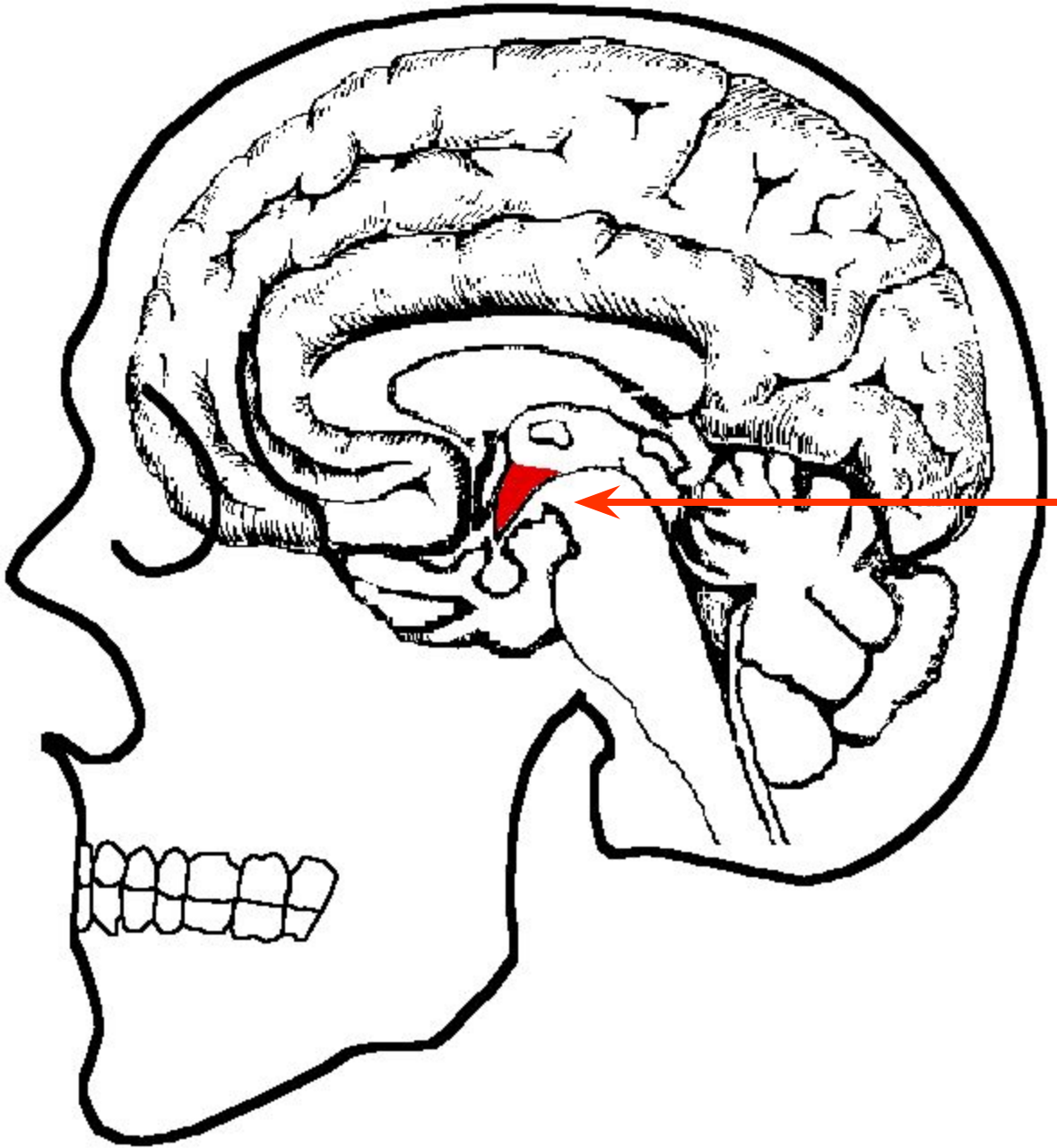


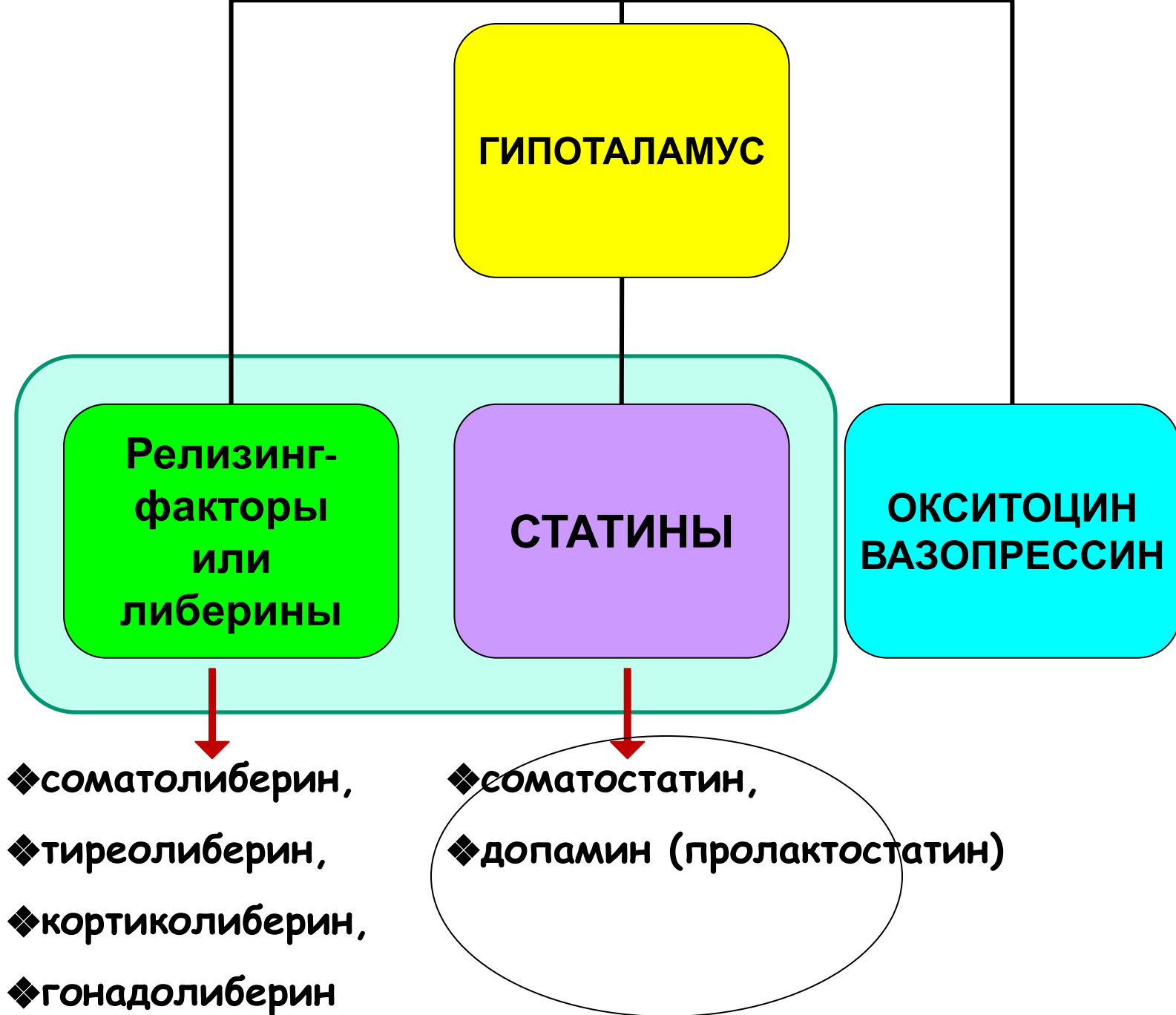
Гормональные средства (2)

