

Слайд-лекция №26

Гормоны 1

- **Гормоны** – это продукты внутренней секреции, которые вырабатываются специальными железами или отдельными клетками, выделяются в кровь и разносятся по всему организму в норме вызывая определенный биологический эффект.

Виды гормональной терапии

- Гормоны и гормональные препараты применяются для 2-х видов терапии:
- **Заместительной**
- **Регулирующей**

Регуляция секреции гормонов

- В регуляции секреции гормонов есть короткие и длинные отрицательные обратные связи:
- **Короткая** - продукция гормона является механизмом, регулирующим выработку соответствующего тропного гормона гипофиза. На настоящий момент достоверно установлено наличие следующих тропных гормонов гипофиза: гормон роста (соматотропный гормон), пролактин, тиреотропный гормон, кортикотропин (адренотропный гормон), лютеинизирующий гормон, фолликулстимулирующий гормон. Известны следующие релизинг-факторы (РФ) гипоталамуса: тиреотропин РФ, кортикотропин РФ, пролактин РФ, РФ гормона роста. Выделены некоторые ингибирующие факторы гипоталамуса: для пролактина, для гормона роста.

- **Длинная** - уровень гормонов в плазме дополнительно влияет на секрецию РФ гипоталамуса. Еще на выработку гормонов влияют: нервная система, биологические ритмы (суточные, месячные, сезонные).

Классификация по химической структуре

- 1 Белковой природы (не назначаются энтерально – разрушаются в кишечнике): инсулин, кальцитонин, паратгормон.

- 2 Производные аминокислот: тироксин, трийодтиронин.

- 3 Стероиды: андрогены, эстрогены, прогестерон, глюкокортикоиды, минералкортикоиды.

-
- Гормоны не имеют видовой специфичности - поэтому многие препараты приготовлены из желез животных.
 - У каждого гормона своя органотропность и клетки-мишени

• Во взаимодействии выделяется несколько фаз:

• Фиксация на рецепторе.

• Активный центр связывается с соответствующими белками рецептора. Взаимодействие отличается тем, что сразу начинает действовать система вторичных посредников. Гормоны активируют аденилат-циклазу - увеличивается концентрация цАМФ

- **происходит увеличение активности ферментов (протеинкиназ).**
- Рецепторы для гормонов есть и внутри клетки (и в ядрах клеток). При взаимодействии гормона с рецептором в ядре происходит дерепрессия генов - начинается синтез соответствующих белков. Многие гормоны имеют оба механизма действия (при этом для каждого из механизмов - своя конфигурация гормона).
- **Общий итог действия гормонов: изменение метаболизма за счет синтеза белков, гены которых ранее были репрессированы, происходит увеличение активности ферментов.**

Может быть 2 варианта регуляции:

- **1 Контроль активности структур клетки и клеток :**

- быстрое развитие эффекта,
- действие в малых концентрациях,
- НО - ограниченный функциональный резерв.

- **2 Контроль количества:**

- большой латентный период,
- действие только больших концентраций,
- НО - практически неограниченный функциональный резерв.

ГОРМОНЫ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- Существует 2 основных гормона: тироксин и трийодтиронин. По своей структуре они являются соответственно 4- и 3- йодированными производными дитирозина. Были открыты в 1915 году Кеделом.
-

Тиреотропные средства

- препараты гормонов щитовидной железы

- Левотироксин (L-тироксин, эутирокс)
- левотироксин + лиотиронин (новотирал, тиреонорм)
- левотироксин + лиотиронин + калия иодид (тиренокомб)
- левотироксин + калия иодид (иодтирокс)
- лиотиронин (трииодтиронин)

Тиреотропные средства

- **Антитиреоидные препараты**
- пропилтиоурацил (пропицил)
- тиамазол (мерказолил, тирозол)

Тиреотропные средства

- препараты, содержащие иод
- калия иодид (йодид, иодомарин, иодостин)

В биосинтезе выделяют несколько процессов:

- 1 Биосинтез тиреоглобулина
- 2 Захват йода
- 3 Йодирование тироксина, отложение в коллоид
- 4 Протеолиз коллоида
- 5 Секреция в кровь

Все процессы происходят одновременно.

