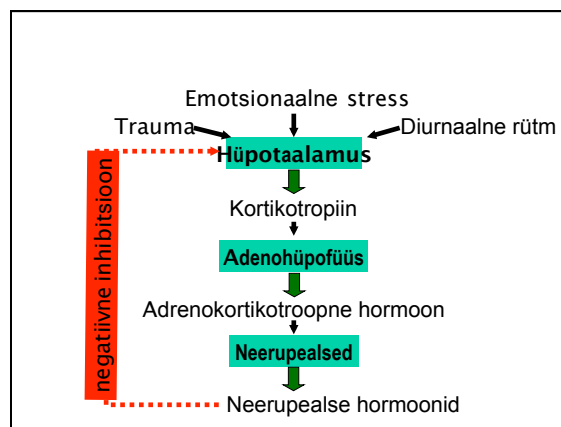






Põletiku- ja allergiavastased ained

Anti Kalda
TÜ Farmakoloogia Instituut



Neerupealise ehk adrenokortikaalsed hormoonid

- **Glükokortikoidid** (hüdrokortisoon e. kortisool)
 - Süsivesikute ainevahetus
- **Mineralokortikoidid** (aldosteroon)
 - Vee- ja soolaainevahetus
- **Suguhormoonid**

Glükokortikoidid

Glükokortikoidid

- **Looduslikud**
 - Kortisool
 - Kortisoon (kortisooli ainevahetuse produkt)
- **Süntetilised**
 - Prednisoloon
 - Triamptsinoloon
 - Deksametasoon

Glükokortikoidid

Kvalitatiivseid erinevusi olemasolevate glükokortikoidide vahel on ainult kaks:

- mineralokortikoidses aktiivsuses
- põletikuvastase (immunodepressiivse) toime kestvuses (kajastub ravimite manustamise sageduses).

Looduslike ja sünteetiliste glükokortikoidide võrdlus

Aine	Põletiku- vastane	Na ⁺ peetus	Toime kestus	Doos (mg)
Kortisool	1	1	Lühike	20
Prednisoloon	4	0,8	Keskm	5
Triamtsinoloon	5	0	Keskm	4
Deksametasoon	25	0	Pikk	0,75

Glükokortikoidide süntees ja füsioloogilised funktsioonid

- Kortisooli sekretsiooni stimuleerib adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), aldosterooni angiotensiin II ja K⁺ ionid.
- Mõlemad hormoonid on olulised stressist (haigused, trauma või kirurgiline operatsioon) põhjustatud organismi adaptatsiooni mehhanismides.

Glükokortikoidide farmakokineetika

- Manustatakse *p.o.*, *i.v.* ja *i.m.*
- Imenduvad hästi ka nahalt ja limaskestadelt (massiivsel lokaalsel kasutamisel süsteemsete kõrvaltoimete oht).
- Läbivad hästi barjääre.
- Sõltumata manustamise viisist avaldub kliiniline toime alles **2 – 8 tunni** möödudes.
- Sünteetilised on metabolismi suhtes resistentsemad kui looduslikud (st toime on pikem).

Glükokortikoidide toime ainevahetusele

- Füsioloogiline ülesanne on reguleerida glükoosi taset veres.
- Soodustavad glükoneogeneesi ja glükogeeni ladestumist.
- Vähendavad glükoosi kasutamist perifeersetes kudedes.
- Kataboolne (lagundav) toime valkude ja rasvade ainevahetusele.

Kõrvaltoimed toimest süsivesikute ainevahetusele

- Hüperglükeemia
- Resistentlus insuliinile
- Glükoosuuria (suurenenud uriini suhkru sisaldus)

Kõrvaltoimed toimest valkude ainevahetusele

- Lümfikoe, lihaste ja naha atroofia (nt striiad).
- Müopaatia – jäsemete, vaagna- ja õlavöötme lihaste atroofia.
- Osteoporoos, eriti naistel postmenopausis.

Kõrvaltoimed toimest rasvade ainevahetusele

- Pikaajalisel manustamisel tekib rasvkoehaiguste ümberjaotumine.
- Rasv koguneb kaelal, supraklavikulaar ja näo piirkonnas. Rasvkoehaiguste vähenemine jäsemetel.
- Põhjuseks insuliini ja glükokortikoidide toimete interaktsioon.