доцент

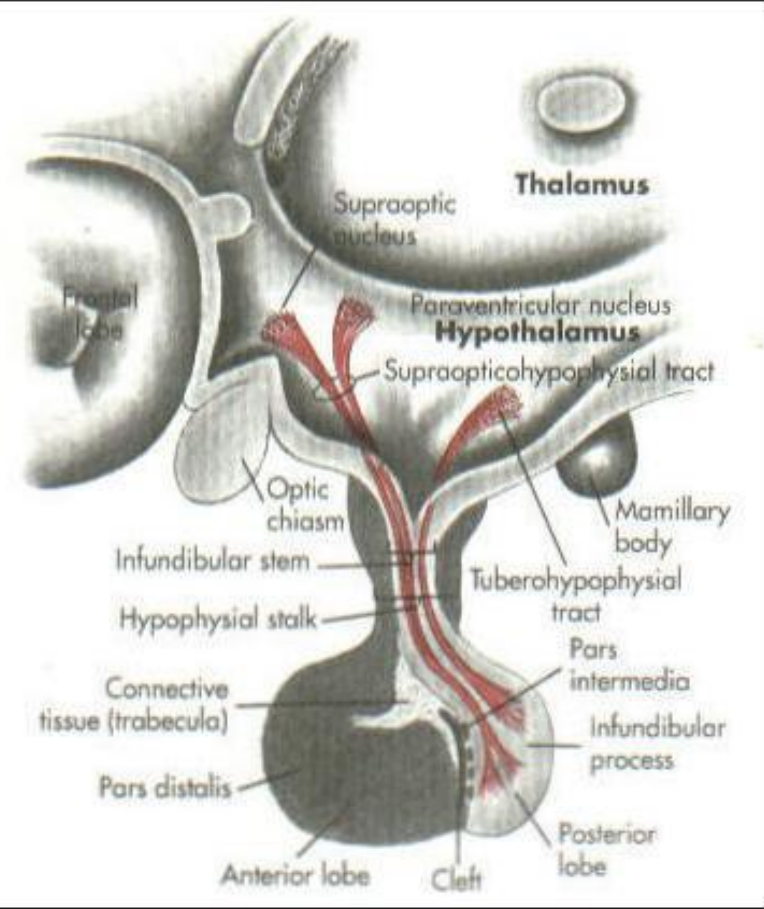
Глушаков Руслан Иванович



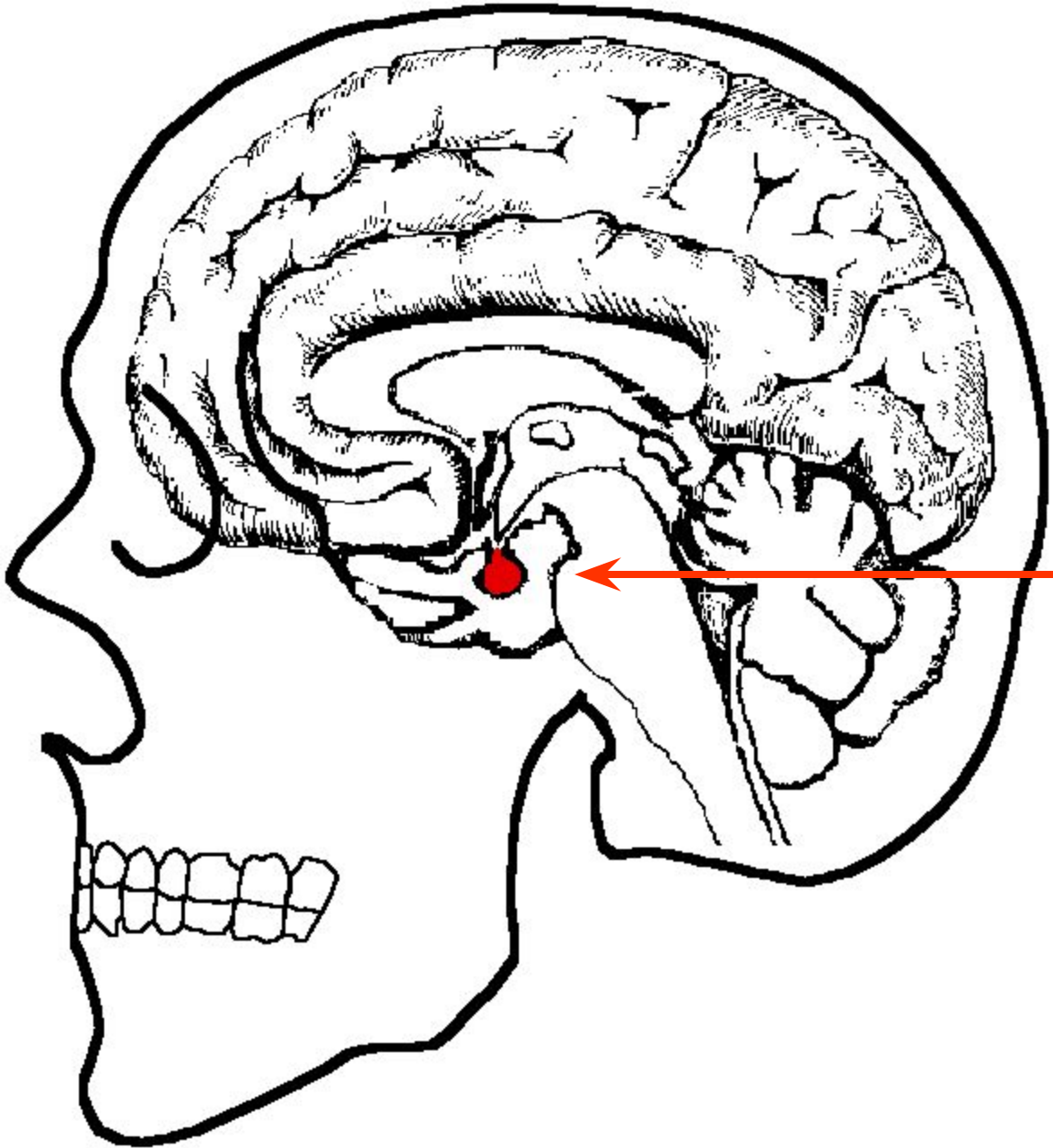
ГИПОТАЛАМУС
(9 гормонов)



**Мигрируют вдоль
аксонов в заднюю
долю гипофиза**



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



ГИПОФИЗ
10 гормонов

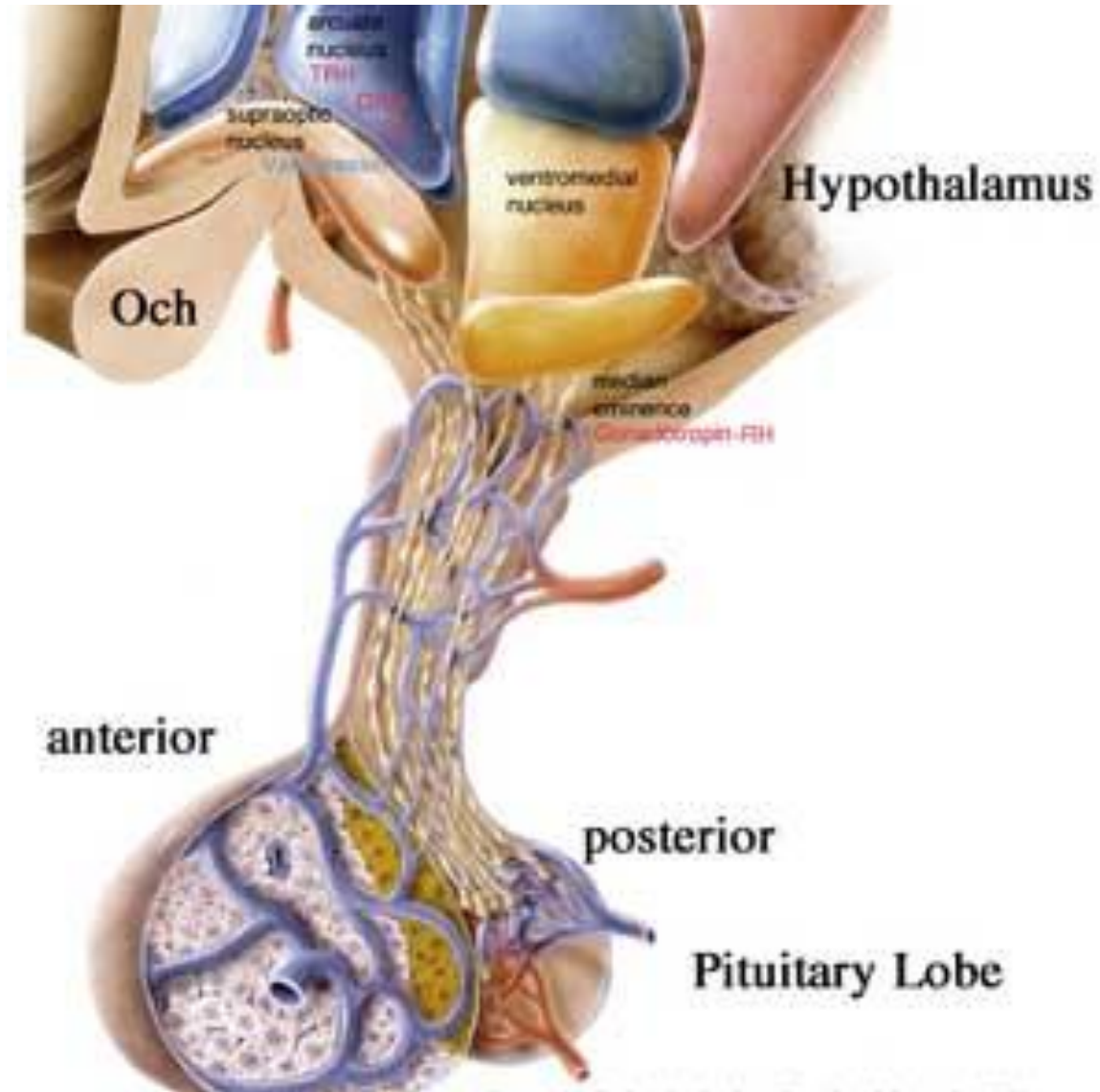
пер.+ ср. доли =
аденогипофиз =
7+1 гормон

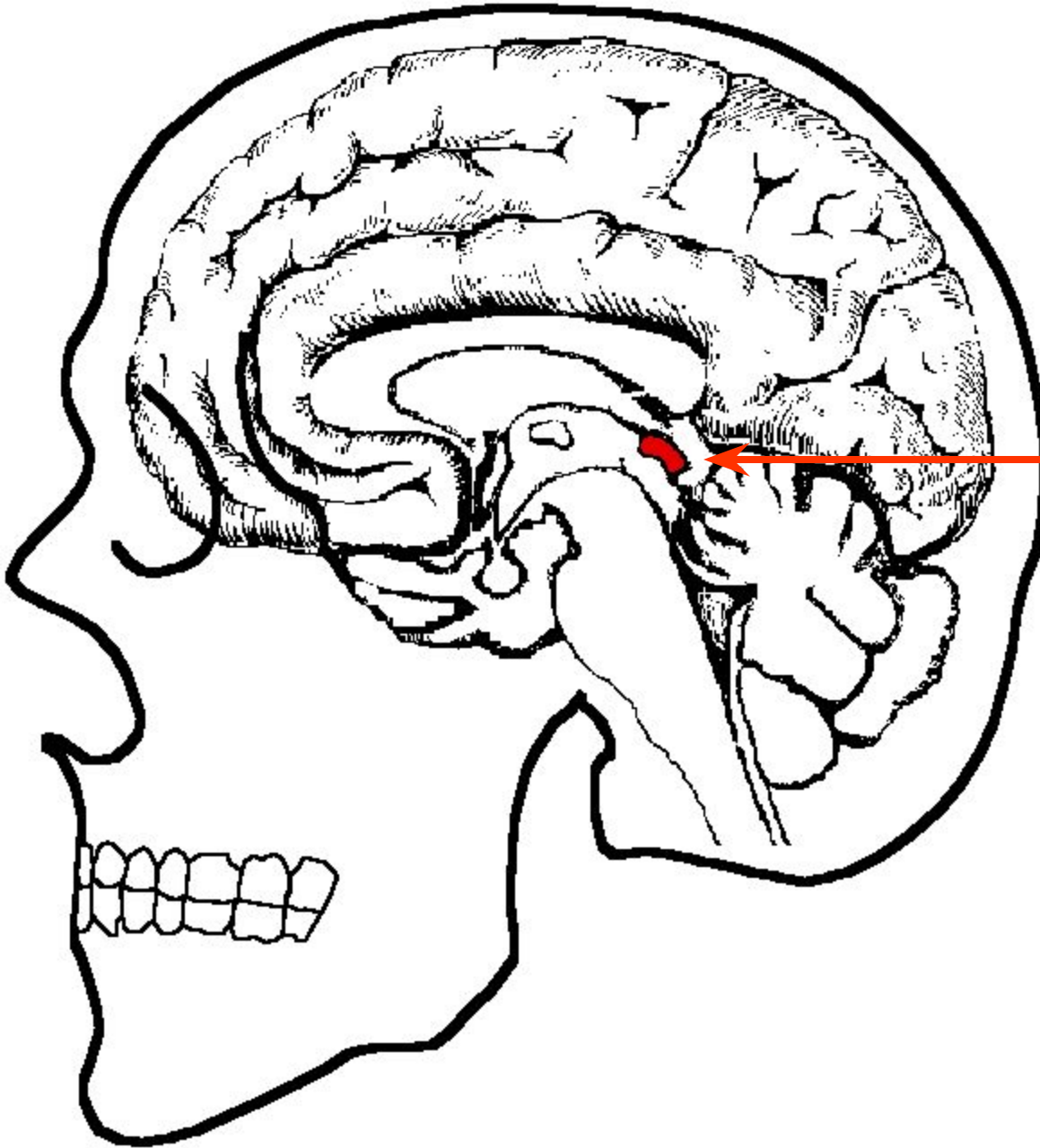
задняя доля =
нейрогипофиз =
2 гормона

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 надпочечников
	Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТТРГ) (+)	Тиротропин (ТТГ) ↑	Тироксин, трийодтиронин щитовидной железы
размножение	Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ, ЛГРГ) (+)	Фолликул-стимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны ↑	Эстроген, прогестерон, тестостерон половых желез
	Пролактин-рилизинг-гормон (ПРГ) (+)	Пролактин (ПЛ) ↑	Лимфокины лимфоцитов
	Пролактин-ингибирующий гормон (ПИГ, дофамин) (-)	Пролактин (ПЛ) ↓	Молочные железы
Сон	Меланолиберин (+) Меланостатин (-)	Средняя доля - 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.**

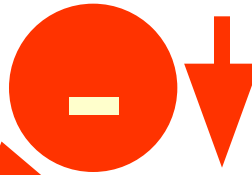
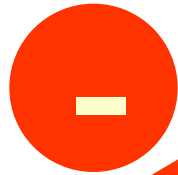
II. Гипоталамо-нейрогипофизарные заболевания.

