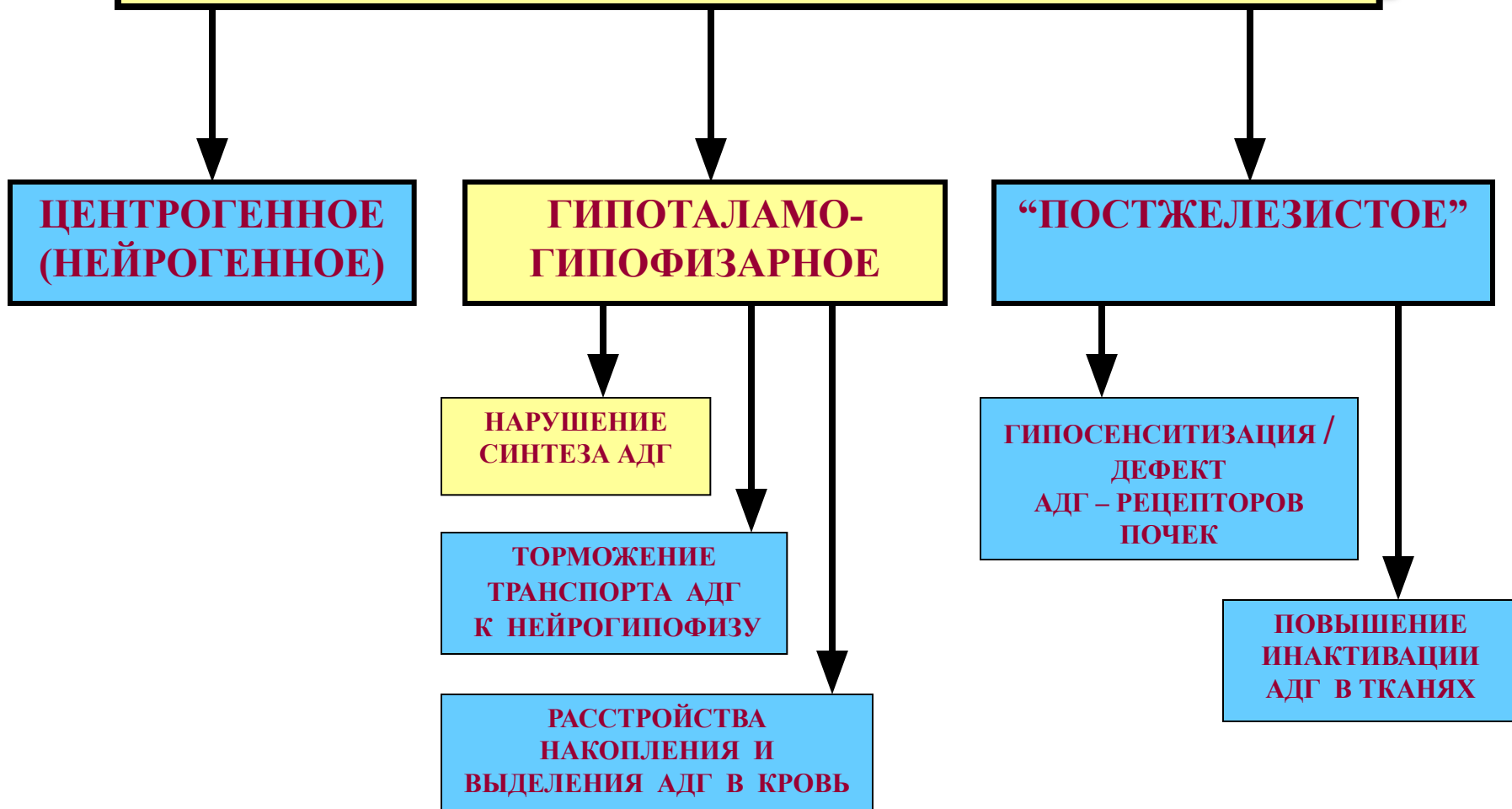


Синдром избыточной секреции вазопрессина (синдром Пархона)



несахарный диабет

ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА



несахарный диабет

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

ПОЛИУРИЯ

ГИПЕРОСМОЛЯЛЬНОСТЬ
БИОЛОГИЧЕСКИХ
ЖИДКОСТЕЙ
ОРГАНИЗМА

ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

ПОЛИДИПСИЯ

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЭПИФИЗА

(пинеальная или шишковидная железа).

Пинеалоциты - клетки АПУД-системы вырабатывают серотонин, **мелатонин**, норадреналин, гистамин, аргинин-вазотоцин (стимулятор секреции пролактина); эпифиз-гормон (фактор «Милку»); эпиталамин - суммарный пептидный комплекс и др.

Влияние эпифиза на эндокринную систему носит в основном ингибиторный характер.

Основная функция эпифиза - регуляция циркадных (суточных) биологических ритмов, эндокринных функций и метаболизма и приспособление организма к меняющимся условиям освещенности.

Мелатонин (3-5 мг) - гормон, синтез и секреция которого зависит от освещенности - снижение освещенности повышает синтез и секрецию мелатонина. На ночные часы приходится 70% выработки, активность синтеза повышается с 8 часов вечера, а пик максимальной концентрации - в 3 часа утра, после чего количество начинает снижаться.

Триптофан → **серотонин (5-ОН-триптамин)** + **серотонин N-метилтрансфераза** → **N-ацетилсеротонин** + **гидроксииндол N-метилтрансфераза** → **мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин)**.

Синтезировавшись в эпифизе, мелатонин выделяется в спинномозговую жидкость (ликвор), через которую поступает в гипоталамус, сетчатку глаза, гонады, лимфоциты.

Рецепторы к мелатонину: Mel 1A, 1B, 1C

**Ф-Д: ↑ содержание ГАМК - ↑ микроциркуляцию мозга,
↑ клеточный и гуморальный иммунитет через
активацию функции задних ядер гипоталамуса, ↑
устойчивость к стрессу (универсальный адаптоген).**

**Экзогенный мелатонин приводит к каскаду
гормональных сдвигов в сторону более молодого
организма.**

**Применяется: для синхронизации суточных ритмов,
при смене часовых поясов (предотвращает развитие
десинхроноза). Нормализует ночной сон. Сновидение
становится эмоционально-насыщенным.**

**Эффективен как иммуномодулятор при
инфекционных и раковых заболеваниях, снижает
токсичность химиотерапии.**

Мелатонин

• Нормализует жировой и углеводный обмен, снижает количество холестерина в крови, нормализует артериальное давление.

• Купирует проявление климактерического синдрома, способствует улучшению качества потенции у мужчин (???).

• Восстановливает функции печени, активизируя её детоксикационные системы.

• Предупреждает сезонные депрессии.

• Является мощным антиоксидантом.

• В настоящее время он является ведущим препаратом профилактики старения (???).

Противопоказания: беременность, лактация, ХП-ПН, коллагенозы, аутоиммунные заболевания, лейкоз, прием НПВП и ЛС, угнетающих ЦНС, яркое освещение.

В связи с некоторым контрацептивным действием не рекомендуется назначать женщинам, желающим забеременеть.

Обычная доза - по одной таблетке (3-5 мг) 1 раз в день за 1 час перед сном.