- Аминокислоты поступают в в гранулярную эндоплазматическую сеть (происходит гликозилирование), оттуда - в апикальную мембрану. Йод захваченный с помощью активного транспорта или поступивший в клетки путем диффузии тоже направляется в апикальную мембрану клетки. В апикальной мембране под действием пероксидаз ионизированный йод переходит в молекулярную форму. При йодировании тирозина образуется моно- и дийодтирозин. Происходит конденсация с образованием коллоида. Одновременно происходит захват коллоида.

- Под действием тиреотропного гормона происходит эндоцитоз - образуются капли коллоида - в фаголизосомах капли разрушаются, образуются тироксин и трийодтиронин и секретируются в кровь. В процессе разрушения коллоида образуются также моно- и дийодтирозин которые поступают обратно в коллоид.

Эффекты тиреотропного гормона:

- 1 Специфическое высвобождение тироксина и трийодтиронина.
- 2 Усиление захвата йода (активный транспорт и диффузия)
- 3 Увеличение образования йодированного тирозина
- 4 Усиление протеолиза коллоида
- 5 Усиление кровотока и васкуляризации щитовидной железы, ускорение роста.
- Тироксин и трийодтиронин связываются с белками плазмы (в свободном состоянии находится 0.3%), обладают сравнительно большим периодом полураспада (6-7 дней).

Эффекты тироксина и трийодтиронина:

- 1 Регуляция роста и развития, синтеза белка
- 2 Усиление метаболизма мышц
- 3 Увеличение поступления кислорода в ткани
- 4 Стимуляция всех калий-натриевых насосов
- 5 Кардиоваскулярная активность: Положительное инотропное, увеличение чувствительности к катехоламинам (аритмогенное действие), увеличение количества бета-адренорецепторов.
- 6 Увеличение концентрации глюкозы в крови
- 7 Снижение жирового обмена

При гипофункции щитовидной железы.

- у детей наблюдается кретинизм (нарушение развития и функций ЦНС).
- У взрослых - микседема (слизистый отек) - снижение обмена, ослабление сердечной деятельности, гипотермия, ожирение.
- В пожилом возрасте микседема как правило аутоиммунного характера.

Лечение - заместительная терапия.

- **Тироидин.** - препарат экстракта желез крупного рогатого скота. В состав препарата входят тироксин и трийодтиронин. Препарат обладает большим латентным периодом (эффективен при длительном применении). Нормализует азотистый баланс, основной обмен, способствует снижению веса, уменьшению концентрации холестерина в крови - относится и к противохолестериновым средствам. Применяется в том числе для лечения злокачественных опухолей щитовидной железы.

- Недостаток - большой латентный период

- **Лиотиронин.** - эффект развивается быстро, препарат эффективен при толерантности к тироидину.
- Другие препараты: **Тиреостом,** **Лиотироксин** (быстрое действие, хорошо всасывается), **ТиреокOMB** (тироксин + трийодтиронин + йодид калия).

Гиперфункция щитовидной железы

- Чаще наблюдается гиперфункция щитовидной железы. (токсический зоб или базедова болезнь). Проявления: тиреотоксикоз с разрастанием щитовидной железы и окологлазничной клетчатки (экзофтальм (пучеглазие)).

- Механизм: в результате аутоиммунных нарушений вырабатываются антитела против рецепторов к тиреотропному гормону.

- Клинические проявления: резко активирован метаболизм, увеличение температуры ("симптом простыни"), увеличение аппетита одновременно с потерей веса, тахикардия, аритмии, вымывание кальция до остеопороза.