Glükokortikoididest tingitud kõrvaltoimed neerudes

- Hüpokaleemiline alkaloos ja tursed
- Arteriaalne hüpertensioon

Glükokortikoidide toime KNS-i

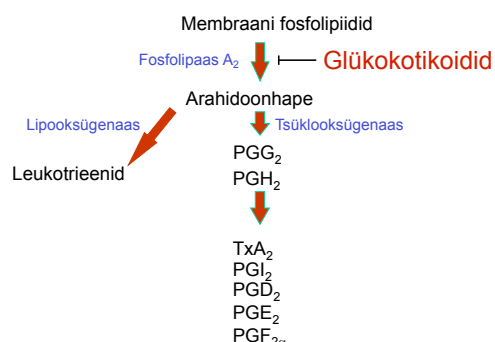
- Mõju meeleolule ja käitumisele (lühemaajalisel manustamisel võib tekkida eufooria, pikemaajalisel tarbimisel depressioon).
- Tagavad KNS-i funktsioneerimiseks vajaliku glükoosi ja elektrolüütide taseme.

Immuunsust pärssiv ja põletikuvastane toime

- Need toimed on omavahel tihedalt seotud ning on suures osas tingitud põletikumediaatorite sünteesi ja toime blokeerimisest.
- Toime ei sõltu põletiku etioloogiast.
- Immuunsupressiivse toime tulemusena suureneb risk infektsioonide arenguks.

Põletikuvastane toime

- Vähendavad põletiku varajasi ja hiliseid sümptome.
- Vähendavad leukotsüütide, makrofaagide ja monotsüütide liikumist põletikupiirkonda ja kemotaktiliste ainete ja põletikumediaatorite sekretsiooni (arahhidoonhape, prostaglandiinid, leukotrieenid, tuumor nekroosi faktor- α , interleukiin-1, jt).



Immuunsust pärssiv toime

- Glükokortikoidid takistavad antigeeni äratundmist makrofaagi poolt, takistavad lümfotsüütide proliferatsiooni ja vähendavad kudede kahjustust immuunsus-reaktsiooni lõppetapil.
- Oluliseim toime on lümfotsüütidesse – väheneb lümfotsüütide hulk perifeerses veres, pärsitakse lümfokiinide produktsiooni, T-lümfotsüütidel inhibeeritakse interleukiin-2 sünteesi ja interaktsioon retseptoritega, häiruvad makrofaagide ja *killer* rakkude funktsioon.

Kõrvaltoimed immuunsupressiivsest ja põletikuvastasest toimest

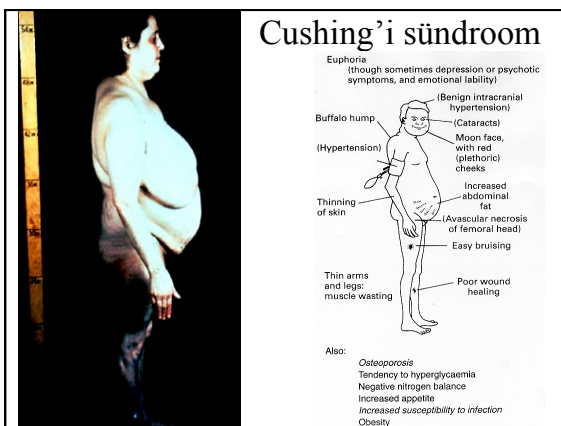
- Infektsioonid
- Kasvajad
- Seedetrakti erosioonid, haavandid ja verejooksud
- Haavade paranemise aeglustumine

Seedetrakti haavandid

- Mao ja kaksteistsõrmiksoole haavandid.
- Hiiliv kulg, perforatsioonide ja verejooksude sage esinemine, aeglane ja ebatäiuslik paranemine.

Glükokortikoididega seotud haigused

- Addisoni tõbi - primaarne neerupealiste puudulikkus, millele on iseloomulik väsimus, halb stressitaluvus ja naha pigmenteerumine.
- Cushingi sündroom - glükokortikoidide hüperproduktioonist või tugevast glükokortikoid ravist tingitud sündroom, millele on iseloomulik tuse keha ja ümar nägu ("kuunägu"), lihasatroofia ja osteoporoos, kõrgrenenud arteriaalne vererõhk ja mitmed psüühikahäired.



Glükokortikoidide kliiniline kasutamine

- Annus on igale patsiendile individuaalne.
- Kõrvaltoimete tekkimise tõenäosus on väike kui süsteemne ravi piirdub 10 päevaga.
- Ohtlike kõrvaltoimete sagedus tõuseb ravi pikenedes.
- Glükokortikoidide põletikuvastase toime tugevuses ja laadis erinevusi ei ole ning kõik nad on täielikult üksteisega asendatavad.
- Glükokortikoidide kasutatakse empiiriliselt kõigi raskete haiguste ning eluohtlike seisundite korral.