Биосинтез стероидных гормонов

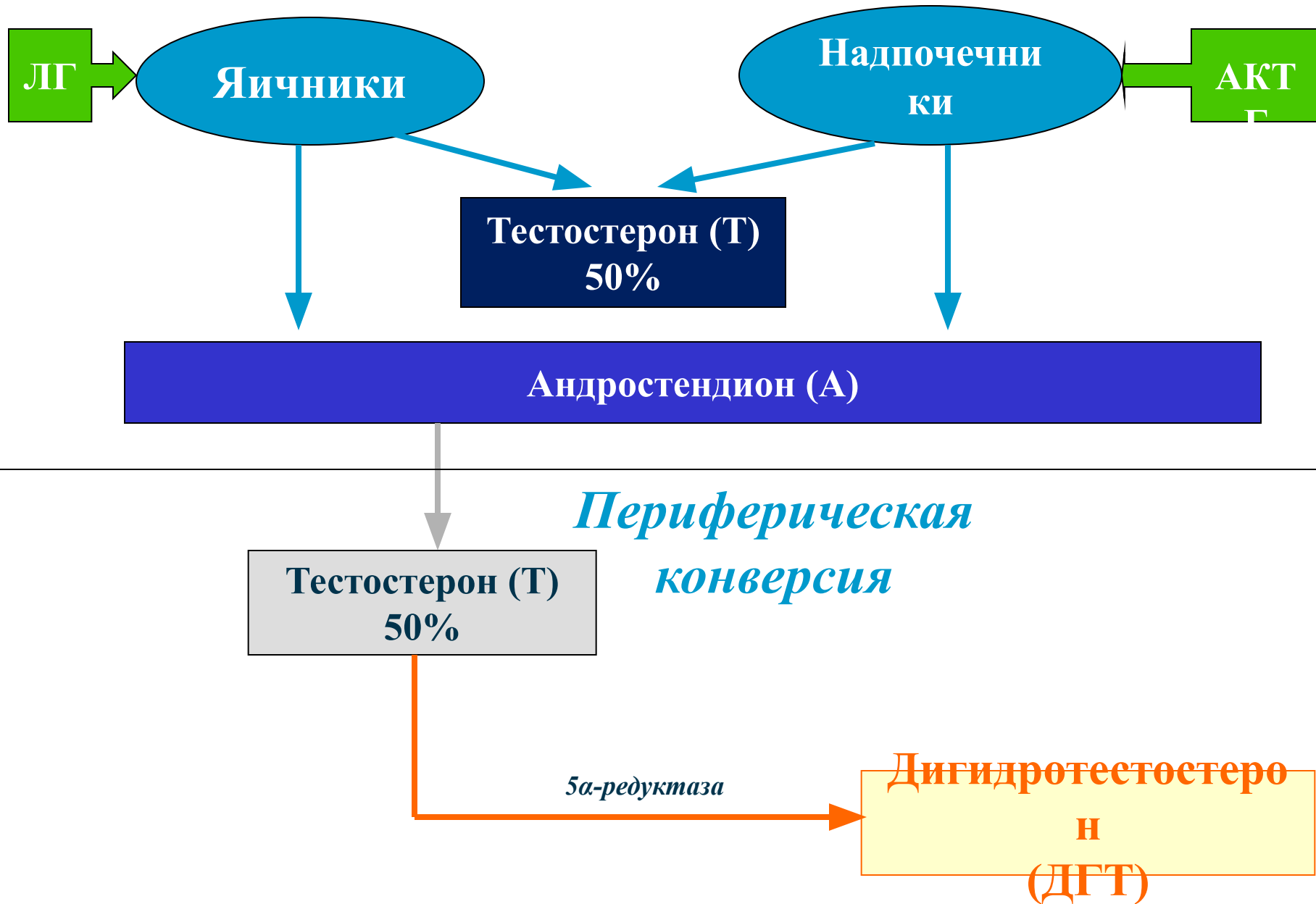
ХОЛЕСТЕРИН

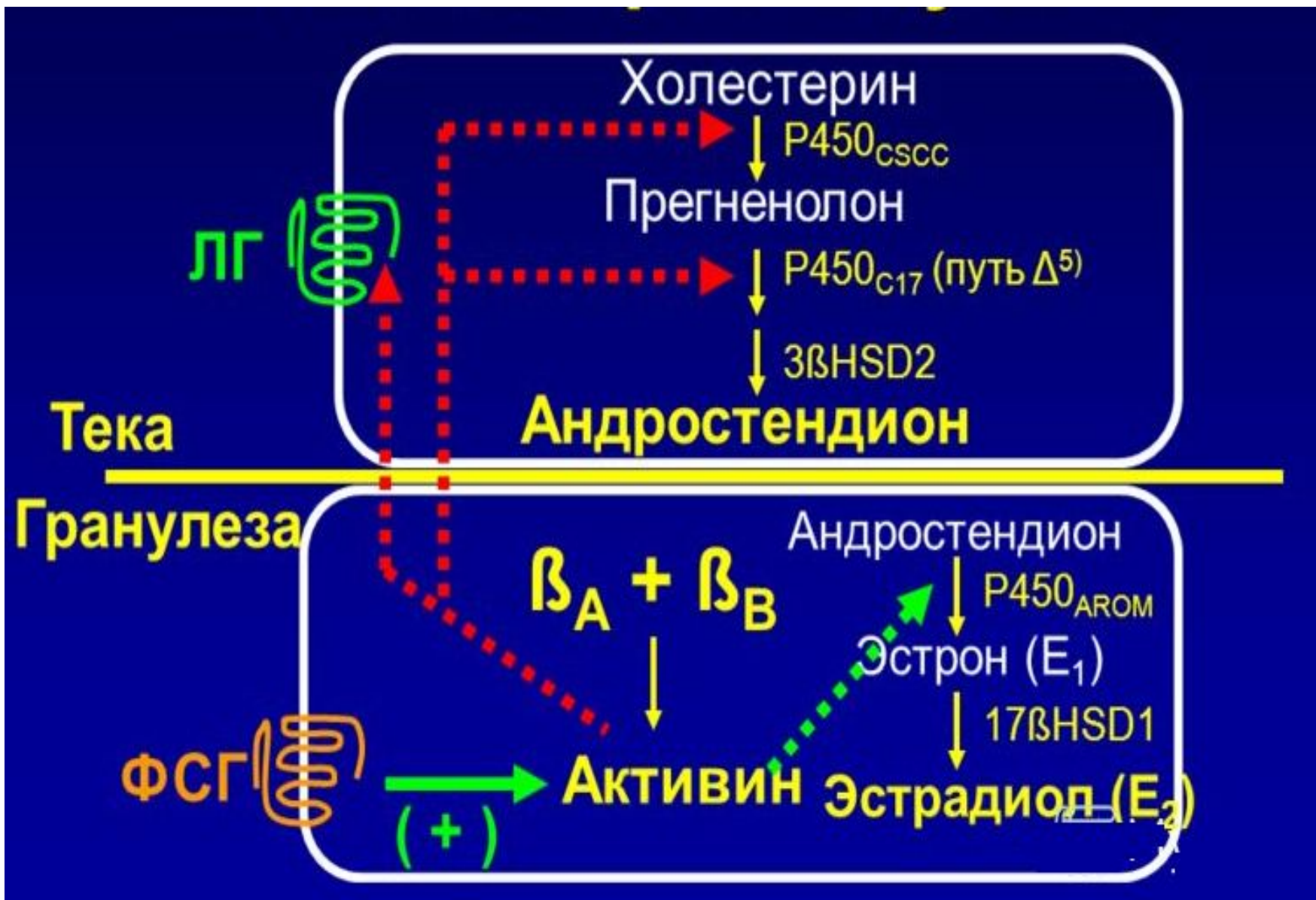


Метаболизм стероидных гормонов

Стероиды	Кортикостероиды (C-21-прегнаны)	Минералокортикоиды	Прегненолон • Прогестерон • Дезоксикортикостерон Кортикостерон • Альдостерон
		Глюкокортикоиды	Прегненолон • 17-гидроксипрегненолон • 17- Гидроксиprogестерон • 11-деоксикортизол • Предникарбат • Кортизол • Кортизон
	Половые гормоны	Андрогены (C19 andrane)	DHEA • Андростендион/5-андростендиол • Тестостерон • Дигидротестостерон DHEA-S • Эпитестостерон

Синтез андрогенов в женском организме





Холестерин

Прегненолон

Андростендион

Андростендион

Эстрон (E₁)

Эстрадиол (E₂)

ЛГ

$\beta_A + \beta_B$

Активин

Тека

Гранулеза

ФСГ

(+)

P450_{CSCC}

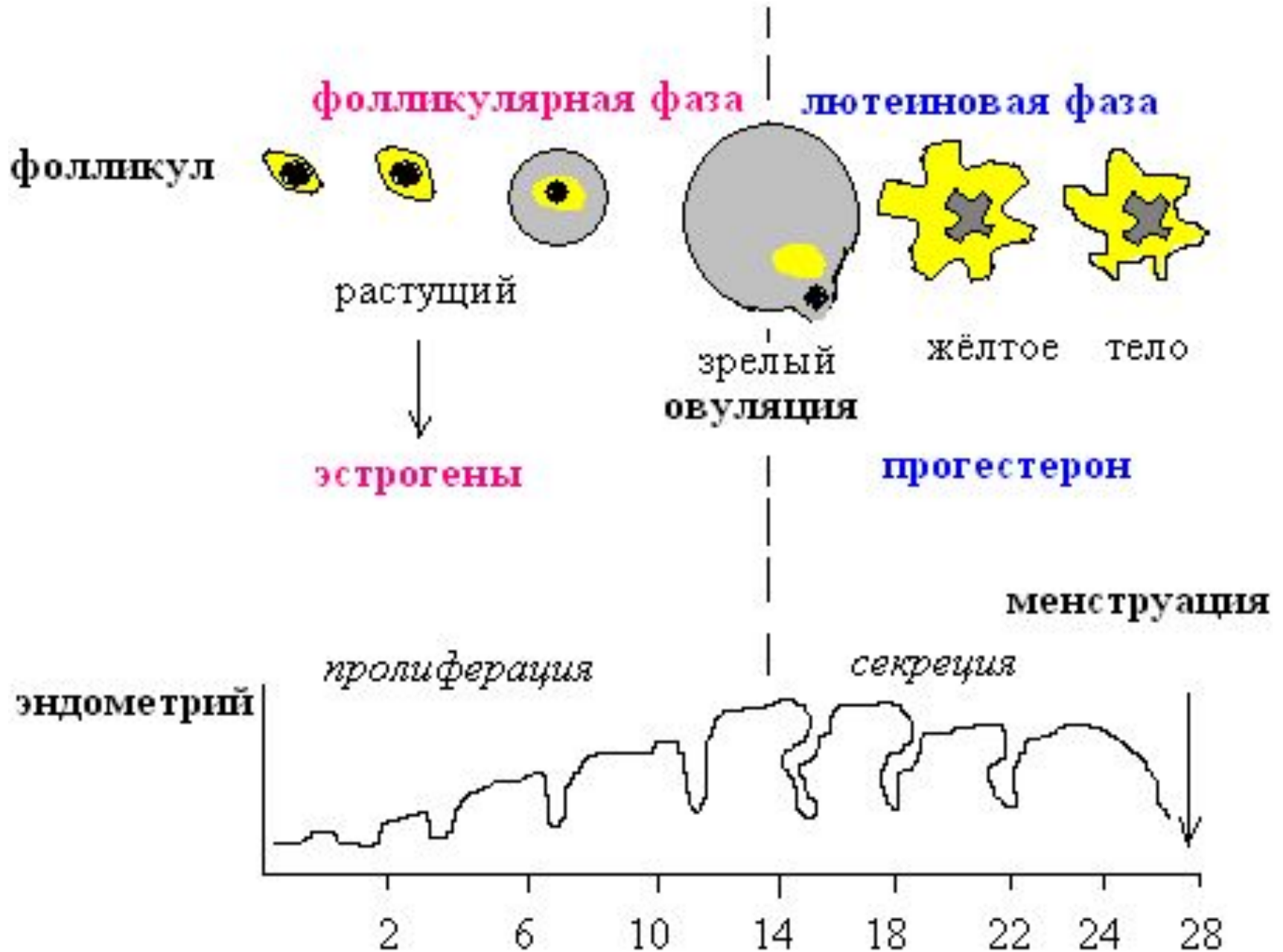
P450_{C17} (путь Δ^5)