- Лечение - анти tireоидные средства:

- **Мерказолил.** - уменьшает синтез тироксина и трийодтиронина, нарушает йодирование на стадии моно- и диiodтирозина, уменьшение захвата и окисления йода (перехода из ионизированной формы в молекулярную). К свойства препарата относятся:

- 1 Большой латентный период (действует после исчерпания резерва коллоида)

- 2 При нарушении синтеза и уменьшении концентрации в плазме гормонов щитовидной железы происходит усиленная секреция тиреотропного гормона, который способствует усилению васкуляризации и увеличению размеров железы - струмогенный эффект + разрастание окологлазничной клетчатки.

- 3 Хорошо проникает через плаценту - нарушения у плода

- 4 Нейтропения, агранулоцитоз

- 5 При энтеральном применении - диспептические явления (тошнота и рвота)

- 6 Нарушение функций печени

- **Йодиды:** Йодид калия, натрия, раствор Люголя.
- При приеме возникает избыток йода:
- 1 Уменьшение выработки тиреотропного гормона (ТТГ) и релизинг-факторов гипоталамуса.
- 2 Нарушение прохождения оптимальных количеств йода в клетки железы.
- Менее активны, но сочетание с Мерказолилом целесообразно - уменьшение струмогенного эффекта.

-
- **Дийодтиронин**
 - Неактивен, но уменьшает продукцию тиреотропного гормона - применяется только в сочетании с Мерказолилом.

- **Перхлорат калия**

- Уменьшает захват йода и превращения ионизированного йода в молекулярный. На синтез гормонов не действует. Характерно струмогенное действие, гиперемия железы, применяется при толерантности или при непоказании Мерказолила в связи с его побочными эффектами.

- **Кортикостероиды** - применяются для снятия тиреотропных кризов: уменьшают выработку ТТГ, нарушают йодирование, уменьшают выделение и секрецию тироксина.

Кальцитонин

- Вырабатывается парафасцикулярными С-клетками щитовидной железы. По структуре - белок, состоит из 32 аминокислот. Концентрация в плазме 100 пикограмм/литр = 0.1 мкг/мл, у женщин - меньше. Уменьшает концентрацию кальция в плазме, способствует отложению кальция в костях. НЕ влияет на всасывание и выделение кальция. В костях тормозит остеокласты, увеличивает количество коллагена, увеличивает количество остеобластов, активирует окостенение, уменьшает содержание фосфора в плазме крови за счет усиления выделения его почками.

- **Кальцитрин.** - применяется внутримышечно, дозируется в ЕД (единицах действия). Используется при лечении остеопорозов, труднозаживающих переломов (в сочетании с кальцием).

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Парат-гормон

- Белковой природы, 84 аминокислоты, антагонист кальцитонина.
- Способствует увеличению концентрации кальция в плазме за счет:
 - 1 Усиление всасывания
 - 2 Вымывание из костей
 - 3 Увеличение реабсорбции в почках
 - 4 Увеличение выделения фосфора

- **Главное действие - на костную ткань.**
- 1 Ранняя фаза - выброс кальция (2-4 часа)
- 2 Поздняя фаза - синтез ферментов, разрушающих костную ткань, ингибирование включения кальция в коллагеновый матрикс.

Гиперпаратиреоз

- 1 Сильный остеопороз - частые переломы от незначительных физических нагрузок.
- 2 Гиперкальциемия: у детей - раннее закрытие родничков, отложение кальция в мягких тканях, замедление роста и развития.
- Для лечения остеопороза применяются: Кальцитрин, витамин D, соли кальция.

Гипопаратиреоз

– Наблюдается при дефекте хирургической операции, аутоиммунных нарушениях. При резком уменьшении кальция в плазме наблюдается спазмофилия, тетания, ларинго- и бронхоспазмы.