- 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)

пролактилиберин

Дофаминоблокаторы

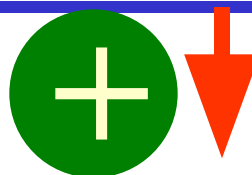
Нейролептики
Метоклопрамид

ВИП, ангиотензин II
В-эндорфин

окситоцин

тиреолиберин

эстрогены



Молочные железы

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**

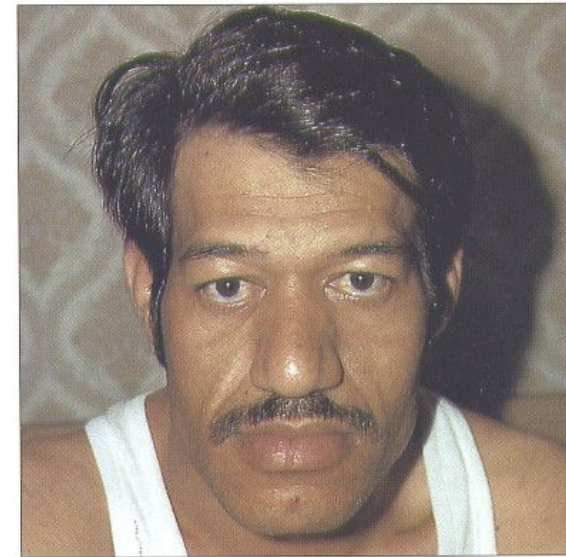
Эффекты:

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

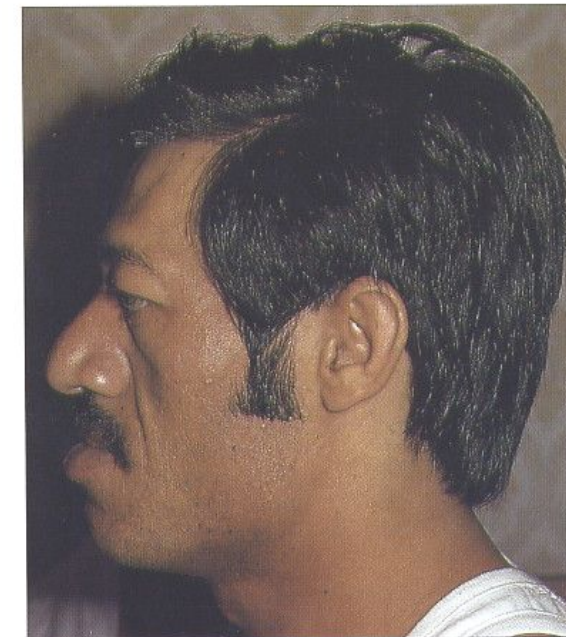
Показания для назначения аналогов соматостатина

- 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 вазопрессином);**
- Ожирение (уменьшает синтез инсулина);**

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



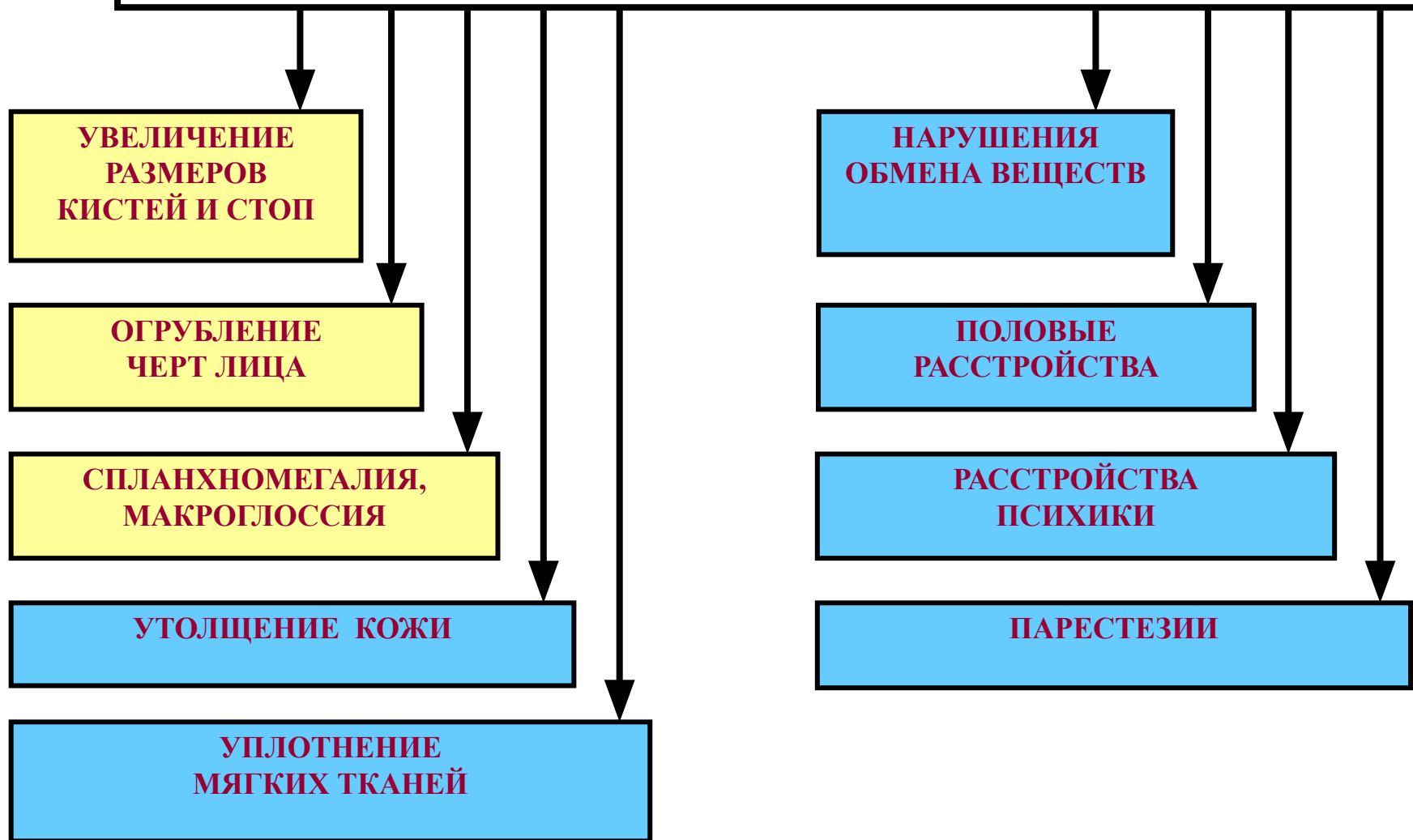
**Гиперфункция у взрослого человека
(когда рост тела в целом уже завершен)
- акромегалия (увеличение тех частей
тела, которые еще способны расти -
пальцы рук и ног, кисти и стопы, нос и
нижняя челюсть, язык, органы грудной
и брюшной полостей).**



**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.

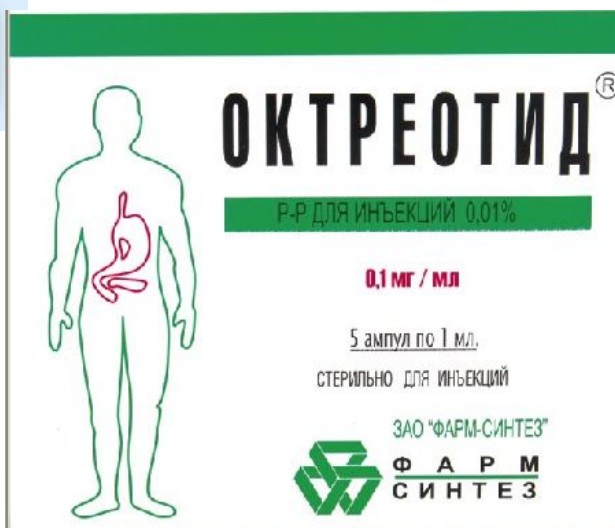
Путь введения: - внутривенно капельно.

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, секретирующие 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

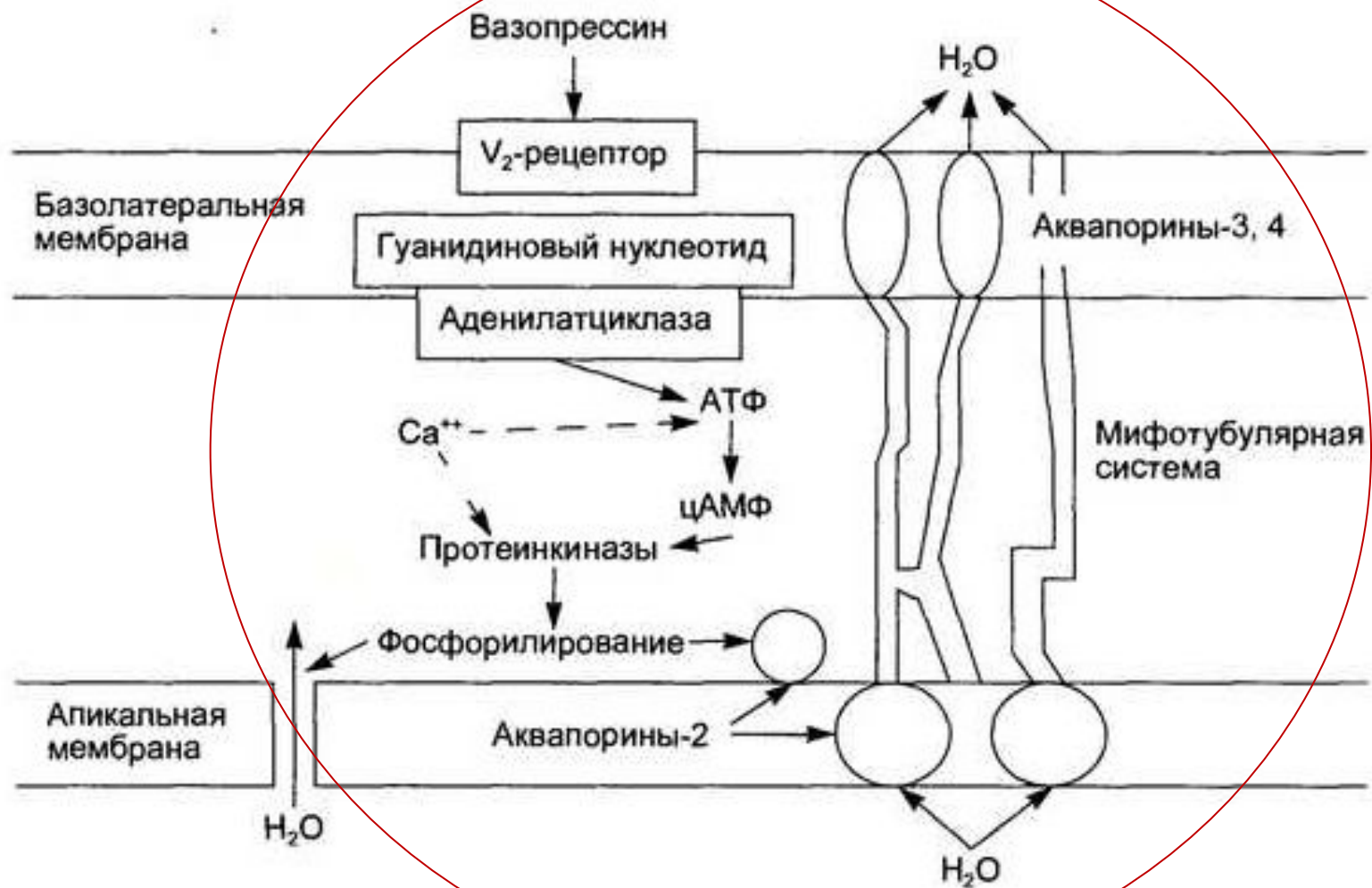
В больших дозах (при кровопотере, болевом шоке) АДГ суживает артериолы, в результате чего повышается АД.