3 β HSD2

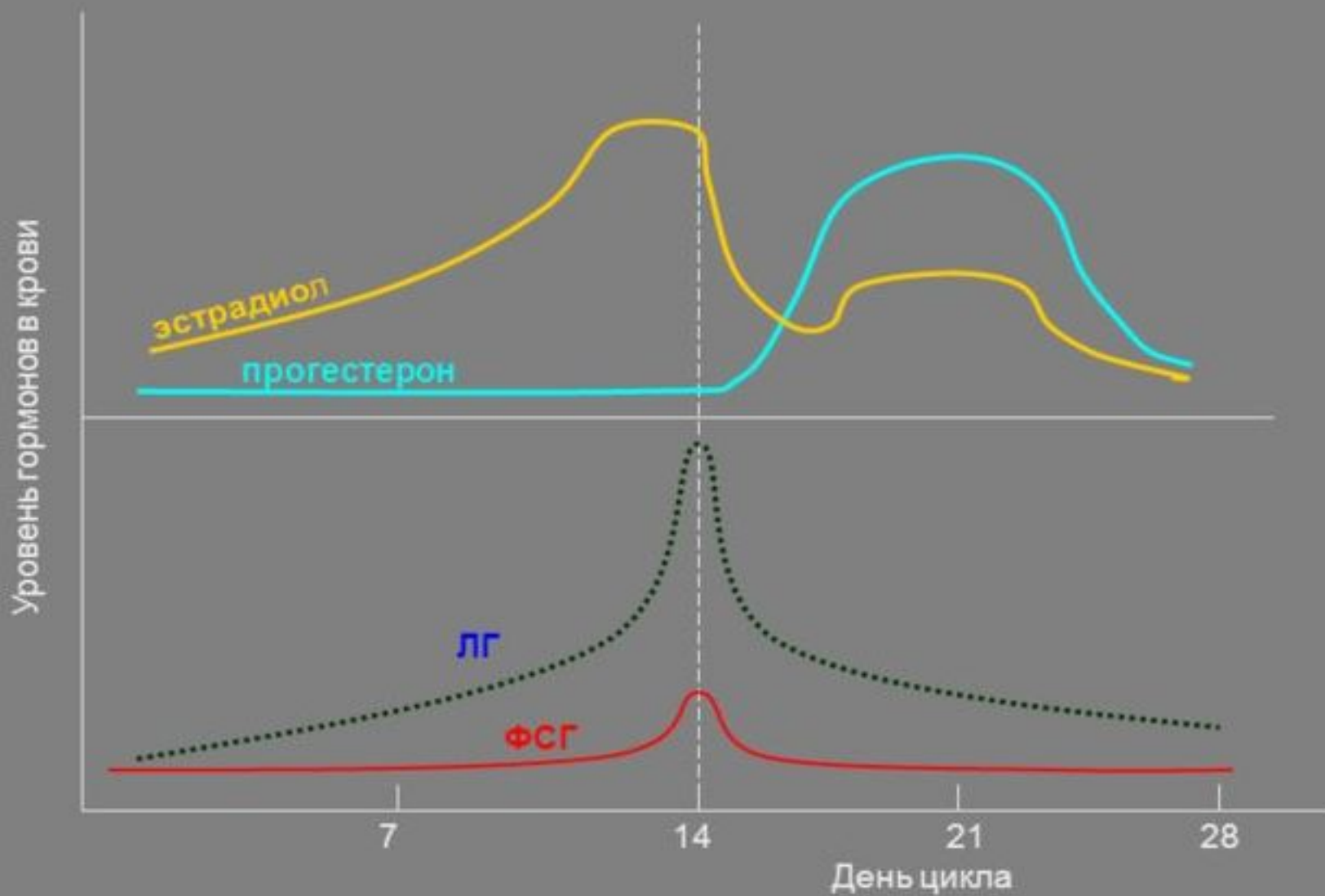
P450_{AROM}

17 β HSD1

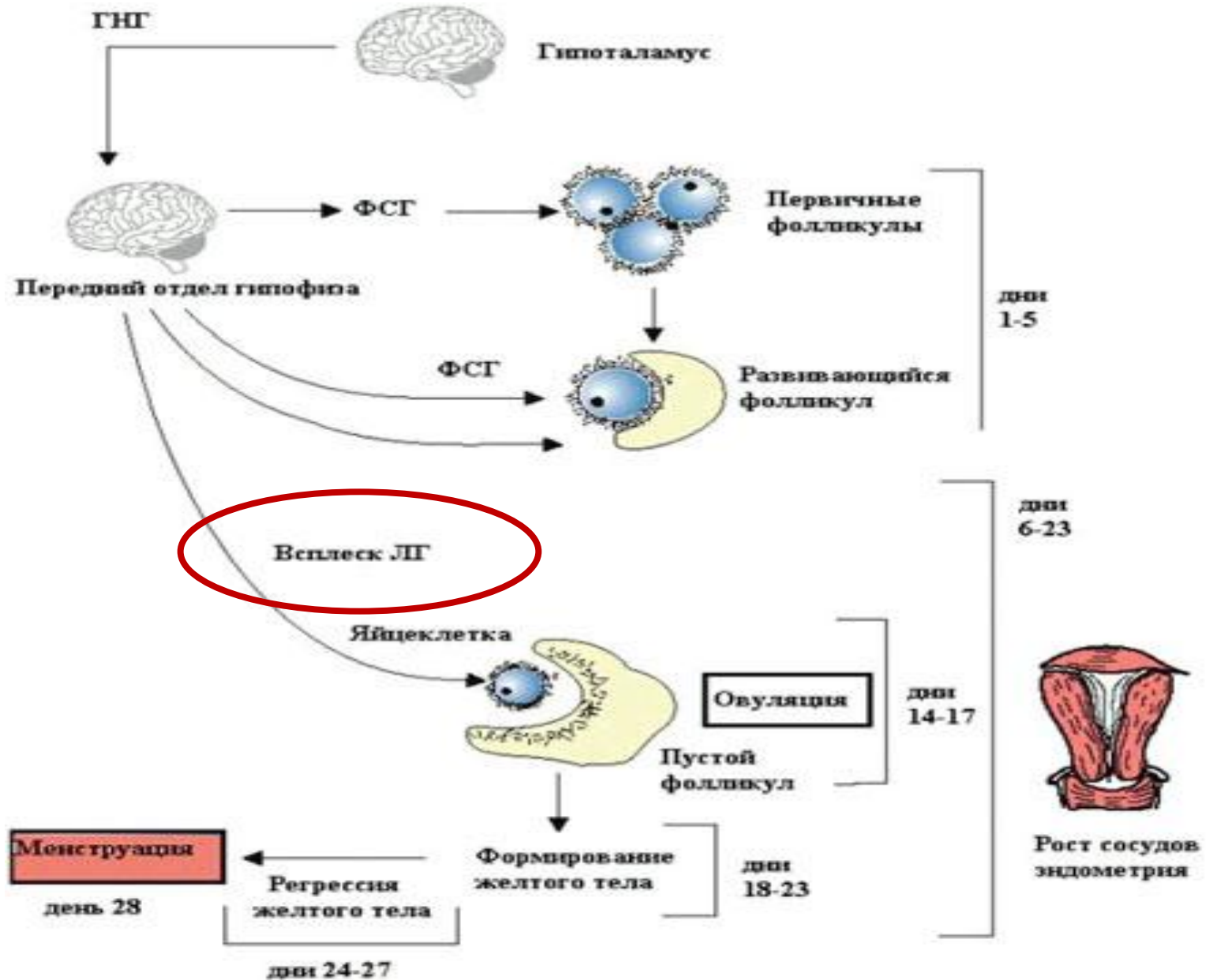
Регуляция менструального цикла



Регуляция менструального цикла



Регуляция менструального цикла



вторичны
х
половых
признако
в



• нормализуют функции яичников

• усиливают все виды обмена в миометрии

• способствуют

пролиферации маммарной

железистой

эстрогены



■ вызывают атрофию мужских половых желез

■ угнетают сперматогенез

-
- вызывают задержку натрия и хлора в организме
 - повышают содержание кальция в костной ткани

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ЭСТРОГЕНОВ

- аменорея и дисменорея;
- климактерические нарушения;
- функциональные маточные кровотечения;
- недостаточность яичников;
- акне;
- остеопороз;

рак предстательной железы у мужчин -
метастазы у мужчин в неоперабельном случае -

эстрогены

для клинического применения:

- Эстрадиол;
- Эстрадиола валерат;
- Конъюгированные эстрогены (эквивилыны)
- Синтетические эстрогены (этинилэстрадиол).