- Для лечения применяются Паратироидин (парат-гормон, полученный из животных). Препарат применяется вместе с кальцием, обладает длительным латентным периодом, вводится подкожно. 1 мл препарата соответствует 20 ЕД.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

- Поджелудочная железа выполняет экзокринную (выделяет панкреатический сок) и эндокринную (выделяет гормоны) функции.
- **Альфа-клетки - выделяют глюкагон.** Его эффекты: увеличение концентрации глюкозы в крови, усиление разрушения гликогена, уменьшение количества рецепторов к инсулину, уменьшение чувствительности к инсулину.
- **Бета-клетки - выделяют инсулин.**
- **Гамма- и дельта-клетки - выделяют гастрин и соматостатин (антагонист инсулина).**

-
- 1921 год - Бантинг и Бест вылечили экстрактом из поджелудочной железы собаку с удаленной поджелудочной железой.
 - 1965 год - синтез инсулина (51 аминокислота).

- **Инсулин.** - дозируется только в ЕД. 1 ЕД = 0.04 мг кристаллического инсулина. Концентрация в плазме в течении суток подвержена значительным колебаниям, Натошак 0.4-0.8 мг/литр (15% составляет проинсулин).
- Инсулин влияет на все виды обмена. При его дефиците - в плазме большая концентрация глюкозы, но она не утилизируется - страдают все виды обмена.

Типы диабета:

- 1 Спонтанный инсулин-зависимый и инсулин-независимый
- 2 Вторичный - связан с изменениями продукции антиинсулиновых факторов (соматостатина, гликокортикоидов). Может быть диабет беременных - изучается в курсе акушерства.

Механизмы развития:

- 1 Генетическая предрасположенность + факторы внешней среды (возможно вирусы) = повреждение или гибель бета-клеток поджелудочной железы.
- 2 Генетическая предрасположенность (дефицит инсулина) + ожирение (инсулинорезистентность) = абсолютная или относительная недостаточность инсулина.

- Дефицит инсулина приводит к нарушению утилизации **глюкозы**, возникновению гипергликемии, нарушению поглощения глюкозы с пищей.
- **Белки:** уменьшение поглощения аминокислот - гипоаминоацидемия.
- **Жиры:** нарушение образования хиломикронов - увеличение содержания триглицеридов, угнетение липолиза

- При большом дефиците - активация глюконеогенеза, протеолиза (и разрушения аминокислот), нарушение превращений аминокислот (все идет на образование углеводов).
- **Дальше** - усиление липолиза, увеличение содержания свободных жирных кислот, увеличение окисления жира в печени- кетоацидоз.
- **Признаки диабета:** увеличение сахара в плазме, резкое увеличение при сахарной нагрузке, выраженная глюкозурия.
- **Клинически:** полиурия, жажда, полифагия (увеличенный аппетит). Характерно белковое истощение, нарушения микроциркуляции, нарушения зрения (ретинопатии).

Эндогенный инсулин

- *вырабатывается со скоростью 0.5 - 1.5 ЕД в час, между приемами пищи. Колебания глюкозы и инсулина параллельны, глюкоза служит пусковым механизмом, проникая внутрь бета-клеток поджелудочной железы и приводя к началу синтеза проинсулина и инсулина.*

- **В механизме синтеза инсулина выделяют 2 фазы:**

- **Быстрая** - выброс уже синтезированного инсулина

- **Медленная** - усиление синтеза и секреции инсулина

- **Есть 5 видов собственных инсулиновых рецепторов. При ожирении уменьшается сродство рецепторов к инсулину - возникает инсулин-резистентный диабет. Период полураспада инсулина = 4-5 минут. Есть антагонисты (в плазме - синальбумин). К антагонистам инсулина относятся соматостатин и глюкагон.**

Эффекты инсулина:

Влияние на углеводный обмен

- 1 Уменьшение содержания сахара в плазме
- 2 Увеличение проникновения глюкозы через мембраны
- 3 Увеличение активности гекса- и глюкокиназы в печени
- 4 Снижает тормозящее действие глюкокортикоидов и кортикотропина на гекса- и глюкокиназу.
- 5 Увеличивает количество глюкозы, поступающей в пентозный цикл
- 6 Активирует гликогенсинтазу, угнетает фосфоорилазу (особенно в печени).
- 7 Резко угнетает глюконеогенез из пирувата