поэтому его также называют вазопрессином.

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**).**

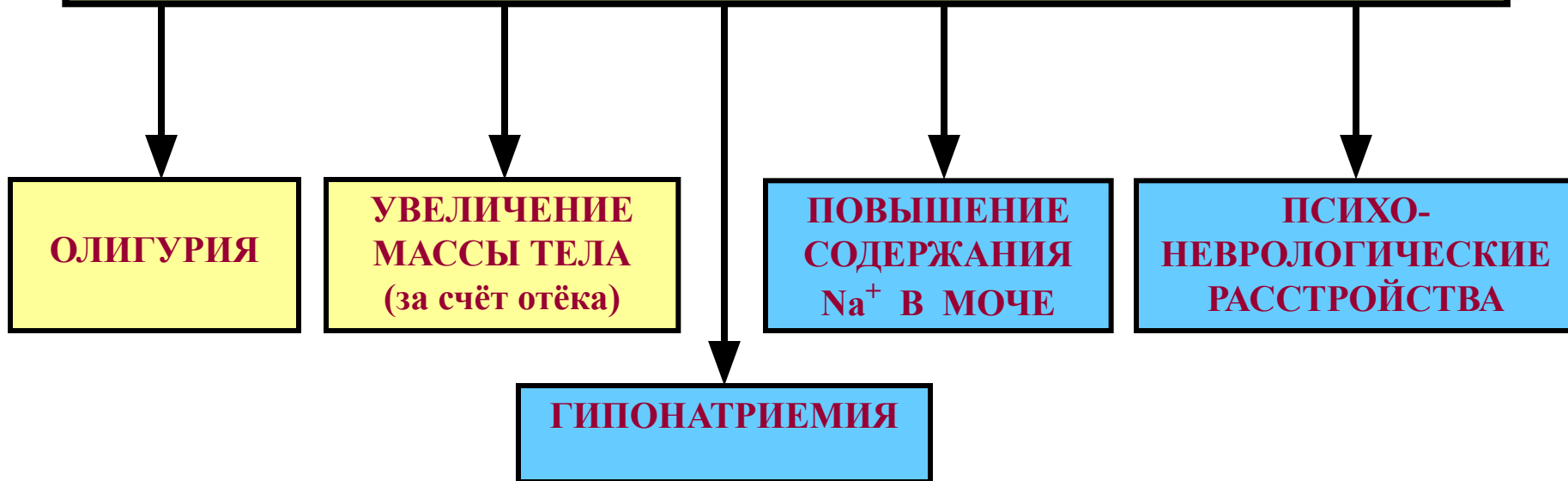
Избыточная секреция АДГ ведет, напротив, к задержке воды в организме.

Механизм действия АДГ



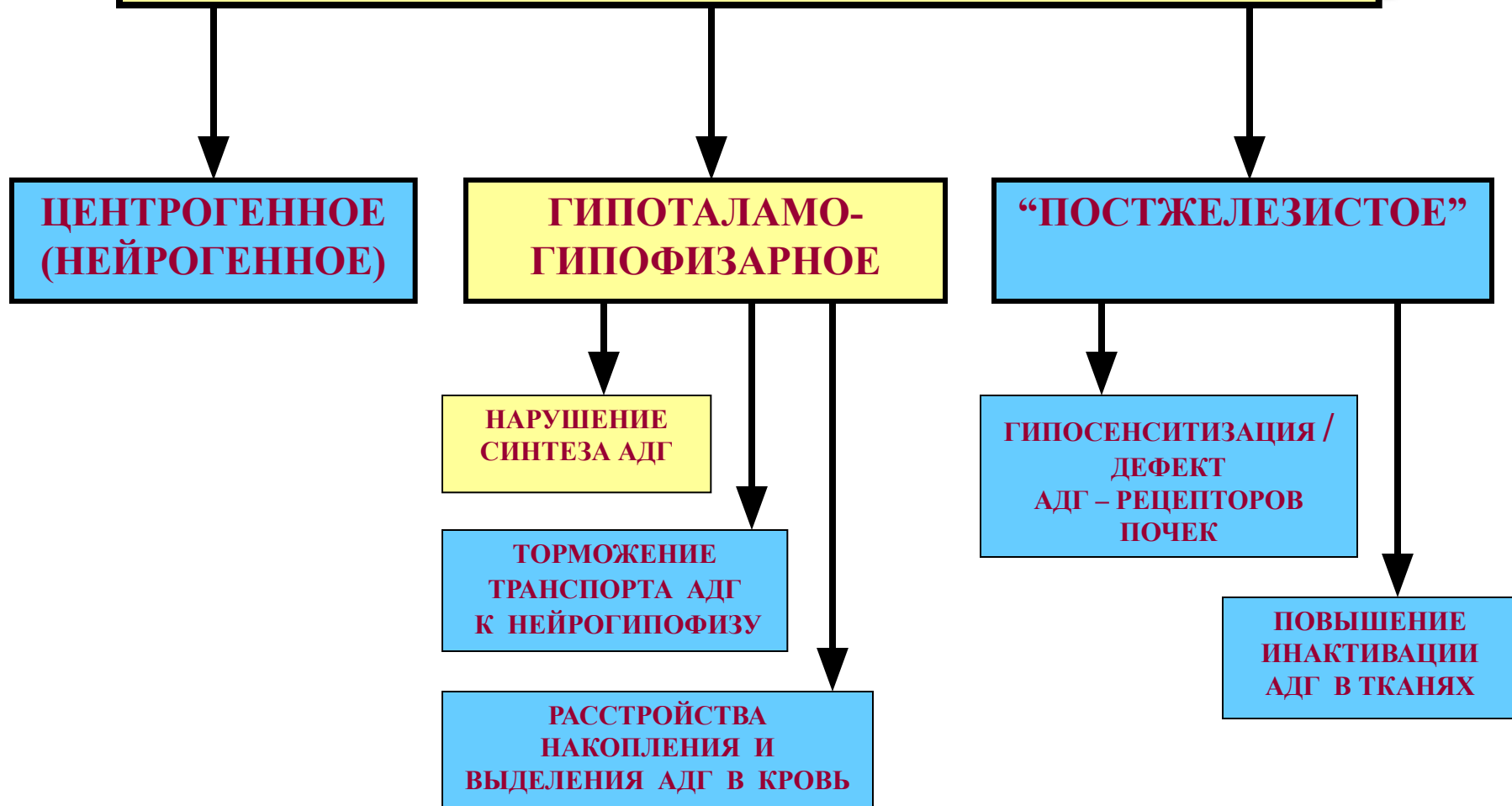
Синдром избыточной секреции вазопрессина (синдром Пархона)

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА НЕАДЕКВАТНОЙ ПРОДУКЦИИ АДГ



несахарный диабет

ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА



несахарный диабет

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

```
graph TD; A[ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА] --> B[ПОЛИУРИЯ]; A --> C[ГИПЕРОСМОЛЯЛЬНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ОРГАНИЗМА]; A --> D[ГИПЕРНАТРИЕМΙΑ]; A --> E[ПОЛИДИПСИЯ];
```

ПОЛИУРИЯ

**ГИПЕРОСМОЛЯЛЬНОСТЬ
БИОЛОГИЧЕСКИХ
ЖИДКОСТЕЙ
ОРГАНИЗМА**

ГИПЕРНАТРИЕМΙΑ

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»); эпिताламин - 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