Таблица 2. Классификация антиостеопоротических средств

Антирезорбенты
ЗГТ (эстрогены, эстрогены в комбинации с прогестагенами и/или андрогенами)
Селективные модуляторы эстрогенной активности (тиболон)
Селективные регуляторы эстрогенных рецепторов (ралоксифен и др.)
Кальцитонин (Миакальцик)
Бисфосфонаты (этидронат, клодронат, алендронат, памидронат, ризедронат, ибандронат, золендронат и др.)
Препараты кальция
Витамин D и его активные метаболиты (альфакальцидол, кальцитриол)
Соли стронция
Тиазидные диуретики
Оссеин-гидроксилалатит (Остеогенон)
Препараты, увеличивающие костную массу
Пептид (1-34, 1-84) паратиреоидного гормона
Соли стронция
Гормон роста
Препараты, которые проходят доклиническое изучение (антагонисты рецепторов ПТГ, синтетические аналоги витамина D)

Эстрадиол - Прогинова – для перорального пр.

Дивигель - гель, **климара** – ТТС (стрипы) 3,9 мг/12,5 см².- раз в неделю (50 мкг/сутки)

Эстриол - Овестин – супп. вагинальные 0,5 мг, крем - атрофия моче-полового тракта, связанная с гипоэстрогенией.

Этинилэстрадиол - гипофункция яичников, РМЖ, РПЖ.

Эстрогены конъюгированные – **премарин** – таблетки - ЗГТ.

Тиболон (ливил) – сочетает эстрогенную, прогестагенную и слабую андрогенную активность.

- **Побочные эффекты:** задержка жидкости, тошнота, рвота, холестатическая желтуха, мигрень, депрессия, напряжение молочных желез
- **Противопоказаны** при новообразованиях половых органов, молочных желез и других органов (в возрасте до 60 лет), тромбофлебите, заболеваниях печени и почек, беременности

Прогестерон является гормоном **желтого тела**. Вещества с прогестероноподобной активностью называют **прогестинами**

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА

- обеспечивает переход слизистой матки из фазы пролиферации в фазу секреции, что важно для имплантации оплодотворенного яйца;
- после имплантации прогестерон поддерживает слизистую в фазе секреции, тормозит созревание других яйцеклеток и их овуляцию;
- прогестерон снижает чувствительность матки к окситоцину, угнетает двигательную активность матки;
- гормон также стимулирует образование слизи влагалищем и шейкой матки.

Влияние прогестерона на репродуктивную систему

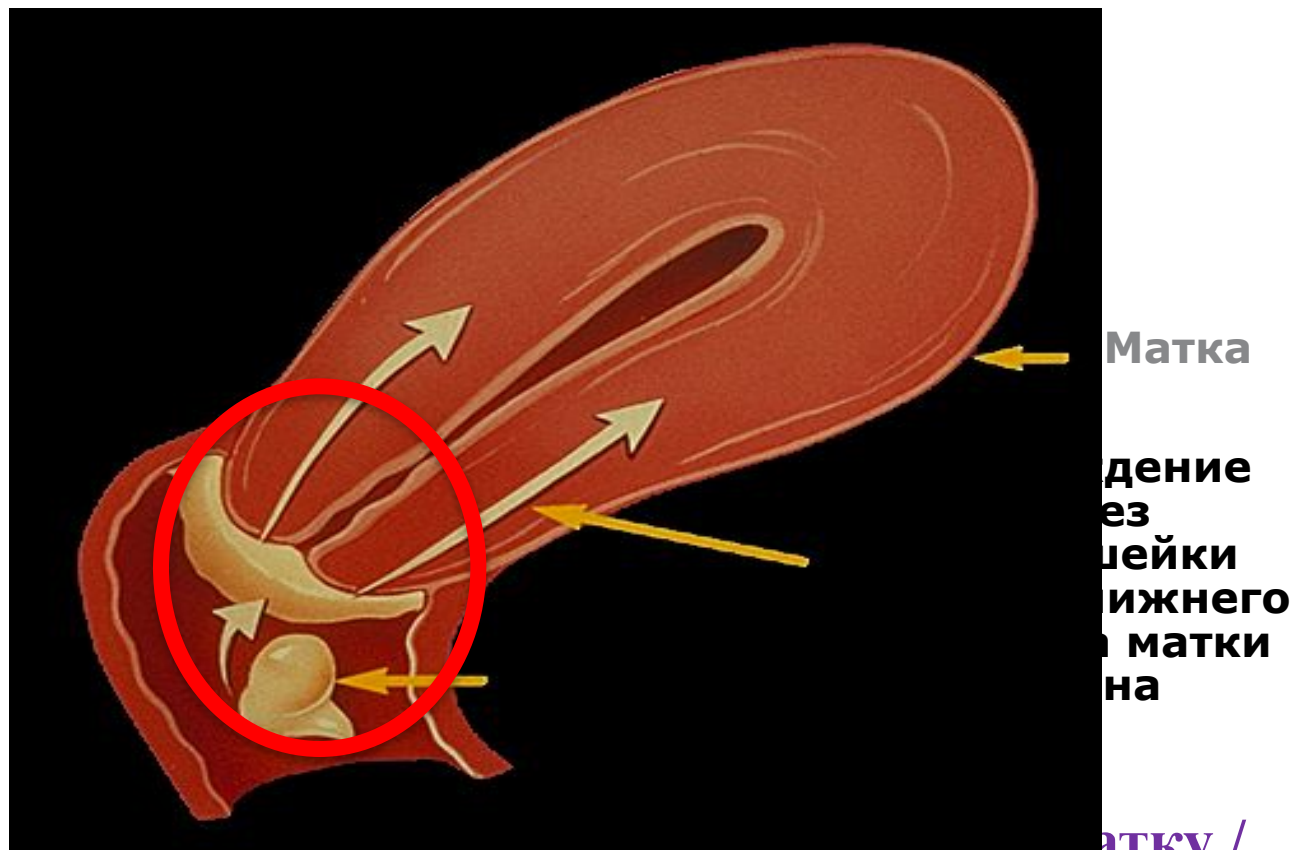
- 1. Секреторная трансформация эндометрия;**
- 2. Подготовка эндометрия для возможной имплантации;**
- 3. Поддержание беременности;**
- 4. Снижение мышечной активности матки за счет увеличения количества β -адренорецепторов и снижение чувствительности к окситоцину**
- 5. Снижение синтеза простагландинов;**
- 6. Стимулирование развития долек и молочных протоков в ткани молочной железы;**
- 7. Высокие уровни прогестерона во время беременности необходимы для приготовления молочные железы к лактации.**

Влияние прогестерона на эндометрий

Железы	<ul style="list-style-type: none">•Пролиферативная активность эпителия снижается•Накопление гликогена в эпителиальных клетках (активация гликоген-синтетазы)•Секреторная активность эпителиальными клетками усиливается (клетки заполнены секретом)•Расширение просвета желез
Строма	<ul style="list-style-type: none">•Разрыхление, отек стромы•Вторая волна пролиферации клеток стромы•Трансформация (децидуализация) стромальных фибробластов (сочетается с увеличением синтеза в эндометрии пролактина)
Сосуды	Появление в функциональном слое извитых спиральных артерий
Иммунокомпетентные клетки	«направляет» иммунный ответ материнского организма в сторону активации Т-хелперов II типа, продуцирующих цитокины (ИЛ 3,4,10,13); способен ингибировать фагоцитарную функцию макрофагов, пролиферацию лимфоцитов, функцию NK-клеток и активность цитотоксических Т-клеток