– Влияние на жировой обмен

- 1 Усиление синтеза жирных кислот в печени
- 2 Увеличение скорости поглощения триглицеридов
- 3 Угнетение липолиза (ингибирование липаз)
- 4 Увеличение общего количества жировой клетчатки в организме

– **Влияние на жировой обмен**

- 1 Усиление синтеза жирных кислот в печени
- 2 Увеличение скорости поглощения триглицеридов
- 3 Угнетение липолиза (ингибирование липаз)
- 4 Увеличение общего количества жировой клетчатки в организме

– **Влияние на белковый обмен**

- 1 Усиление поглощения аминокислот тканями, особенно мышцами
- 2 Усиление синтеза белка
- 3 Уменьшение окисления аминокислот

Итог:

- **А Антикатаболическое действие**
- Уменьшение: гликогенолиза в печени, образования глюкозы, образования кетоновых тел, липолиза, распада белка и выхода аминокислот
- **Б Анаболическое действие**
- Увеличение синтеза гликогена, жирных кислот, глицерина, белка и аминокислот.

Инсулины человеческие

- Инсулины быстрого действия
 - **актрапид НМ, актрапид НМ пендфилл, бринсулрапи, инсуман рапид ГТ, пенсулин ЧР, новорапид пенфилл**
- Инсулины средней продолжительности действия
 - **Бринсулмиди Ч 40 ЕД/мл, монотард НМ**
- Инсулины средней продолжительности действия в комбинации с инсулинами короткого действия
 - **Инсуман комб 25 ГТ**
 - **микстард 30 НМ**
 - **микстард НЬ Пенфил**
- Инсулины длительного действия
 - **Ультратард НМ**

Инсулины животного происхождения

- Инсулины короткого действия
- актрапид МС,
бринсульрапи МК,
пенсулин
- Инсулины средней продолжительности действия
- Бринсулмиди МК,
монотард МС,
пенсулин

Пероральные гипогликемические средства

Производные сульфонилмочевины

- **Препараты 1 поколения**
 - карбутамид
 - хлорпропамид
 - толазамид
 - толбутамид

Пероральные гипогликемические средства

Производные сульфонилмочевидины

- Препараты 2-го поколения
 - глибенкламид (глибенкламид АД, манинил)
 - гликлазид (диабетон)
 - глимепирид (амарил)
 - гликюидорм (глюренорм)
 - глирияид (глибenez-ретард)
- Препараты пролонгированного действия

Пероральные гипогликемические средства

- Бигуаниды
 - буформин
 - метформин (дианормет, сиофор, формин)
- Тиазолидиндионы
 - пиоглитазон
- Ингибиторы альфа-глюкозидазы
 - акарбозе (глюкобай)

Пероральные гипогликемические средства

- Прочие
 - натеглинид (старликс)
 - репаглинид (новоноорм)
- Комбинированные
 - глибенкламид + метформин (глибомет)

Препараты короткого действия

- Инсулин регулярный, Суинсулин (получают из поджелудочной железы свиней), Актрапид, Хумулин R.

- Общая фармакокинетика: Быстрое начало действия (20-30 минут) Достигает максимальной концентрации через 1-3 часа, но продолжительность действия 6-8 часов. Вводится 1-3 раза в сутки. Обладают местнораздражающим действием так как их рН меньше чем рН тканей. Препараты активны, поэтому возможны передозировки, приводящие к гипогликемической коме. Симптомы комы: потеря сознания, судороги, гипотермия, нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы. Кома легко купируется введением глюкозы.

- Инсулин всегда дозируется в единицах действия. 1 ЕД способствует усвоению примерно 5-6 г сахара выделяемого с мочой за сутки (применявшийся ранее метод определения необходимой дозы инсулина).

Препараты средней продолжительности действия

- 1 Инсулин аморфный + протамин + цинк
- 2 Инсулин Семиленте
- Начало через 1-1.5 часа, максимальная концентрация через 3-6 часов, продолжительность 8-10 часов.