Glükokortikoidide kliiniline kasutamine

- Asendusteraapia neerupealsekoore ägeda või kroonilise puudulikkuse puhul
- Reumatoidartriit
- Allergilised haigused, bronhiaalastma, nahahaigused
- Silmapõletikud
- Akuutne lümfoidne leukeemia
- Alkohoolne hepatiit, akuutne või krooniline hepatiit, subakuutne maksa nekroos, mittealkohoolne maksatsirroos naistel
- Organite transplantatsioon

Immuunsüsteemi mõjutavad ravimid

Immuunsüsteemi mõjutavad ravimid

- Immunostimulaator – immuunvastust suurendav ravim, mida kasutatakse empiirilisel mitmesuguste loiult kulgevate krooniliste põletike või kasvajate puhul.
- Immunomodulaator - immuunvastust suurendav või vähendav ravim.
- Immunosupressor - immuunvastust vähendav ravim, mida kasutatakse nt. elundisiirdamise järgselt.

Immunostimulaatorid ja modulaatorid

- BCG-vaktsiin – *Myobacterium bovis*'e nõrgestatud elustüvest valmistatud preparaat.
- Interleukiinid – T-lümfotsüütide toodetud lümfokiin, mis stimuleerib T-lümfotsüütide kasvu ja diferentseerumist.
- Interferoonid – rakkude toodetud valgud, mis pärsivad viiruste ja vähirakkude paljunemist ja suurendavad õgirakkude fagotsütoosivõimet ning T-lümfotsüütide tsütotoksilisust.
- Hematopoeetilised kasvufaktorid
- Tuumor nekroosi faktor
- Aaloe ekstrakt, mao- ja mesilasproduktide preparaadid.

Hematopoeetilised kasvufaktorid Kolooniit Stimuleeriv Faktor (CSF)

- rHuG-CSF (granulotsüütide kolooniit stimuleeriv faktor). Esindaja: lenograstiim
 - Stimuleerib neutrofiilide tüvirakke ja suurendab neutrofiilide arvu perifeerses veres
 - Kasutatakse neutropeenia puhul
- G-CSF (G=granulotsüüte) Esindaja: filgrastiim
 - Suurendab neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu perifeerses veres.
 - Vähendab kemoteraapiast põhjustatud neutropeeniat

Immunosupressiivsed ravimid

Peamised näidustused

Organ-transplantatsioon

- Neeru-
- Südame-
- Südame-kopsu-
- Maksa-
- Pankrease-

Autoimmuunhaigused

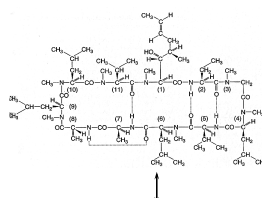
Reumatoidartriit
Erütomatoosne luupus
Soolestiku immuunpõletikud:
ultseratiivne koliit, Crohn'i
tõbi
Mõned kasvajak

Vastsündinute hemolüütiline aneemia

Immunosupressiivsed ravimid

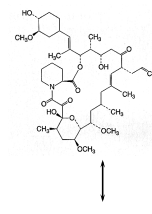
- Glükokortikoidid
- Selektiivsed immunosupressandid
 - Tsüklosporiin
 - Takroliimus
 - Rapamütsiin
- Tsütotoksilised ained (kemoterapeutikumid)
 - Kasvajavastased ained, mida kasutatakse immunodepressantidena
 - Asatiopriin
 - Tsüklofosfamiid
 - Kasvajavastased ained, mida ei kasutata immunodepressantidena
- Antikehad

Tsüklosporiin



Tsükliiline 11 aminohappe jäagist koosnev polüpeptiid. Seostub T-lümfotsüütide tsüklofülliiniga, mis on spetsiifiline tsütoplasmaatiline retseptorvalk.

Takroliimus



Seostub T-lümfotsüütide spetsiifilise valguga (FK506 binding protein).

Tsüklosporiin, takroliimus

- Tsüklosporiin ja takroliimus mõjustavad T-rakke spetsiifiliselt ja pöörduvalt.
- Kuigi tsüklosporiinil ja takroliimusel on T-rakkudes erinev retseptorvalk, on neil sama toimemehhanism.
- Mõlemad inhibeerivad kaltsineuriini ja sellega pärsivad aktiveeritud T-lümfotsüütides lümfokiinide produktsiooniks vajalike geenide (IL-2 retseptor, IL-3, TNF- α jms) ekspressiooni.