Применение экзогенного прогестерона

Вагинальный путь введения

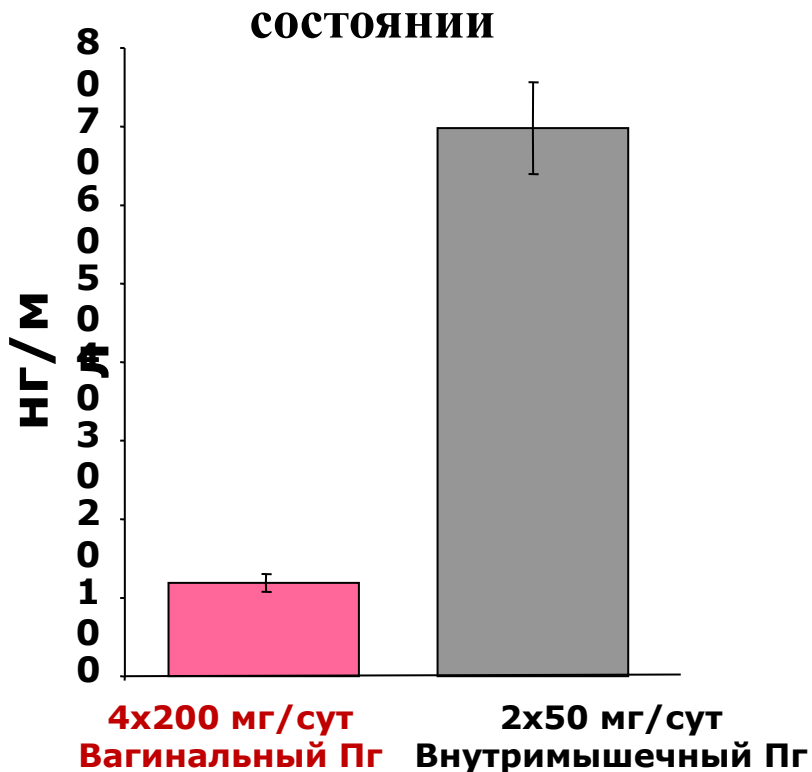


Эффект первого прохождения через матку /
таргетная терапия

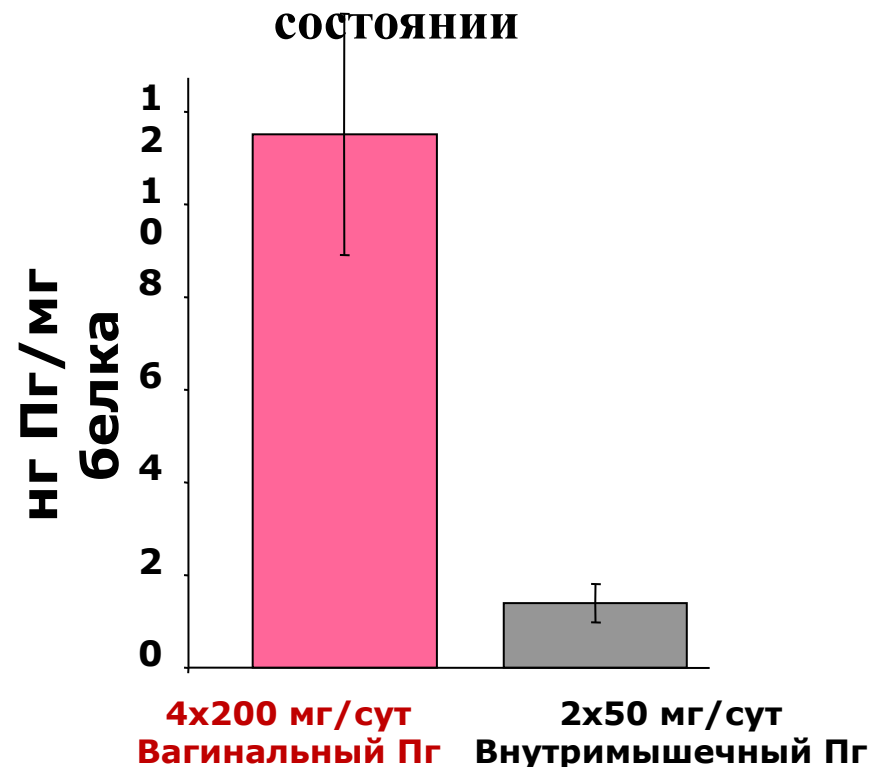
концентрация прогестерона в тканях в зависимости от способа введения

Фармакокинетические данные: вагинальное введение по сравнению с внутримышечным

Плазменные концентрации прогестерона в стационарном состоянии



Концентрации прогестерона в тканях матки в стационарном состоянии



Прогестагены делятся
на 2 основные группы:

**I - прогестерон и его
аналоги;**

II – аналоги тестостерона.

Прогестерон и прогестероноподобные соединения

1. **Натуральные:** прогестерон (утрожестан, прожестожель)
2. **Синтетические:**
 - дидрогестерон (дюфастон);
 - производные прегнана (МПА);
 - производные норпрегнана (промегестон).

Прогестагены - производные 19- нортестостерона

1. Этинилированные прогестины
 - эстран-дериваты (**норэтистерон**)
 - гонан-дериваты (III поколение прогестагенов): **левоноргестрел, гестоден**
2. Неэтинилированные прогестагены:
диеногест

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ПРОГЕСТЕРОНА

**- норгестерон (норколут) -
аллил-эстренол (туринал)**

ГЕСТАГЕНЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

оксипрогестерона капронат
(действует 7-14 дней)

медроксипрогестерона ацетат
(действует 14 дней).

Показания к применению прогестестогенов

- 1. Первичная или вторичная аменорея;**
- 2. Бесплодие обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы;**
- 3. Лечение эндометриоза (производными прогестерона);**
- 4. Лечение мастопатии;**
- 5. Лечение предменструального синдрома**
- 6. Поддержка лютеиновой фазы в программах ВРТ**
- 7. «Предупреждение потери беременности»**
- 8. Защита эндометрия в случае применения эстрогенов как средства менопаузальной гормональной терапии**

Противопоказания

- нарушение функции печени;
- почек;
- склонность к тромбозам;
- рак молочной железы;
- рак половых органов.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ (КОК)

эффективность – 98%

В состав **КОК** входят *этинилэстрадиол* и какой-либо *19-норпрогестаген*.

Все прогестагены в определённой степени обладают андрогенной, эстрогенной и антиэстрогенной активностью.

По сравнению с другими 19-норпрогестагенами меньшее андрогенное действие оказывают новейшие препараты этой группы – *дезогестрел* и *норгестимат*

КОК



Адольф Шиндлер

профессор научно-исследовательского медицинского института
г. Эссен, Германия

Монофазные КОК: постоянное соотношение эстрогенов и прогестагенов. Длительность приёма 21 сутки по 1-й таблетке в день с перерывом на 7 дней. Обычно упаковка содержит 28 таблеток, последние 7 таблеток плацебо.

Двух- и трёхфазные препараты включают 2 или 3 вида таблеток с разным соотношением эстрогенов и прогестагенов . Таблетки последовательно принимают в течение 21 сут.

Содержание этинилэстрадиола в современных пероральных **КОК** составляет 20-50 мкг.

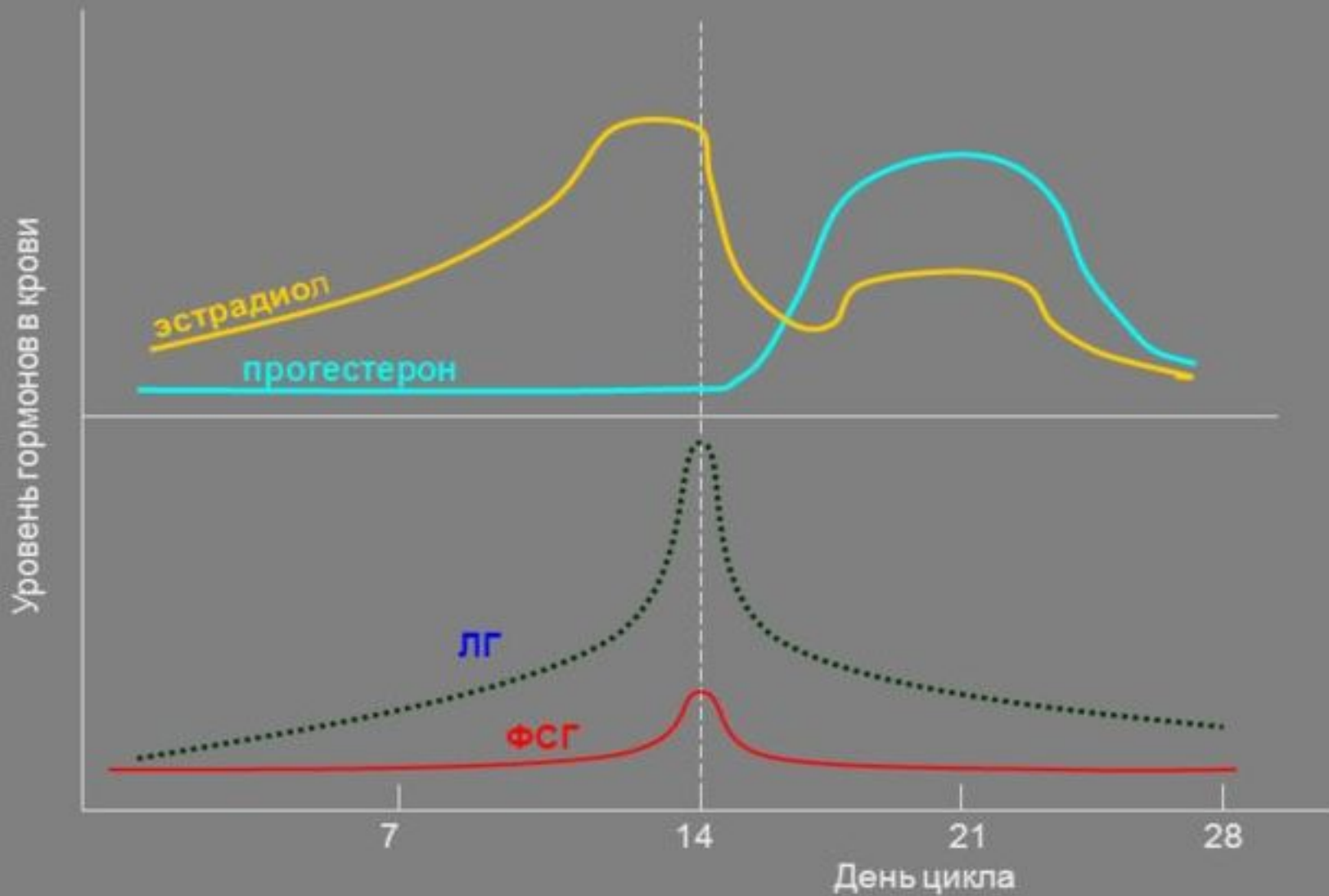
Если доза ≤ 35 мкг – современные или низкодозовые **КОК**.