Препараты длительного действия

- Суспензия инсулин-протамина, Инсулин Ленте
- Начало через 2 часа, максимум через 8-12 часов, длительность до 20 часов.

Препараты сверхдлительного действия

- Ультраленте, Хумулин G
- Начало через 4 часа, максимум через 10-16 часов, продолжительность до 30 часов.

Синтетические антидиабетические средства

– Производные сульфанил-мочевины

- Толбутамид (Оринад) 6-12 часов
- Ацетогексамид (Демилор) 10-24 часа
- Толазамид (Толинад) 10-24 часа
- Хлорпропамид (Диабеназ) 24-60 часов
-

Механизм действия: стимуляция бета-клеток поэтому эффективны, когда причиной диабета является ослабление функционирования бета-клеток (диабет пожилых). При этом:

Увеличивается: чувствительность клеток к глюкозе, переход глюкозы внутрь клеток, синтез проинсулина и инсулина чувствительность рецепторов к инсулину

Уменьшается печеночная продукция глюкозы.

Препараты малотоксичны, почти нет побочных эффектов, НО очень быстро развивается толерантность - до 50% больных нечувствительны к данным препаратам.

Глибенкламид, Глюренорм - увеличена активность, всасываемость, гипохолестеринэмическое действие. Эффективно при резистентности к предыдущим препаратам.

Побочно

Гипогликемия, уменьшение содержания натрия, анемии, гепатиты, аллергии.

Производные бигуанидинов

- **Глибутид, Меформин** - Не стимулируют бета-клетки, но: уменьшают:
 - всасываемость глюкозы, влияние антагонистов, усиливают транспорт глюкозы и утилизацию глюкозы, угнетают инсулиназу.
 - Кроме этого препараты тормозят синтез холестерина и уменьшают массу тела.
 - Препараты малотоксичны, вызывают слабость, металлический привкус во рту, иногда - ацидоз.

- Прочие

- натеглинид
(старликс)

- репаглинид
(новоноорм)

- Комбинированные

- глибенкламид +
метформин
(глибомет)