Farmakokineetika

- Tsüklosporiin ja takroliimus on manustatavad nii p.o. kui ka i.v.
- Tsüklosporiin - 50-60% deponeeritakse erütrotsüütides, metaboliseeritakse maksas CYP450 poolt. $T_{1/2}$ on ligi 24 tundi.
- Takroliimus metaboliseeritakse 99% maksas.

Tsüklosporiin

- Valikravim elundite transplantatsiooni korral hülgamisreaktsiooni pärssimiseks.
- Ei mõjusta oluliselt mikroobidevastast immuunsust ega luuüdi funktsiooni.
- Kombineeritakse glükokortikoidide ja kasvajavastaste ainetega (asatiopriiniga).
- Kõrvalnähud: juba terapeutilistes annustes võib kahjustada neerufunktsiooni (ca 75% siirdamispatientidest); hüpertensioon, neurotoksilisus ja hepatotoksilisus.

Takroliimus

- Analoogselt tsüklosporiiniga kasutatakse takroliimust transplantatsioonijärgse (eriti maksa) hülgamisreaktsiooni pärssimiseks.
- Kliinilised uuringud näitavad, et takroliimus on efektiivne ka raskekujulise psoriaasi ning atoopilise ekseemiga haigetel.

Antikehad

- Mono- või polükloonaalseid antikehasi sisaldavad ravimid, nt. polükloonaalne anti-tümotsüüt globuliin, monokloonaalne anti-CD3 (T-lümfotsüüt), monokloonaalne anti-CD25 (IL-2 retseptor), anti-D(rh) immuunglobuliin (erütrotsüüt-D (RH) vastased antikehad), marutõve immuunglobuliin.
- Need ravimid on võimelised kiiresti vähendama lümfoidrakkude (lümfotsüüdid või tümotsüüdid) arvu ning pärsivad spetsiifiliste lümfotsüütide populatsioonide aktiivsust.
- Antikehad suurendavad teiste immunosupressiivsete ravimite toimet. Näidustuseks on transplantaatsioonijärgne hülgamisreaktsiooni ja vastasündinu hemolüütilise aneemia ärahoidmine.

Valguainevahetust mõjutavad ravimid

Valguainevahetust soodustavad

- Somatotroopne hormoon
- Meessuguhormoonid ja anaboolsed steroidid
 - Vahe on ainult kvantitatiivne (toimetugevuses), toimemehhanism on sama ja kõrvaltoimed sarnased.
 - Tänapäeval põhilised dopinguaained, meditsiinilisi näidustusi on suhteliselt vähe.

Meessuguhormoonid e. androgeenid

Looduslikud – testiste Leydigi rakkude hormoon **testosteroon**, mille toimed paljudes kudedes on vahendatud **dihüdrotestosterooni** poolt.

Modifitseeritud struktuuriga

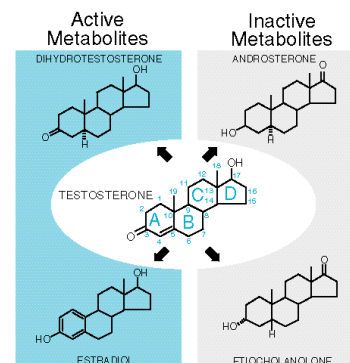
- Estrid – testosteroonpropionaat, önontaat
- Alküleeritud – metüültestosteroon
- Steroidtuuma modifikatsioonid – danasool

Androgeenid

- **Hüpogonandism** – suguhormoonide defitsiidist tingitud seisund, millele on iseloomulikud sugurakkude tekkehäired ja sekundaarsete sugutunnuste arenematus.
- Androgeenid on näidustatud **asendusraviks** hüpogonandismi korral, mis on tingitud kastratsioonist, hüpofüüsi või testiste alatalitlusest.

Metabolism

Testosterooni osaline muutumine östradiooliks on oluline osade kõrvaltoimete tekkes.



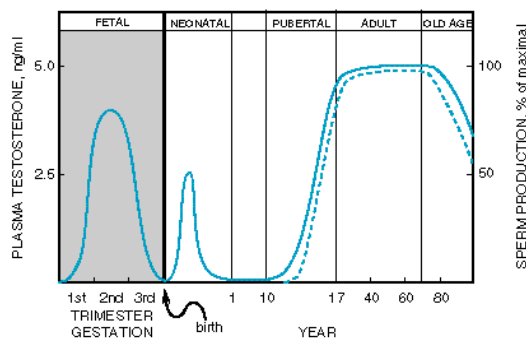
Androgeenide toimed

- Meessuguelundite areng ja funktsioon.
- Mehe sekundaarsed sugutunnused:
 - karvakasv
 - lihaskond
 - hää
 - areng
- Anaboolne toime - mõjutab valguainevahetust ainult androgeenide vaeguse korral.