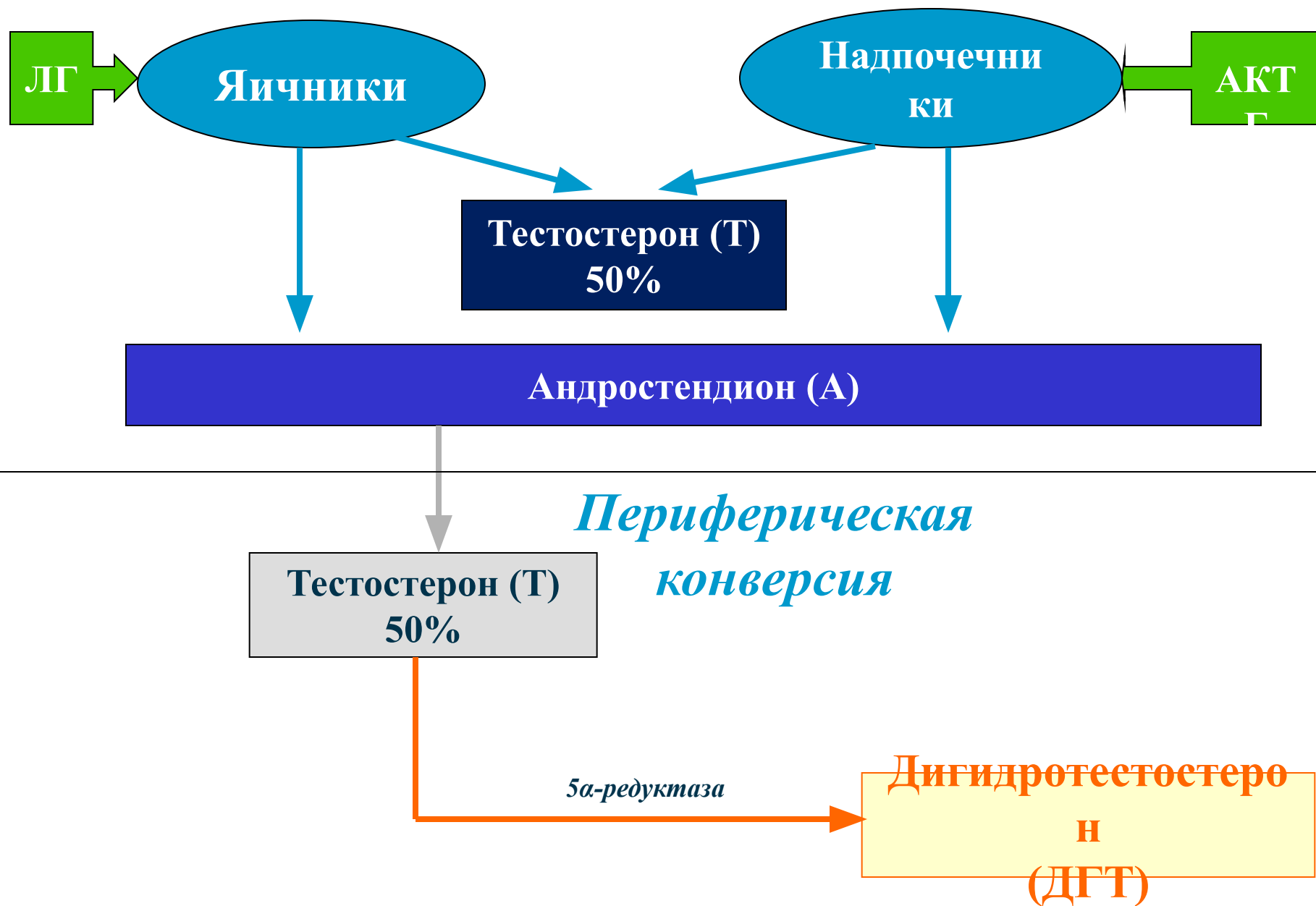
ХОЛЕСТЕРИН

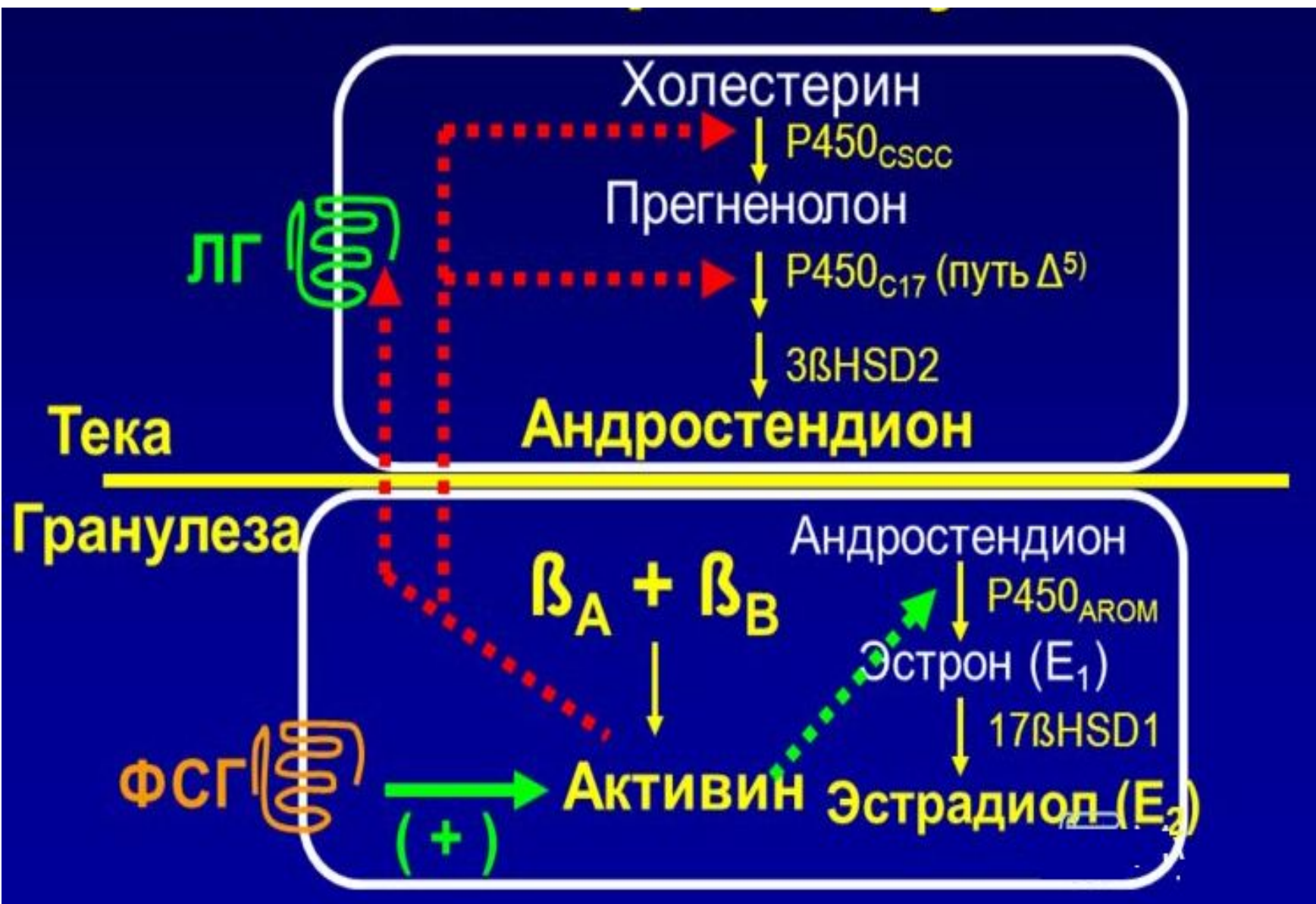


Метаболизм стероидных гормонов

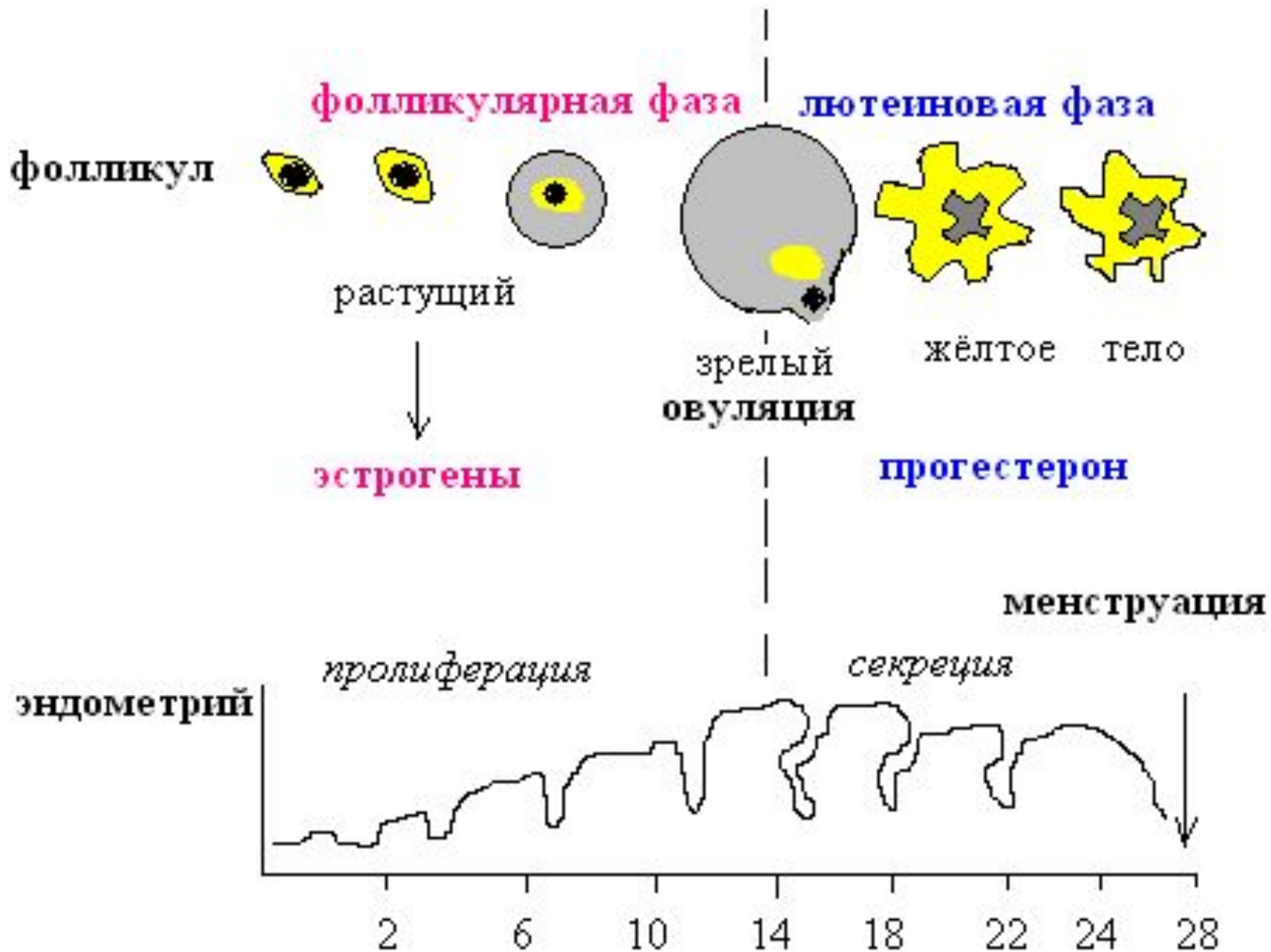
Стероиды	Кортикостероиды (C-21-прегнаны)	Минералокортикоиды	Прегненолон • Прогестерон • Дезоксикортикостерон Кортикостерон • Альдостерон
		Глюкокортикоиды	Прегненолон • 17-гидроксиpregненолон • 17- Гидроксиprogестерон • 11-деоксикортизол • Предникарбат • Кортизол • Кортизон
	Половые гормоны	Андрогены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