Механизм действия оральных контрацептивов

- угнетающее влияние на гонадотропную функцию гипофиза, **тормозят овуляцию** (центральный эффект);
- снижают активность ворсинчатого эпителия фаллопиевых труб;
- увеличивают вязкость шеечной слизи;
- **тормозят продвижение сперматозоидов по половому тракту;**

После отмены препаратов секреция гонадотропинов восстанавливается, нередко даже увеличивается, что способствует возникновению беременности в течение 2-3 последующих менструальных циклов.

Регуляция менструального цикла



КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

(побочные эффекты)

Сердечно-сосудистая система: не влияют на риск развития ИМ и инсульта, но в отсутствие фактора риска для развития атеросклероза – *курение*.

Тромбоэмболия легочной артерии: при отсутствии факторов риска (*курение*) безопасны!

Артериальное давление: при отсутствии факторов риска (*курение*) не влияют!

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

(побочные эффекты)

Злокачественные новообразования:

КОК снижают риск возникновения рака тела матки на 50%! Этот эффект сохраняется в течение 5 лет после их отмены (прогестагены супрессируют митогенный эффект эстрогенов).

КОК снижают риск развития рака яичников!
Объясняется меньшей стимуляцией яичников
Гонадотропными гормонами.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

(абсолютные противопоказания)

- тромбэмболические заболевания;
- ИБС и инфаркт миокарда;
- первичные дислиппротеидемии;
- РМЖ или подозрения на него;
- опухоли печени (*даже удалённые*) и печёночная недостаточность.

ПРОГЕСТАГЕНОВЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

- **МИНИ-ПИЛИ** – капсулы с низкими дозами прогестагенов:
350 мкг *норэтистерона* или 75 мкг *норгестрела*
Принимают внутрь непрерывно по 1-й капсуле в сутки.
- **ИМПЛАНТАЦИОННЫЕ** контрацептивы:
216 мг левоноргестрела.
Медленно высвобождаются и обеспечивают контрацепцию в течение 5 лет.
- **СУСПЕНЗИЯ кристаллического медроксипрогестерона:**
разовая доза 150 мг для в/м введения.
Контрацепция в течение 3-ёх месяцев.

ПРОГЕСТАГЕНОВЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

(преимущества по сравнению с КОК)

Предпочтительны для кормящих матерей, так как в отличие от **КОК** (*содержащие эстрогены*) не подавляют лактацию!

Побочные эффекты

- возможны нерегулярные выделения (*кровотечения*);
- головная боль;
- возможно повышение ЛПНП;
- возможно снижение плотности костной ткани.

ПОСТКОИТАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

- левоноргестрел – таблетки (0.75 мг). Принимают внутрь два раза с интервалом 12 часов;
- этинилэстрадиол/левоноргестрел – 0.05 мг : 0.25 мг. Принимают 2 раза по две таблетки с интервалом 12 ч.

Побочные эффекты

- тошнота, рвота;
- повышение свёртываемости крови на фоне *курения*.

Абсолютные противопоказания

Подтверждённая беременность!

КОКи: больше, чем контрацепция...

ПОЛЬЗА

на

~~контрацептив~~

- Незапланированные беременности
- Аборты (медицинские & самопроизвольные)
 - Внематочные беременности
- Заболеваемость/смертность во время беременности

+

ПОЛЬЗА

ва

~~дополнительно~~

- Контроль «цикла» ~50%
 - Дисменорея ~60%
 - Анемия ~25%
- Акне, себорея ~80%
 - СПЯ ~50%
 - ПМС ~25%
 - ВЗОМТ ~50%
- Доброкач. опух. яичников ~80%
- Доброкач. опух. мол. желез ~50%
 - Эндометриоз ~50%
 - Рак яичников ~50%
- Рак эндометрия ~50%

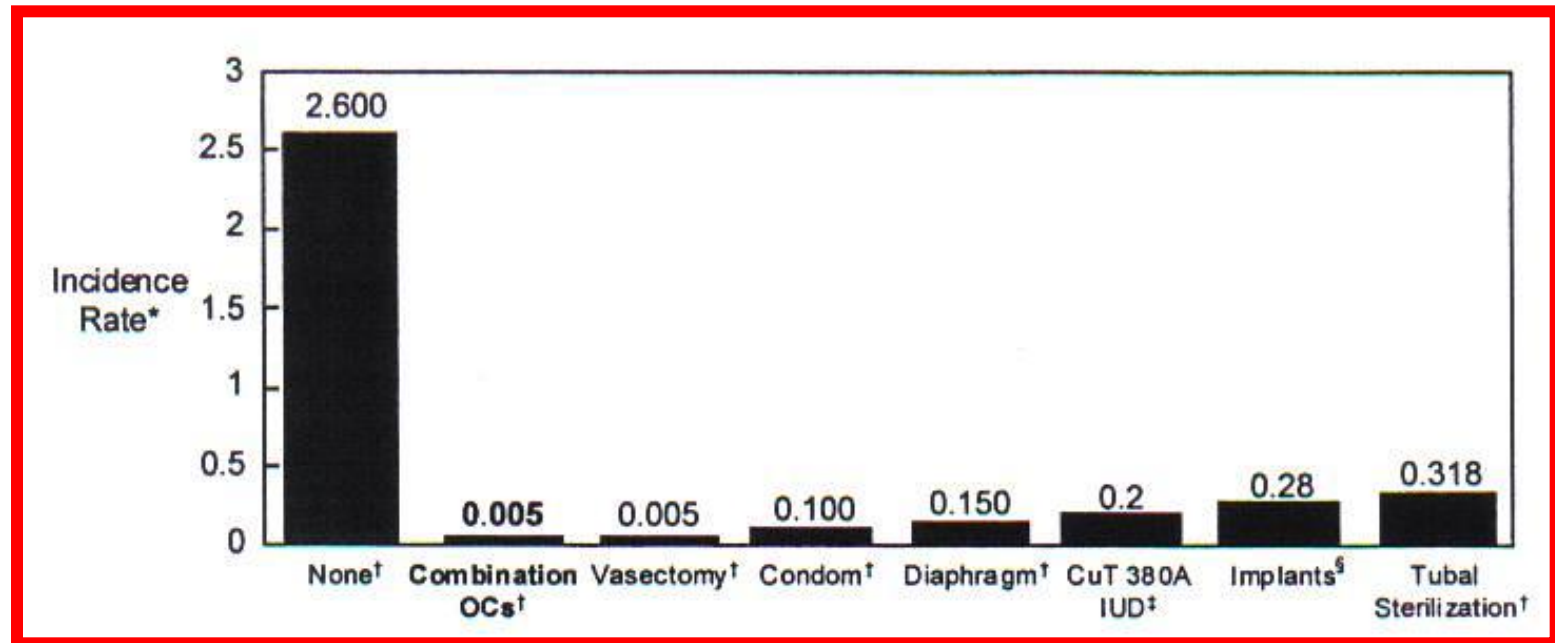
+

ПОЛЬЗА

~~Неожиданная~~

- Костная масса
- Колоректальный рак
- Ревматоидный артрит
- Ановуляция, связанная с гиперандрогенией

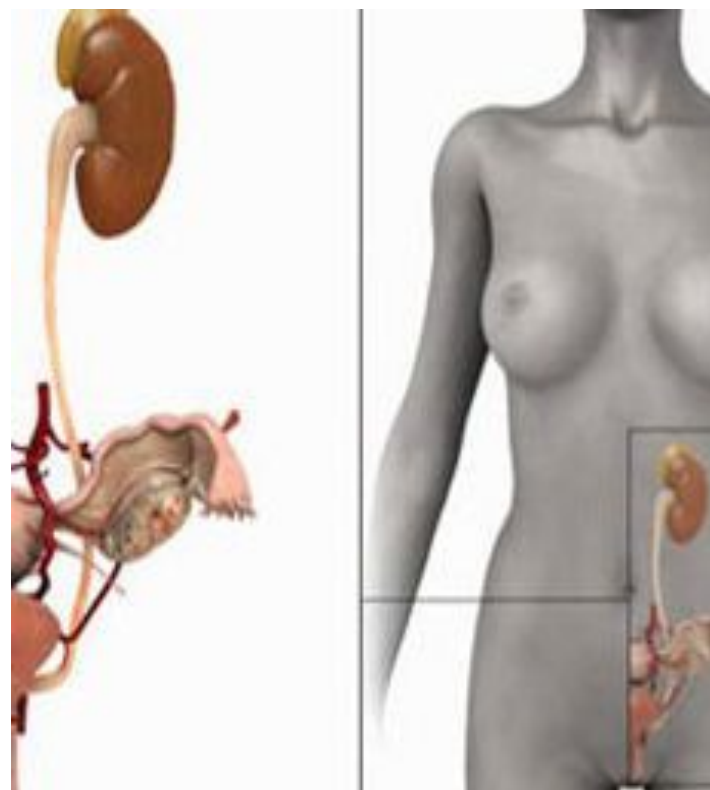
Изменения частоты внематочной беременности при применении различных контрацептивов