Androgeenide toimed

Täiskasvanueas vastutab testosteroon testiste ja manusstruktuuride funktsioneerimise ning libiido, heaolutunde ja erektsioonivõime säilimise eest.

Testosterooni tase veres elu jooksul



Androgeenide kliiniline kasutamine

Testosteroonasendusravi meestel primaarse ja sekundaarse hüpogonadismi puhul:

- kastratsiooni järgselt,
- eunuhoidism,
- hüpopituitarism,
- endokriinne impotentsus,
- spermatogeneesi häiretest tingitud infertiilsus (sigimatus)
- klimakteerilised sümptomid, nt libiido langus.

Androgeenpuudulikkusest tingitud osteoporoos meestel.

Androgeenide kõrvaltoimed Virilism

- Naistel akne, karvakasv näol, hääle muutus, menstruatsiooni häired. Lõpetamisel taanduvad.
- Manustamise jätkamisel kiilaspäisus, karvakasv kehal, kliitori hüpertroofia.
- Võivad olla pöördumatud.
- Vastunäidustatud raseduse ajal.

Feminiseerivad kõrvaltoimed

Spermatooside arvu langus
Günekomastia

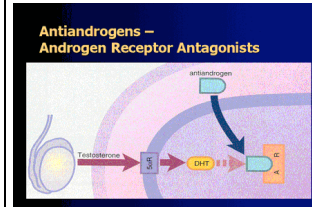
Toksilised kõrvaltoimed

NaCl ja vee peetus ning tursed
Kolestaatiline ikterus
Maksakartsinoom

Anaboolsed steroidid Nandroolool

- Tavaliselt süstitakse depoosüstina (õlilahus) 1-3 korda nädalas, on olemas peroraalseid ja transdermaalseid ravimvorme.
- Toimemehhansim ja kõrvaltoimed on sarnased testosteroonile: indutseerivad geenide ekspressiooni → valgusünteesi suurenemine.
- Nandrolooni on vahel olnud efektiivne aplastilise aneemia ravis.

Antiandrogeenid



Finasteriid

- 5 α -reduktsasi inhibiitor

Retseptori antagonist

- Spironolaktoon
- Tsüproteroon

Antiandrogeenid

- Finasteriid – inhibeerib ensüümi (5 α -reduktsas), mis muudab testosterooni dihidrosterooniks. Kasutatakse healoomulise eesnäärme suurenemise raviks.
- Tsüproteroon – antiandrogeen, inhibeerib spermatogeneesi ja põhjustab mööduvat steriilsust. Pärsub eesnäärme suurenemist.

Dopinguained spordis

Anaboolsed ained

- Androgeensed steroidid (testosteroon, nandrooloon jne). Suurendavad lihasmassi, agressiivsust. Palju kõrvaltoimeid.
- *Clenbuterol* - omab kombineeritud toimet (anaboolne + β_2 -adrenoretseptori agonist), võib suurendada lihaste võimekust.

Dopinguained spordis Anaboolsed ained

- Toimivad ainult koos treeninguga.
- Efektiivsust on kontrollitud uuringute vähesuse tõttu raske hinnata.
- Anaboolne toime on tugevamini väljendunud naistel ja lastel.

Dopinguained spordis

Hormoonid

- Erütropoetiin (EPO) - suurendab erütrotsüütide teket ja sellega O₂ transporti organismis. Kõrvaltoimetena suurendab vere viskossust, tõstab vererõhku, suurendab südame-veresoonkonna haiguste riski.

Dopinguained spordis

Hormoonid

- Inimese **somatotroopne** ehk kasvuhormoon - suurendab lihasmassi, vähendab rasva hulka organismis. Kiirendab koekahjustustest paranemist. Kõrvaltoimena võib põhjustada südame suurenemist (kardiomüopaatia), akromegaaliat, maksakahjustust, suureneb kasvajate risk.

Dopinguained spordis

Hormoonid

- Insuliin - soodustab glükoosi omastamist organismis ja energia tootmist lihastes. Kõrvaltoimed - ülitundlikkus, lokaalsed infektsioonid.

Dopinguained spordis

β_2 -adrenoretseptorite agonistid

- Salbutamool jt. - jooksjad, jalgratturid, ujujad jt kasutavad selleks, et suurendada organismis hapniku omastamist (bronhide lõõgastus) ja transporti (stimuleerib südant).