Синтез андрогенов в женском организме

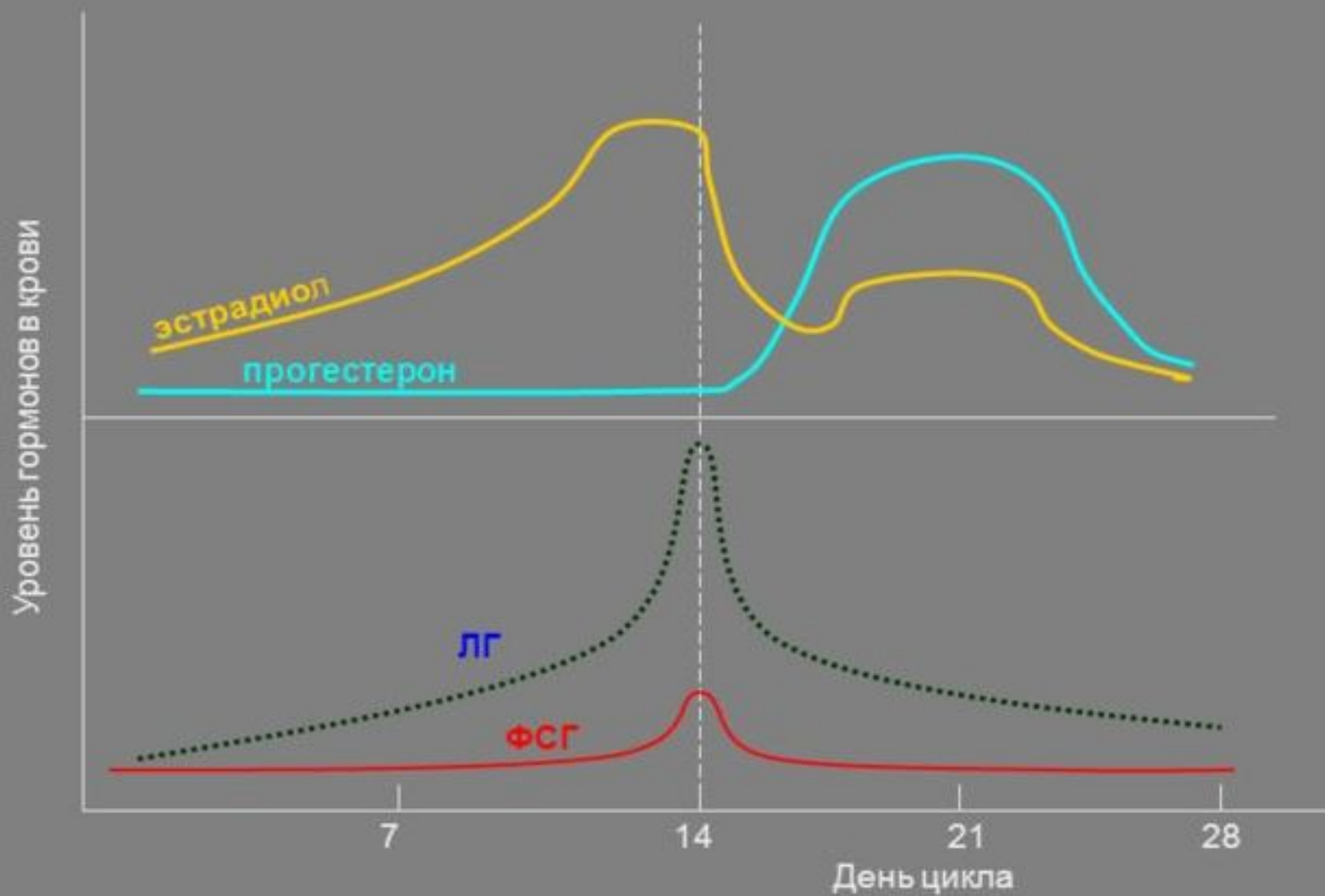




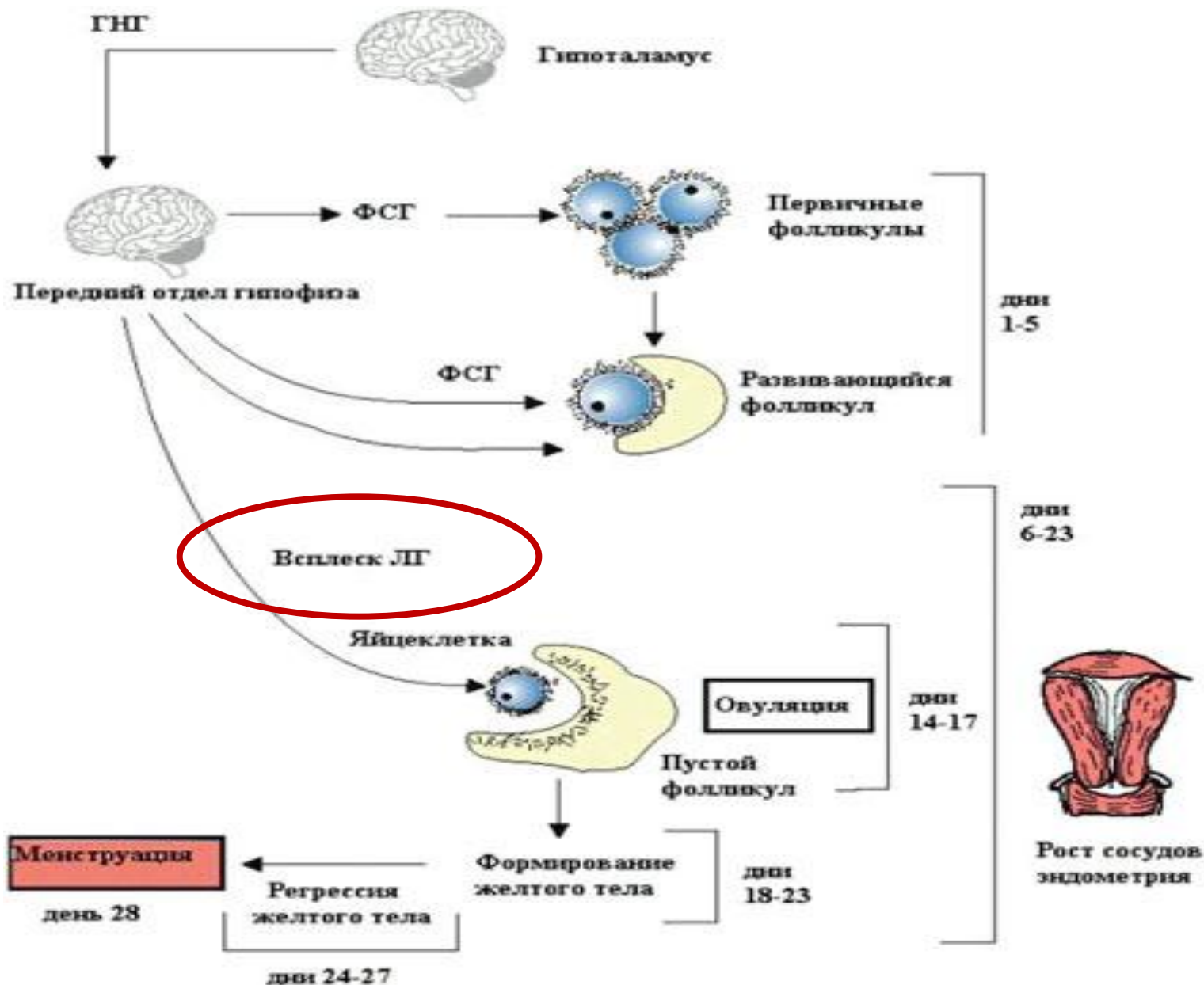
Регуляция менструального цикла



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 (эквивины)
- Синтетические эстрогены (этинилэстрадиол).

Таблица 2. Классификация антиостеопоротических средств

Антирезорбенты
ЗГТ (эстрогены, эстрогены в комбинации с прогестагенами и/или андрогенами)
Селективные модуляторы эстрогенной активности (тиболол)
Селективные регуляторы эстрогенных рецепторов (ралоксифен и др.)
Кальцитонин (Миакальчик)
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-гидроксилатит (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 гипоестрогенией.

Этинилэстрадиол - гипофункция яичников, РМЖ, РПЖ.

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

Тиболон (ливиял) – 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

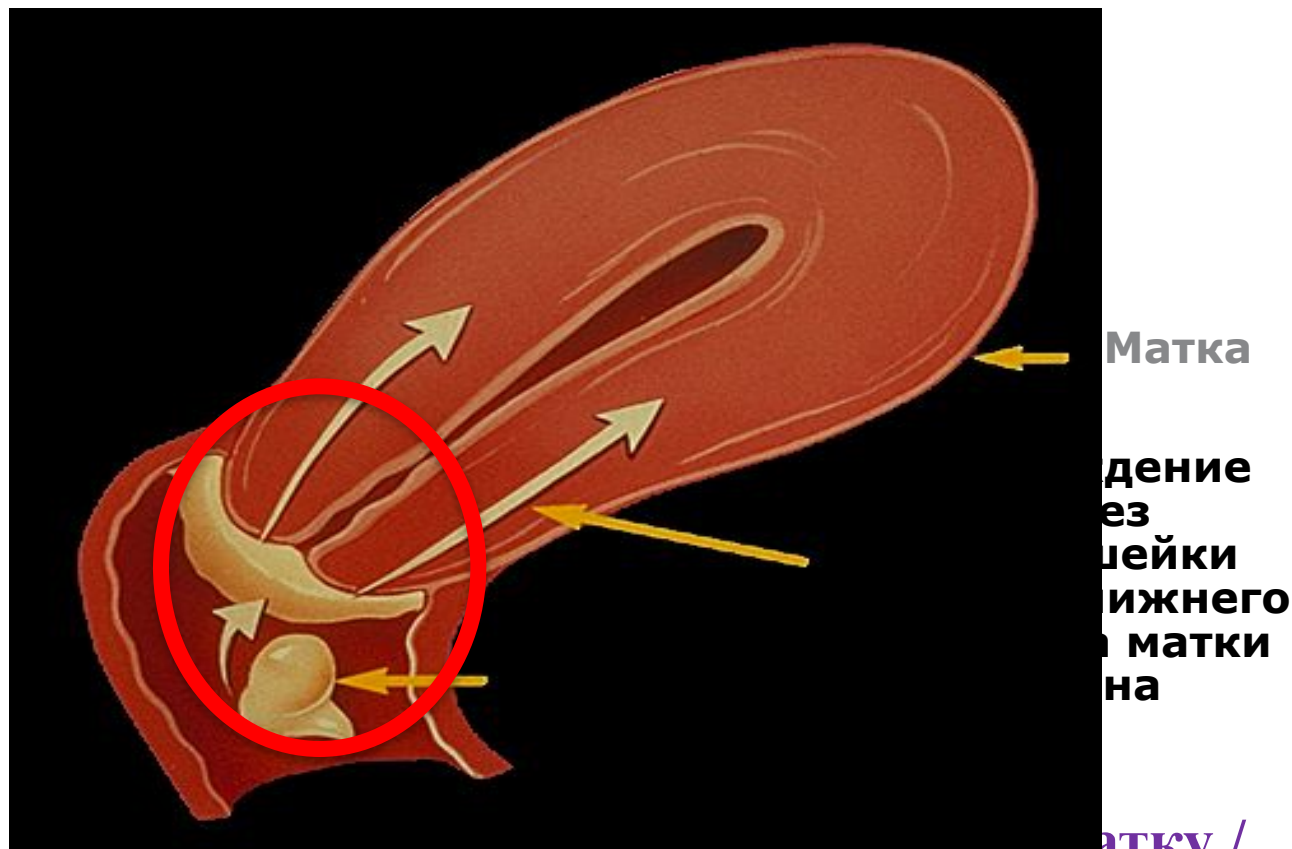
- 1. Секреторная трансформация эндометрия;**
- 2. Подготовка эндометрия для возможной имплантации;**
- 3. Поддержание беременности;**
- 4. Снижение мышечной активности матки за счет увеличения количества β -адренорецепторов и снижение чувствительности к окситоцину**
- 5. Снижение синтеза простагландинов;**
- 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	•Прролиферативная активность эпителия снижается •Накопление гликогена в эпителиальных клетках (активация гликоген-синтетазы) •Секреторная активность эпителиальными клетками усиливается (клетки заполнены секретом) •Расширение просвета желез
Строма	•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