Средства применяемые в

комбинированной терапии сахарного диабета и его осложнений

- Препараты, применяемые при диабетической полиневропатии

Бенфогаμμα, мильгаμμα, мильтигаμμα, нейромультивит, тиогаμμα

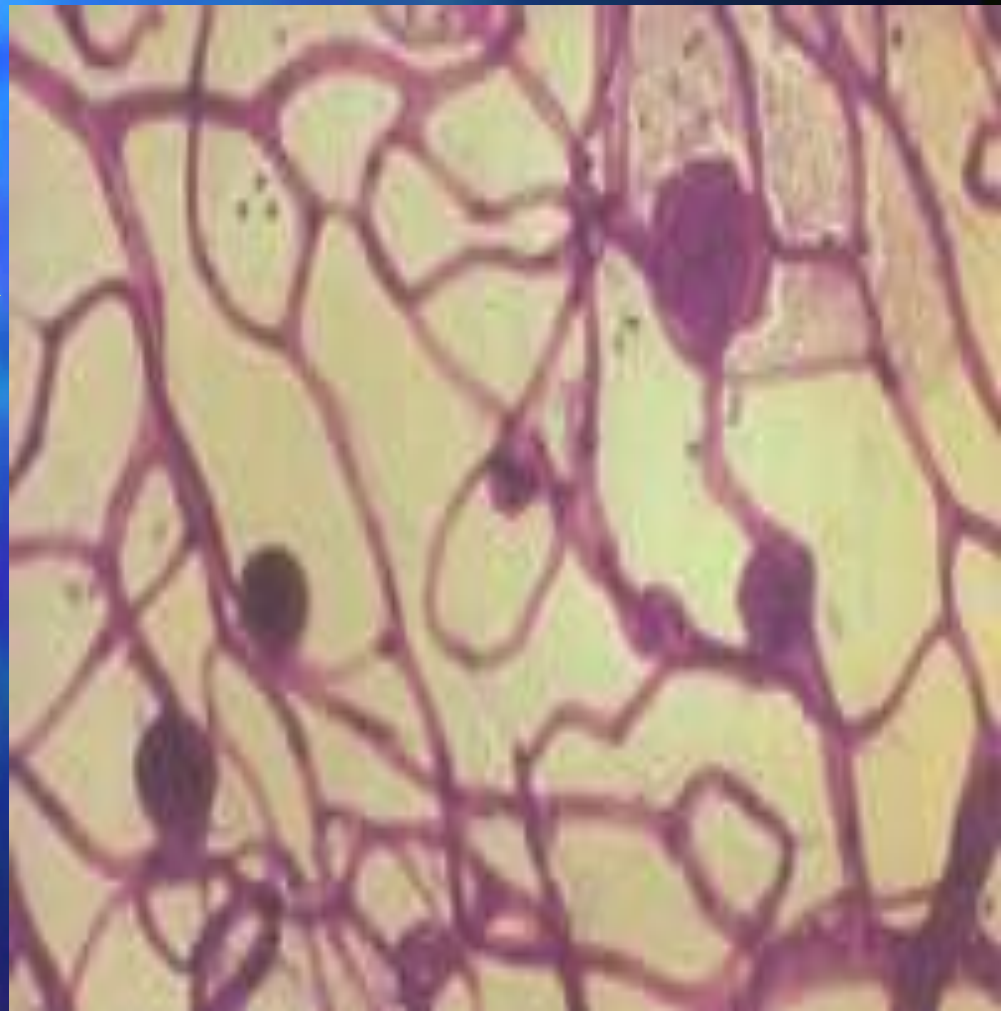
- Препараты, применяемые при диабетической ангиопатии

- кальция добезилат
- синнаризин (стугерон)
- пентоксифиллин (агапурин, трентал)

- Препараты, применяемые при диабетической ретинопатии

- ретиналамин

- Микроаневризмы – самые характерные офтальмоскопические проявления диабетической микроангиопатии



- Морфологический препарат:
диабетическая почка. Диффузное поражение клубочкового аппарата почки.



ГЛЮКАГОН

- Продуцируется альфа-клетками поджелудочной железы, состоит из 29 аминокислот. Период полураспада 6-7 минут. Способствует увеличению образования глюкозы, усиление распада гликогена. Оказывает положительное инотропное действие (но при этом резко увеличивает потребность миокарда в кислороде). Положительное дромотропное, особенно в области атрио-вентрикулярного узла. Усиливает выброс кальция из гранулярной эндоплазматической сети - осторожно при применении сердечных гликозидов. Может вызвать гипогликемические состояния, кардиогенный шок.

Препараты гормонов гипофиза

- рекомбинантный соматотропный гормон
- соматотропин (нордитропин, сайзен)
- Аналоги АКТГ
- синактен депо
- Аналоги вазопрессина
- минирин, реместип
- Аналоги окситоцина
- **ОКСИТОЦИН**

Гонадотропные гормоны

- Гонадотропин с фолликулостимулирующей активностью
 - Гонал-Ф, пурегон
- Человеческие хорионические гонадотропины
 - прегнил, профази, хорагон
- Препараты человеческого менопаузного гонадотропина
 - меногон, пергонал

Средства, влияющие на продукцию гормонов гипофиза

- Соматотропин - рилизинг гормон
 - серморелин
- Аналоги соматотропина
 - сандостатин
- Тиротропин - рилизинг гормон
 - протирелин (декапептил, диферелин)
- Антагонисты гонадотропин - рилизинг гормона
 - цетротид
 - оргалутран

Средства, влияющие на продукцию гормонов гипофиза

- Стимуляторы продукции гонадотропных гормонов
 - клостилбегит
- Ингибиторы продукции гонадотропных гормонов
 - Даназол (дановал)
- Ингибиторы секреции пролактина
 - Бромкриптин, парлодел
 - Достинекс, норпролак