Dopinguained spordis

β -adrenoretseptorite antagonistid

- Propranoolool jt. - vähendavad treemorit ja ärevust. Kasutatakse spordialades, kus on vaja "täpsust" (laskjad, ilu- ja riistvõimlejad, auto/vormeli juhid).

Dopinguained spordis

Stimulandid

- Efedriin, amfetamiin, kokaiin, kofeiin jt - uuringud näitavad, et need ained võivad mõõdukalt suurendada lihaste tugevust ja vastupanuvõimet. Kasutajad sprinterid, jalgratturid, ujujad jt.

Dopinguained spordis

Diureetikumid

- Furosemiid, klorotiasiid jt. - suurendab uriini eritumist. Kasutatakse kiireks kehakaalu alandamiseks ja teiste dopinguainete kasutamise maskeerimiseks organismis.

Dopingained spordis

Narkootilised analgeetikumid

- Morfiin, kodeiin jt. - kasutatakse spordivigastustest tingitud valude maskeerimiseks.

Naissuguorganitesse toimivad ravimid

Östrogeenid (östrogeensed hormoonid)

Looduslikud

- **Östradiol** (tähtsaim naissuguhormoon)
- **Östroon** (nõrk hormoon östradioli metaboliit)
- **Östriool** (nõrk hormoon)

Sünteesilised

- **Etinüülöstradiol**
- **Mestranool**

Östrogeenide biosüntees

- Tugevaim looduslik on östradiol.
- Naistel enne menopausi on peamiseks allikaks munasarjad.
- Pärast menopausi on allikaiks rasvkude jt. organid.
- Hulgaliselt tekib platsentas.
- Meestel tekivad testistes ja perifeersetes kudedes.

Östrogeenide füsioloogilised ja farmakoloogilised toimed

Toime organismi arengule	Naissuguorganite kasv. Sekundaarsed sugutunnused. Pikkade toruluude kasv.
Menstruaaltsükli regulatsioon	Negatiivne tagasiside gonadotropiini-, folliikuleid stimuleeriva- ja luteniseeriva hormooni sekretsioonile adenohüpofüüsis. Emaka endomeetriumi rakkude vohamine.
Metaboolsed toimed	Takistavad luukoe resorptsiooni (osteporoosi), kolesterooli sünteesi suurenemine, saphapete sekretsiooni vähenemine.

Östrogeenide toimemehhanism

- Seostuvad retseptoriga rakutuumas.
- Retseptor seostub vastavate geenidega ja suurendab või vähendab geeni transkriptsiooni.
- Retseptor on laialt levinud (ka meeste organismis).

Östrogeenide farmakokineetika

- Imenduvad hästi – manustatakse *p.o.*, parenteraalselt, naha kaudu või lokaalselt (transdermaalsed plaastrid), estrid annavad *i.m.* manustamisel terapeutilise nivoo nädalateks.
- Metabolismi kiirus sõltub menstruaaltsükli faasist ja naise eest (pre- või postmenopaus).

Östrogeenide kliiniline kasutamine

- Peroraalsed kontratseptiivid
- Asendusteraapia menopausis

Asendusteraapia menopausis

- Pidurdab osteoporoosi teket.
- Kergendab vasomotoorseid sümptome (kuumahood, higistamine, paresteesiad).
- Vähendab ateroskleroosi ja kardiovaskulaarsüsteemi haiguste (infarkt) tekke riski.
- Neuroprotektiivne toime, pidurdab Alzheimeri tõve arengut?
- Pidurdab atroofiliste muutuste arengut urogenitaal traktis.
- Võimalik toime teistele menopausis aset leidvatele muutustele – nt. naha atroofia.

Östrogeenide kõrvaltoimed

- Kõrvaltoimed on annusest-sõltuvad.
- Kõrvaltoimed sõltuvad eest.

Östrogeenide kõrvaltoimed

- Kantserogeenne toime
- Metaboolsed kõrvaltoimed
- Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed
- Iiveldus, oksendamine, migreen, endometriosis.

Kantserogeenne toime

- Menopausis suurendavad endomeetriumi pahaloomuliste kasvaja tekke riski. Gestageeni lisamine vähendab riski oluliselt.
- Kombineeritud kasutamisel (östrogeen + gestageen) suureneb rinnanäärme pahaloomuliste kasvaja sagedust.

Metaboolsed ja kardio- vaskulaarsed kõrvaltoimed

- Östrogeenid suurendavad sapikivite tõve esinemissagedust 2-3 korda.
- Östrogeenid suurendavad trombembooliliste haiguste ja insuldi tekke riski.