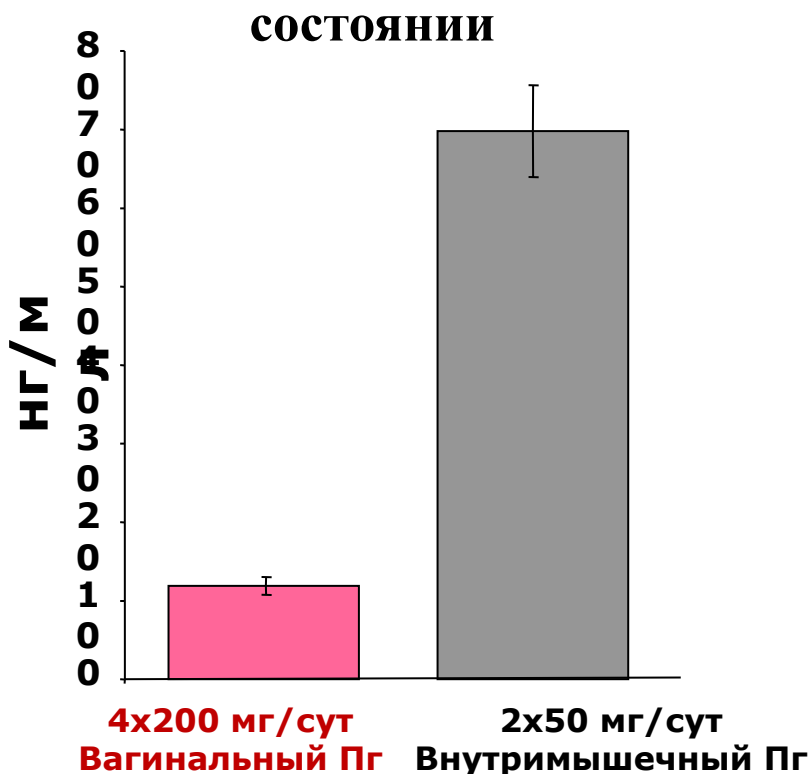


Эффект первого прохождения через матку /
таргетная терапия

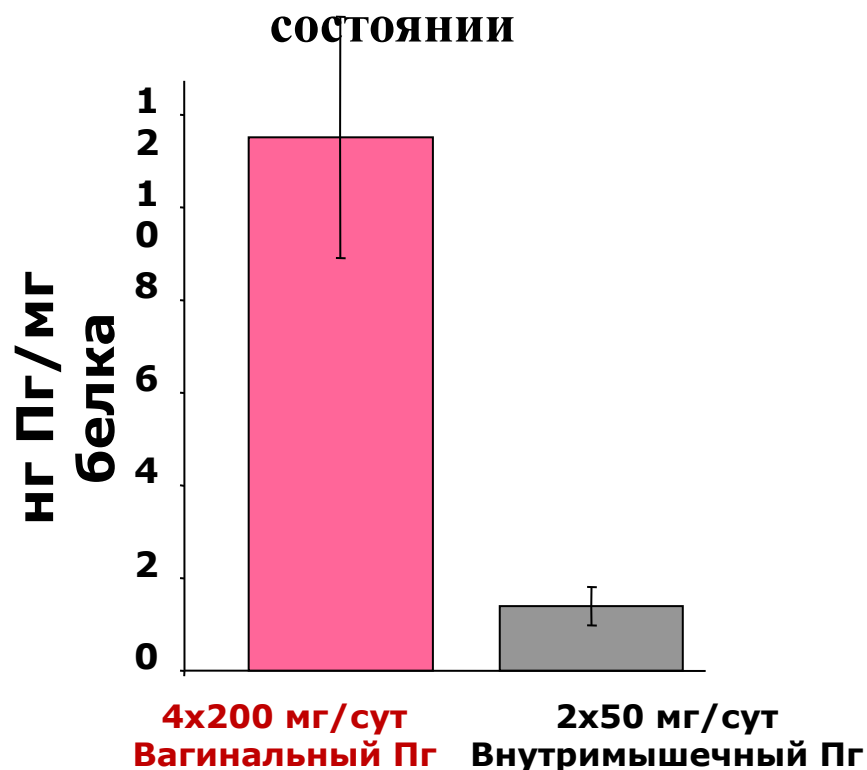
концентрация прогестерона в тканях в зависимости от способа введения

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, прожестожелъ)
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

- н о р е т е с т е р о н (норколут) -
а л л и л - э с т р е н о л (туринал)

ГЕСТАГЕНЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

о к с и п р о г е с т е р о н а к а п р о н а т
(действует 7-14 дней)

м е д р о к с и п р о г е с т е р о н а а ц е т а т
(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



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.

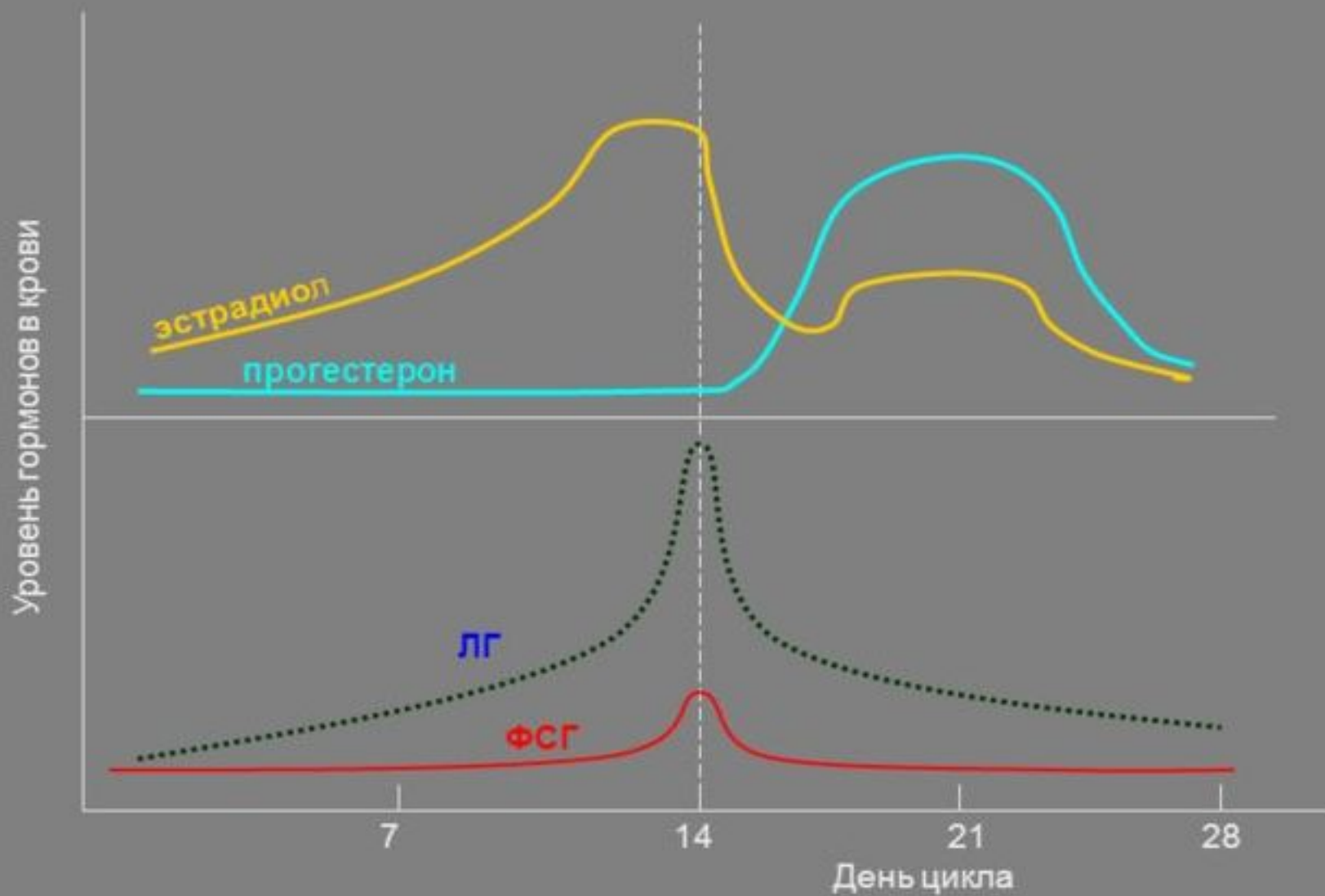
Если доза ≤ 35 мкг – современные или низкодозовые **КОК**.

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...

ПОЛРЗА

на

контрацептив

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

+

ПОЛРЗА

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%

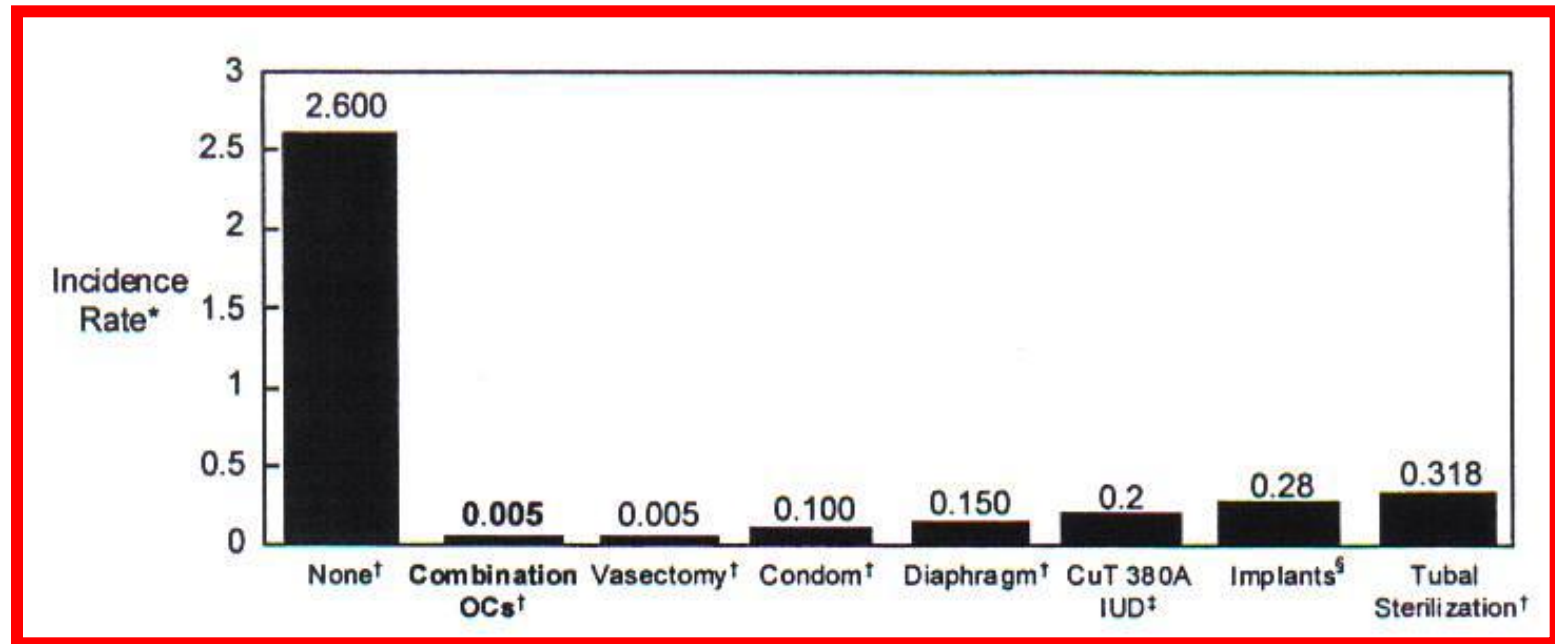
+

ПОЛРЗА

Неожиданно

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

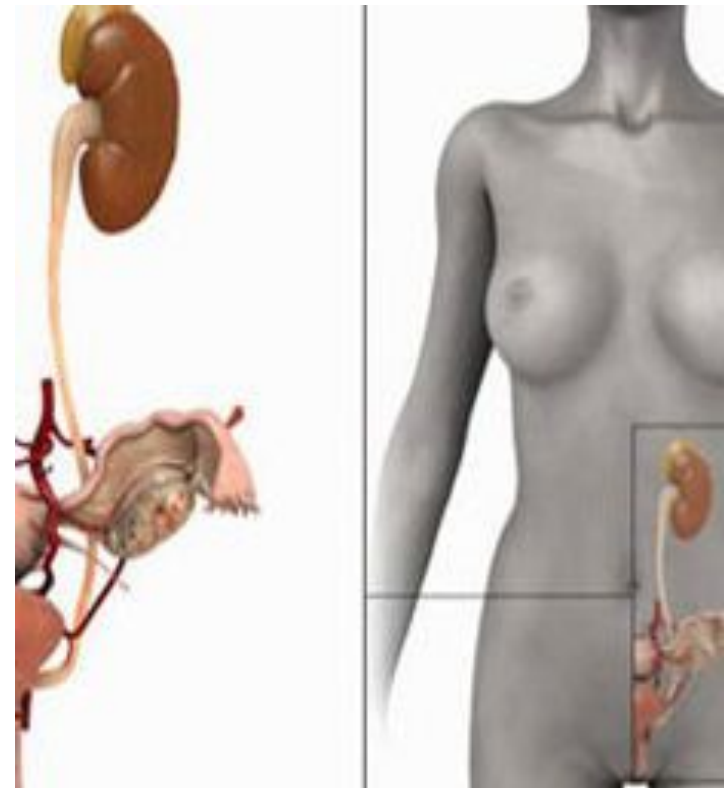
Изменения частоты внематочной беременности при применении различных контрацептивов