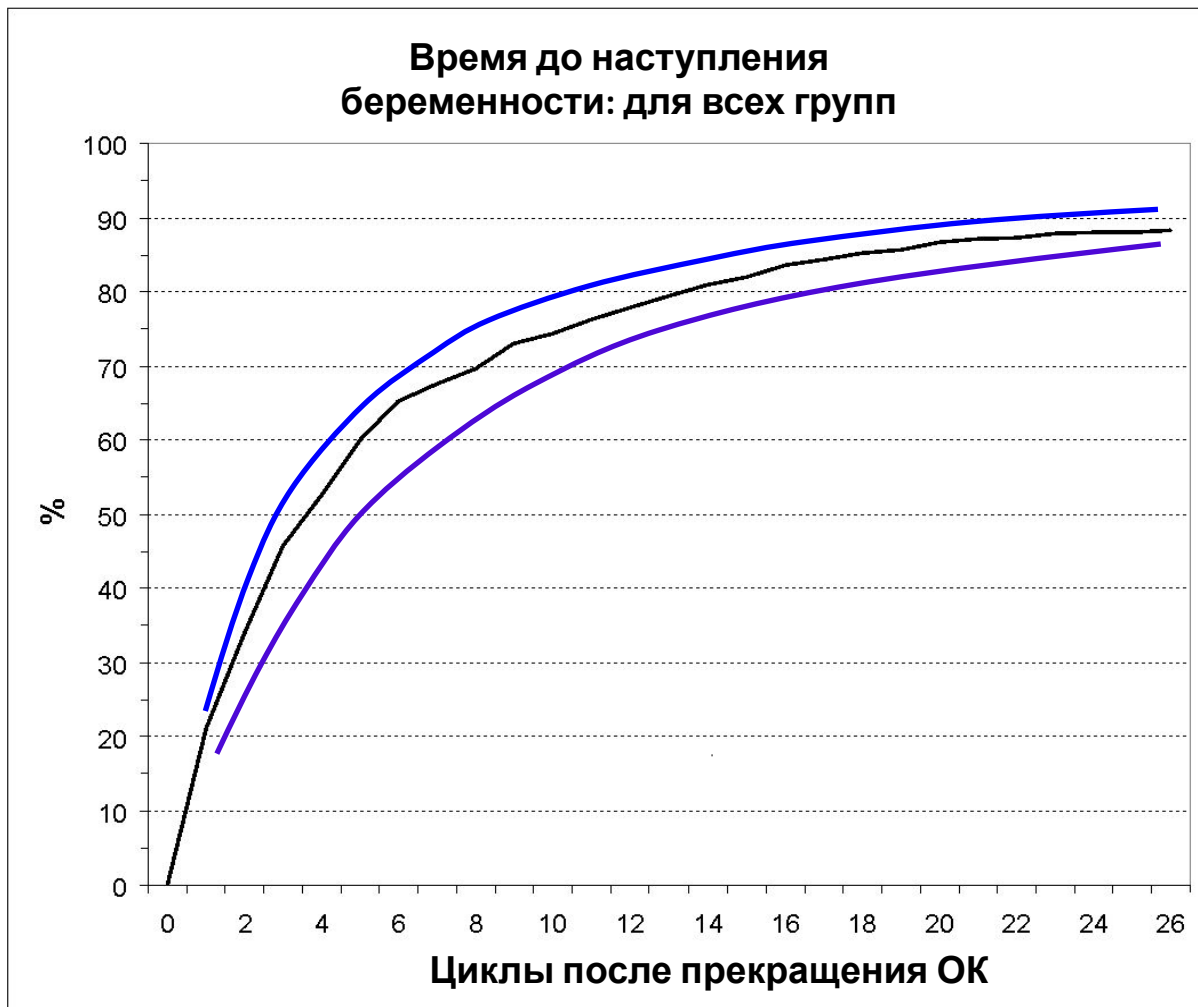
Kaunitz Contraception 59, 29S, 1999

КОК и профилактика воспалительных заболеваний органов малого таза

Прием КОК связан со снижением риска воспалительных заболеваний органов малого таза **ОР 0,5; 95 % ДИ 0,3-0,9**



Предшествующее использование ОК не оказывает отрицательного влияния на время наступления беременности



Не использовал ОК:

-1 год: от 75 до 82%
-2 года: от 87 до 91%

Использовал ОК ранее:

-1 год: 79.4%
(95% ДИ: 77.6-81.1)
- 2года: 88.3%
(95% ДИ: 86.8-89.6)

Доброкачественные заболевания МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

- Снижение на 40% фиброаденом
- Снижение на 40% протоковых образований



**M Vessey. Contraception
2007;76:418**

КОКи и гиперплазия протоков молочных желез

У тех, кто когда либо применял ОК-вы, отмечается более низкий риск развития гиперплазии протоков молочных желез по сравнению с теми, кто никогда их не использовал.

Текущее применение и применение более 8 лет коррелирует с более низкой распространенностью гиперплазии протоков молочных желез

Рак молочных желез и КОК

Хорошие новости

- Нет повышения риска в возрасте >35 - <64 лет
- Нет взаимосвязи с длительностью приема
- Нет влияния возраста, в котором впервые начат прием, времени с момента последнего приема, дозы эстрогена и типа прогестагена
- Нет синергичного влияния с наследственными факторами или с мутациями BRCA
- Отсутствует влияние на ИМТ

Marchbanks et al..N Engl .J Med 2002;346:2025-32

КОКи и ревматоидный артрит

- ОК-вы снижают риск ревматоидного артрита примерно на 30% и при оценке госпитальных случаев - на 51 %(1).
- Для женщин, принимающих ОК-вы более 5 лет относительный риск развития нетяжелых форм составил 0.1 ;
- (95 % ДИ 0,01-0,6)



Spector, Hochberg J. Clin. Epidemiol. 43,1221, 1990Jørgensen et al Ann. Rheu
Dis. 55,94,19

Гормональные контрацептивы в лечении гиперандрогенных состояний

- Андро́ген-индуцированные дерматогенетические нарушения (себорея, акне, гирсутизм, алопеция) лечили комбинированными оральными контрацептивами с антиандрогенным прогестагеном (ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон, хлормадинона ацетат)

	прогестаг нная	г/к	андрогенная	антиандрог енная	антиминера локортикои дная
Прогестерон	+	-	-	(+)	+
Диеногест	+	-	-	+	-
Дроспиренон	+	-	-	+	++
Левоноргестрел	+	-	+	-	-
Гестоден	+	+	+	-	+
МПА	+	+	(+)	-	-
Норгестимат	+	-	+	-	-
Норэтистерона ацетат	+	-	+	-	-
Дезогестрел	+	-	+	-	-
Ципротерона ацетат	+	+	-	++	-

Антиандрогенный эффект КОК

Прямое антиандрогенное действие прогестагена (конкурентная блокада рецепторов)

Уменьшение синтеза тестостерона в яичниках из-за блокады выброса ЛГ

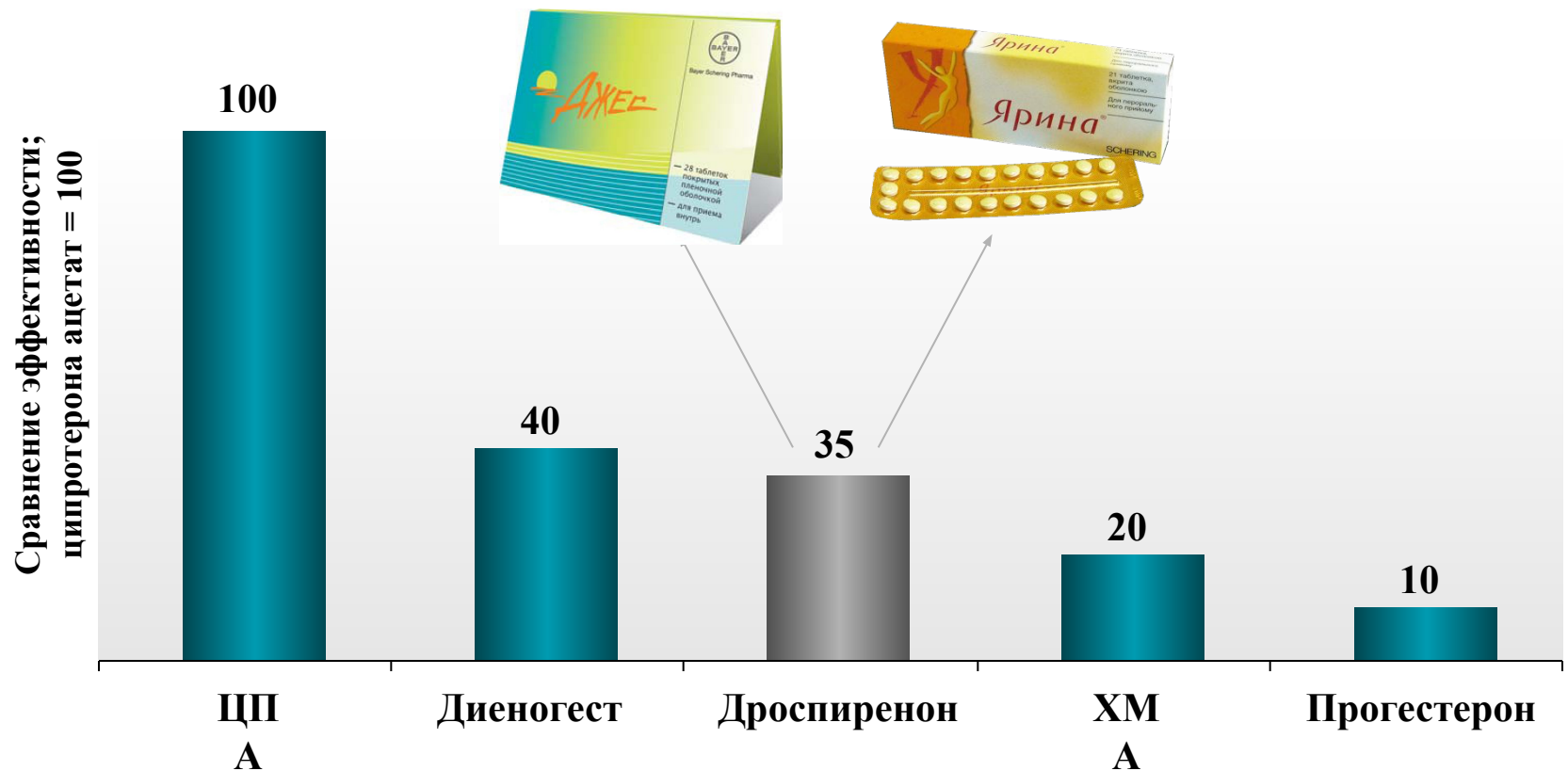
Влияние ЭЭ: увеличение синтеза ГСПС в печени → увеличение связывания Т → уменьшение свободной фракции Т