Östrogeenide retseptorite modulaatorid

- Sõltuvalt koest agonistlik või antagonistlik toime.
- **Tamoksifeen** on kasutusel rinnaäärme pahaloomuliste kasvujate ravis.
- Kõrvaltoimetest on ohtlikumad trombemboolilised tüsistused.

Östrogeenide retseptorite antagonistid

- Klomifeen blokeerib negatiivse tagasiside mehhanismi ja suurendab endogeensete hormoonide sekretsiooni adenohüpofüüsist.
- Kasutusel viljatuse ravis.
- Kõrvaltoimetest esinevad mitmikute sündide sagenemine ja munasarjade tsüstide teke.

Gestageenid (gestageensed hormoonid)

- **Progesteron** ja sarnased, nt. **medroksüprogesteron atsetaat**
- 19-nortestosteron ja sarnased – nt. noretindron
- Norgestreel ja sarnased, nt. **desogestreel**

Gestageenide biosüntees

- Progesteroni sünteesitakse peamiselt munasarjades kollaskeha poolt menstruaaltsükli teises faasis.
- Lisaks testistes, neerupeerise koos ja platsentas.

Gestageensete hormoonide farmakodünaamika

- Valmistavad emaka limaskestast ette väljastatud munaraku vastuvõtmiseks.
- Raseduse ajal soodustavad platsenta arenemist ja vähendavad emaka kontraktsioone.

Gestageenide toimemehhanism

- Seostuvad retseptoriga tuumas.
- Retseptor seostub geenidega ja mõjustab geenide transkriptsiooni.
- Retseptor on võrreldes östrogenide retseptoriga piiratult levinud – emakas, rinnanäärmes, KNS-is.

Gestageenide farmakokineetika

- Looduslik hormoon progesteron laguneb kiiresti maksas.
- Sünteetilised imenduvad suukaudsel manutamisel ja nende toime kestab kauem.

Gestageenide kliiniline kasutamine

- Peroraalsed kontratseptiivid
- Asendusteraapia menopausis
- Menstruatsioonihäired
- Viljatus
- Enneaegse sünnitegevuse pärssimine

Gestageensete hormoonide kõrvaltoimed

- Verejooksud menstruatsiooni ajal
- Amenorrea

Antigestageenid

- Mifepristoon on gestageenide retseptorite konkureeriv antagonistid.
- Kasutusel aborti esilekutsumiseks raseduse varajases faasis (kuni 63 raseduspäev).
- Raseduse katkestamine meditsiinilisel näidustusel raseduse 11 - 21 nädalani.

Peroraalsed kontratseptiivid

Peroraalsed kontratseptiivid

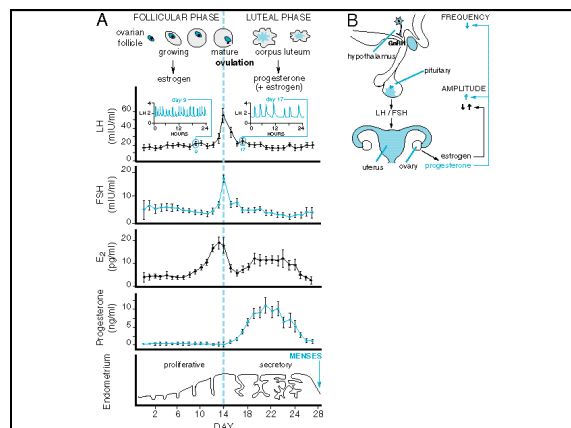
- Ovulatsiooni pärssimine tsentraalse mehhanismiga.
- Ovulatsiooni pärssimine perifeerse mehhanismiga.
- Spermatoosidi liikumise pärssimine.
- Munajuhade peristaltika suurendamine.
- Endomeetriumi limaskesta muutused.

Peroraalsete kontratseptiivide tüübid

Kombineeritud preparaadid	21 päeva Ö + G, seejärel 7 päevane vahe. On olemas mono-, kahe- ja kolme-faasilised preparaadid.
Ainult gestageeni sisaldavad	"Minipill", nahaalused implantaadid, <i>i.m.</i> depood, emakasisesed vahendid.
Postkoitaalsed	24 h jooksul Ö + G suures doosis või 5 p Ö suures doosis.