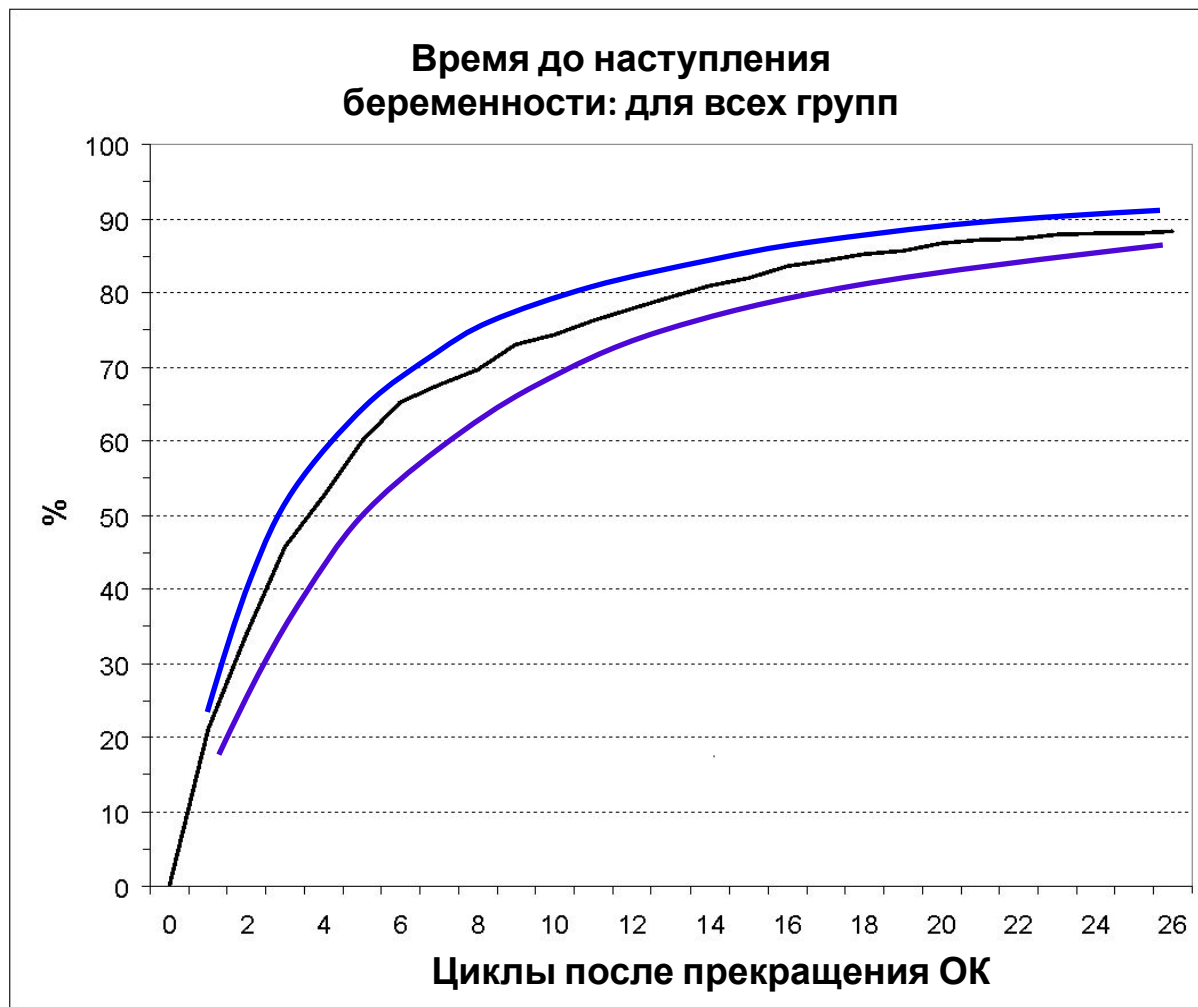
Kaunitz Contraception 59, 29S, 1999

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
а ОК:**

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

**Использовал
а 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



М 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. Rheum Dis. 55,94,1996

Гормональные контрацептивы в лечении гиперандрогенных состояний

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

	прогестаг енная	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

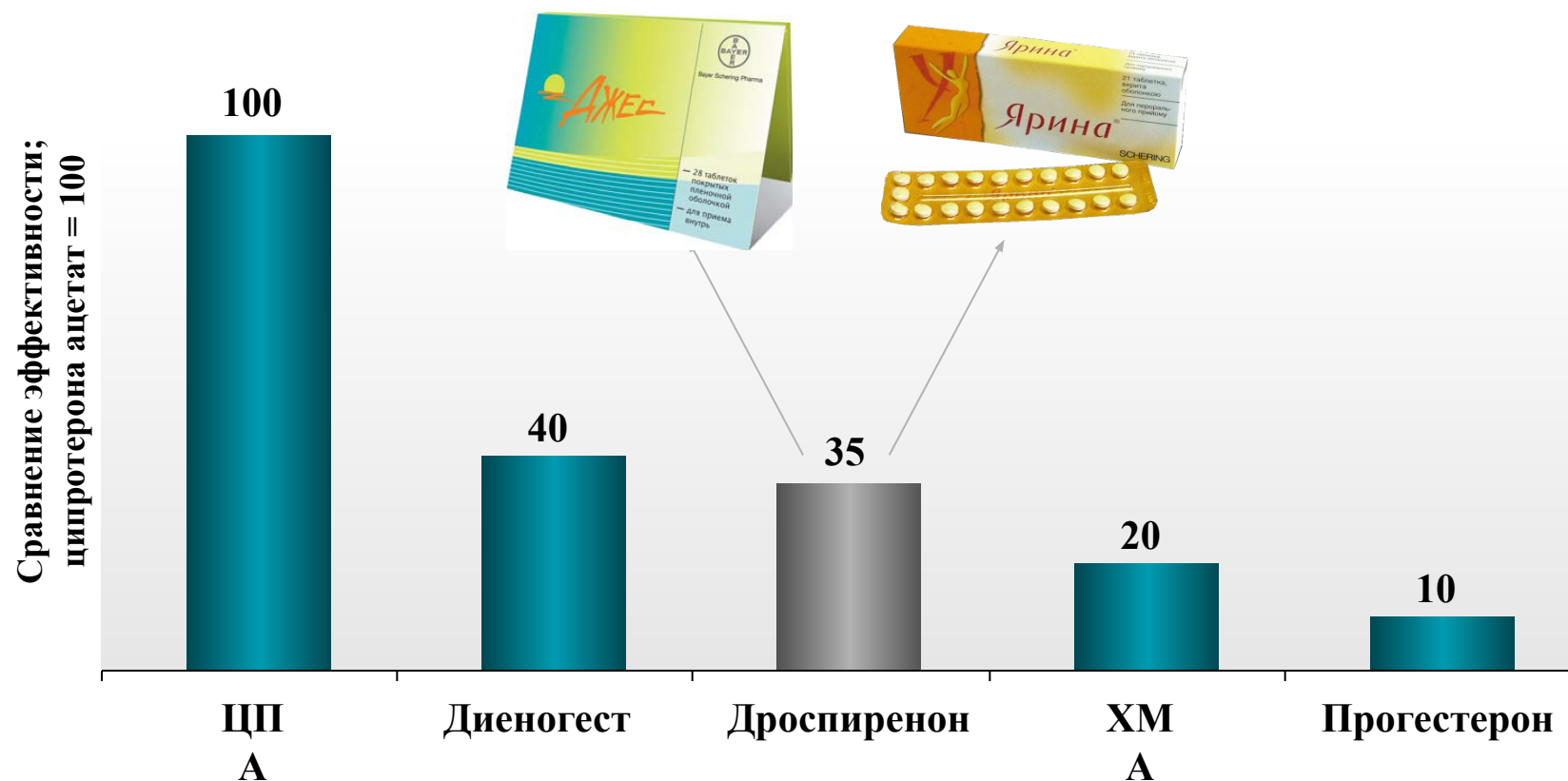
Влияние ЭЭ: увеличение синтеза ГСПС в печени → увеличение связывания Т → уменьшение свободной фракции Т

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)

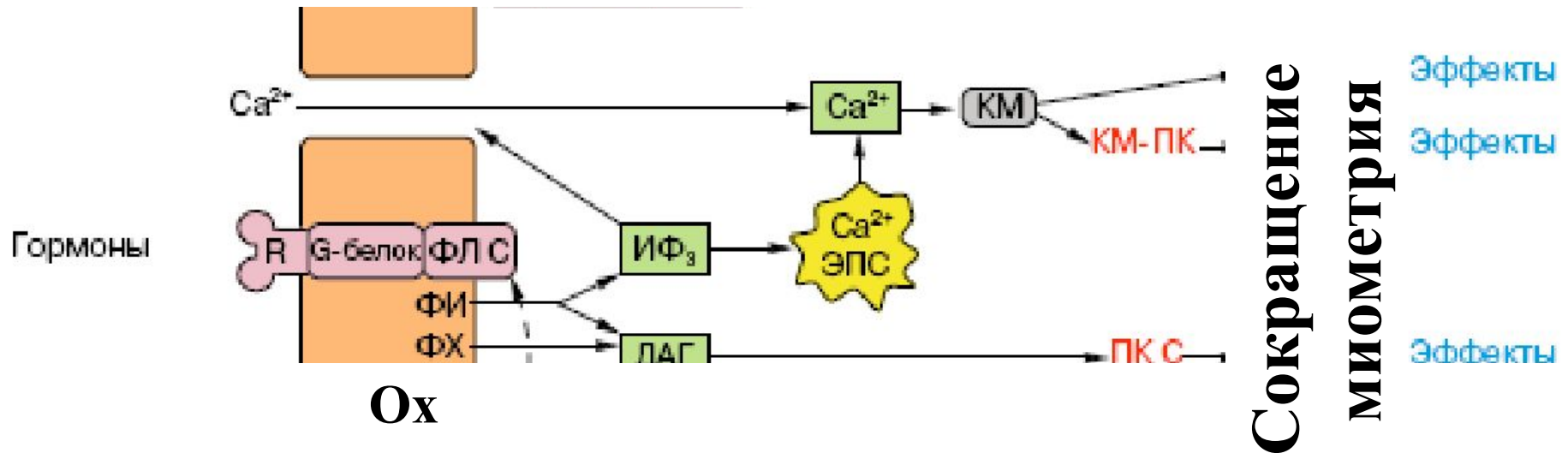
Антипрогестины.

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 → ФЛ С → ДАГ + ИФ3 → ↑
 Ca^{2+} → ⊗ 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 (нандронолон, 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

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

Антиандрогенные препараты

ципротерон

ацетат

Периферическ
ие ткани

AP

ЦНС

AP

БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ

•обратимое
подавление
сперматогенеза

- снижение либидо
- уменьшение потенции

флутамид

AP

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.**