Характерно для КОКов, в состав которых входят гестагены с антиандрогенным эффектом (ципротерон, дроспиренон, диеногест)

Характерно для всех КОК без исключения

Антиандрогенная активность

Дроспиренон - это первый синтетический прогестин с антиандрогенными и антиминералокортикоидными свойствами



Assessed using Hershberger test (rodent seminal vesicle hypertrophy test)

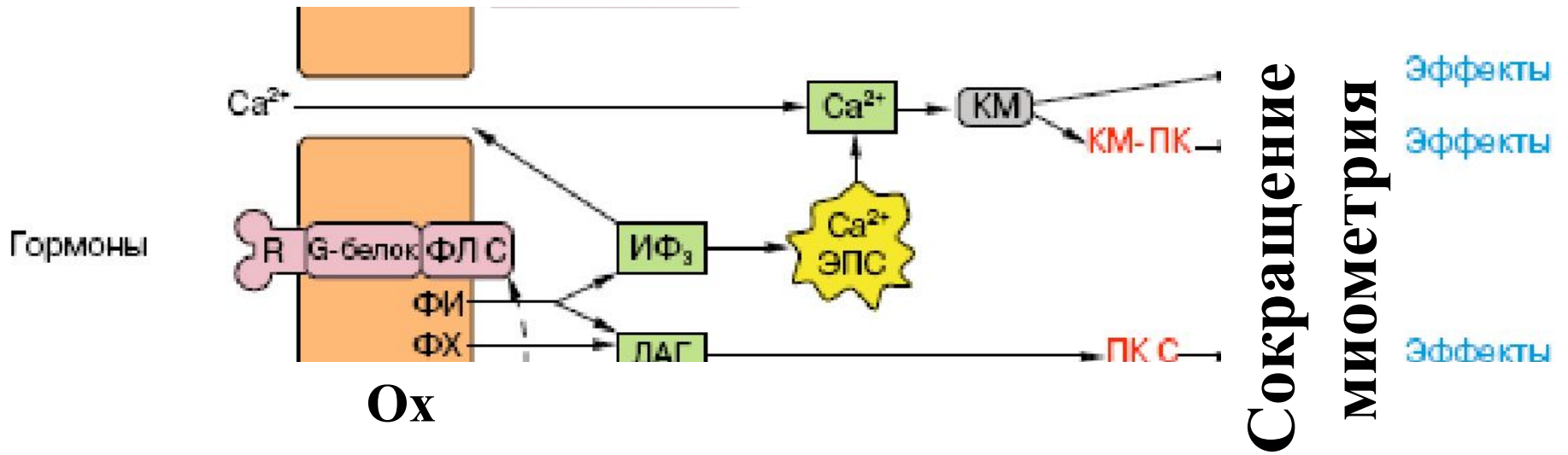
Антипрогестины.

производные 11бета-арил-стероидов:

- мифепристон (RU-486),
- лилопристон,
- онапристон.

Мифепристон

повышает чувствительность миометрия
к Окситоцину, Пг, Ca⁺⁺



Механизм действия: окситоцин + 7-TMS рецептор → Gq-белок → ФЛС → ДАГ + ИФ₃ → ↑ Ca²⁺ → ⊕ сокращения матки

В клинике антипрогестины применяются в качестве:

- 1) ингибиторов имплантации;
- 2) контрацептивных средств;
- 3) средств, прерывания беременности разных сроков по медицинским показаниям;
- 4) препаратов, применяемых при болезни Иценко-Кушинга;
- 5) в терапии гиперпластических процессов тканей репродуктивного тракта;
- 6) Подготовка родовых путей к родам.

ПРЕПАРАТЫ АНДРОГЕНОВ

Эфиры тестостерона:

- тестостерона энантат
- тестостерона ципионат
- тестостерона ундеканоат

17-алкиландрогены

- метилтестостерон
- оксандролон
- станозолол
- флуоксиместерон
- даназол

Биологическое действие андрогенов

- ❖ Усиление процессов синтеза белка в организме, нарастание мышечной ткани;
- ❖ Усиление остеосинтеза, рост костной ткани, окостенение эпифизарных хрящей;
- ❖ Участие в водном и электролитном обмене (задержка жидкости и некоторых электролитов);
- ❖ Стимуляция роста волос, секреция сальных желез;
- ❖ Участие в регуляции полового поведения.

Внутригонадное действие андрогенов

- ❖ **принимают участие в процессах образования доминантного фолликула;**
- ❖ **содействуют росту фолликула;**
- ❖ **при высоких концентрациях вызывают атрезию фолликула.**

Анаболики

Слабая андрогенная активность.

Стимулируют синтез белка,
фиксацию кальция в костях.

Повышают аппетит, увеличивает
мышечную массу.

Показаны при кахексии,
остеопорозе, апластической
анемии.

Анаболические стероиды

Препараты	Показания	Противопоказани я
Феноболин (нандрололон, нероболил)	Кахексия, астения, остеопороз, перелом костей, после лучевой терапии	Заболевания печени, период лактации, беременность, рак предстательной железы
Ретаболил (декадураболин)		
Метандростенолон (неробол)		
Оксандролон, станозол, этилэстренол, силаболин		

VI. Гормональные и антигормональные противоопухолевые средства

- 1) Препараты эстрогенов и их синтетические аналоги: синэстрол, хлортрианзин, фосфэстрол**
- 2) Препараты гестагенов и их синтетические аналоги: оксипрогестерона капронат, депо-провера (медроксипрогестерона ацетат)**
- 3) Андрогенные препараты и их синтетические аналоги: тестостерона пропионат, медростерона пропионат, метилтестостерон.**

VI. Гормональные и антигормональные противоопухолевые средства (продолжение)

4) Антиэстрогенные: тамоксифен

5) Антиандрогенные: ципротерона ацетат

6) Ингибиторы ферментов (ароматазы)

7) Синтетические препараты, снижающие уровень кортикостероидов, но не являющиеся гормонами: хлодитан, аминоглютетемид (ориметан)

8) Гормоноцитостатики: эстрамустинфосфат, стилбостат

Антиэстрогены

Тамоксифен

Механизм действия: конкурентно связывается с эстрогенными рецепторами.

Комплексы тамоксифен-рецептор затем транспортируются в опухолевые клетки, где угнетают синтез ДНК.

Антиандрогены

Дипротерон ацетат - антиандроген стероидной структуры.

Механизм действия: угнетает образование комплексов дигидротестостерона с андрогенными рецепторами в клетках органов-мишеней, в том числе и в предстательной железе.

Угнетает высвобождение гонадотропинов и снижает воздействие эндогенного тестостерона на опухолевый рост.

Флутамид

Механизм действия: связывание андрогенов клеток в целевых тканях. **Используется при раке предстательной железы.** **блокирует с ядрами**

Антиандрогенные препараты

ципротерон

ацетат

Периферическ
ие ткани

AR

ЦНС

AR

БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ

•обратимое
подавление
сперматогенеза

- снижение либидо
- уменьшение потенции

флутамид

AR

Предстательной
железы

дигидротестостеро
н



**гормонзависимая
пролиферация
опухолевой ткани**

в предстательной железе

АМИНОГЛЮТЕТИМИД

(ингибитор ароматаза 2 поколения)

Механизм действия: ингибитор синтеза кортикостероидов в надпочечниках.

Угнетает синтез кортизола и, в меньшей степени, других стероидов.

Сильно угнетает превращение андрогенов в эстрогены.

Ингибиторы ароматазы 3 поколения

Механизм действия: **ингибитор**
фермента ароматазы

Полностью угнетает конверсию
андрогенов в эстрогены.

Препараты:

анастрозол

летрозол

экземестан

Ингибиторы гормонов надпочечников

Хлодитан

**Механизм действия: угнетая секрецию
кортикостероидов, вызывает
деструкцию нормальных и опухолевых
тканей надпочечников.**