Peroraalsete kontratseptiivide toimemehhanismid

Kombineeritud preparaadid	Neg. tagasisideme kaudu suruvad alla folliikuleid stimuleeriva- ja luteiniseeriva (LH) hormooni tootmist. Tsükli keskel ei toimu LH tõusu ja sellega kaasuvat ovulatsiooni.
Ainult gestageen	Suruvad alla LH sekretsiooni. Emakakaela lima viskoossuse tõus, muutused endomeetriumis.
Postkoitaalsed	Muutused munajuhade peristaltikas ja endomeetriumis.



Positiivsed omadused

- | | |
|--|---|
| <p><u>Kontratseptiivsed omadused</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • On väga efektiivse rasestumisvastase toimega. • Väga ebatõenäoline on emakavälise raseduse teke. • Kasutamine pole seotud seksuaaltegevusega. • Rasestumisvõime taastub kiiresti. | <p><u>Mittekontratseptiivsed omadused:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vähenevad menstruaalhäired. • Vähenevad riskid munasarja ja endomeetriumi vähi tekkeks. • Vähenevad healoomuliste rinnanäärmehaiguste esinemise riskid. |
|--|---|

Peroraalsete kontratseptiivide valik

- Soovitav võimalikult väike östrogeeni doos.
- Arvestada vastunäidustustega.
- Võib esineda koostoimeid teiste ravimitega.

Kombineeritud preparaadid

Näidustatud:

- Naistele, kes pole sünnitanud
- Seksuaalselt aktiivsetele naistele
- Sünnitusjärgselt, kui ei imetata

Vastunäidustatud:

- Veenipõletik
- Hüpertoonia
- Suitsetamine
- Südame isheemiatõbi
- Vanus üle 45.a.
- Komplitseeritud diabeet
- Rasedus

Ainult gestageene sisaldavad preparaadid

Positiivsed omadused:

- Puudub toime süsivesikute ainevahetusse – sobivad diabeetikutele.
- Leevendavad kuupuhastusaegset kõhuvalu.

Negatiivsed omadused:

- Suureneb munasarjatsüstide ja emakavälise raseduse risk.
- Kutsuvad sagedamini esile menstruatsiooniväliseid verejookse.

Vastunäidustused kombineeritud preparaate tarvitamisele

- Kardiovaskulaarsed haigused
- Kaasasündinud hüperlipideemia
- Pahaloomulised kasvaja
- Ebaselge etioloogiaga tupeverejooks
- Rasedus või raseduse kahtlus
- Maksa kasvaja, maksapuudulikkus
- Suitsetajad – üle 15 sigareti päevas

Kõrvaltoimed

Östrogeenidega seotud:

- Iiveldus 2 – 10 %
- Tursed 5 – 10 %
- Uimasus < 5 %

Gestageenidega seotud:

- Kehakaalu tõus 5 – 20 %
- Akne 2 – 5 %

Mõlemaga seotud:

- Peavalu 5 – 15 %
- Meeleolu muutused 5 – 10 %

Koostoimed teiste ravimitega

- Rifampitsiin, barbituraadid ja fenütoiin kiirendavad rasestumisvastaste ravimite metabolismi.
- Tetratsükliinid ja ampitsilliin blokeerivad enterohepaatilise ringe, peroraalsete rasestumisvastaste ainete toimivus väheneb.

Peroraalsete kontratseptiivide kõrvaltoimed

Kasvaja

- Endomeetriumi- ja munasarjavähi esinemine väheneb 50 %.
- Ei ole näidatud seost emakakaela või rinnanäärme vähiga.
- Suurenenud risk maksa healoomuliste ja pahaloomuliste kasvujate esinemiseks.

Kardiovaskulaarsüsteem

Üle 35 a. suitsetavatel naistel on suurenenud kardiovaskulaarsete haiguste risk (eriti müokardiinfarkti).

Muud kõrvaltoimed

- Sapikivitõve esinemine 2-3 korda.
- liveldus, tursed, peavalu, migreen.
- Verejooksu puudumine manustamise lõpetamisel.
- Kaalu suurenemine, hirsutism, akne.

Ainult gestageene sisaldavate kontratseptiivide kõrvaltoimed

- Esimesel aastal on sagedasem kõrvaltoime ebaregulaarne verejooks.
- Muud – tursed, kehakaalu tõus, kõhu puhitus, depressioon ja peavalu.
- Enamus naisi, kes soovivad, rasestuvad aasta jooksul peale manustamise lõpetamist.

Postkoitaalsete kontratseptiivide kõrvaltoimed

- Peavalu, peapööritus
- Rindade valulikkus
- Krambid jalgades
- Abdominaalkoolikad
- liveldus ja oksendamine
- Kõrvaltoimete sageduse ja raskuse tõttu viimane valik.