

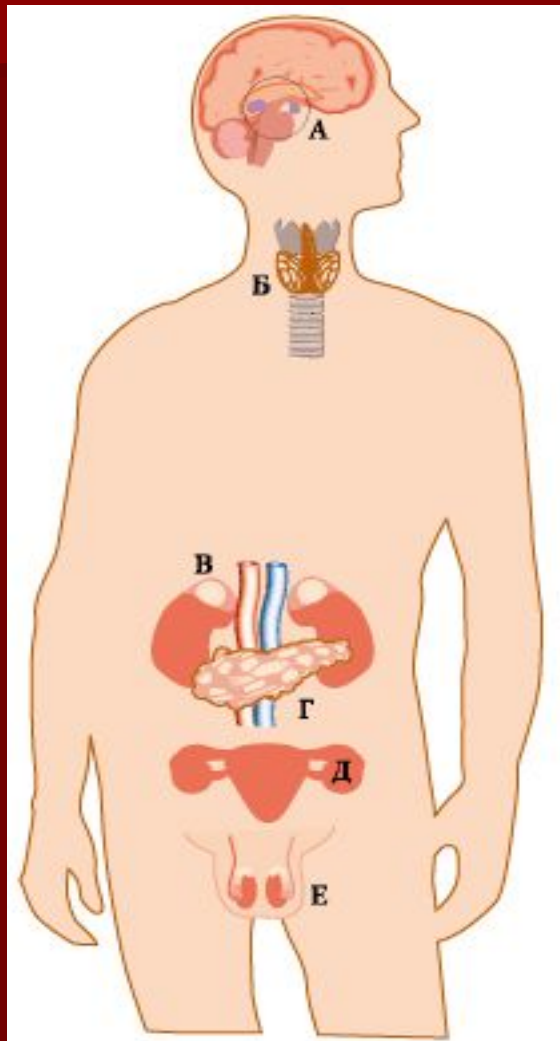
Гормональные препараты

- **Гормоны** (греч. hormaō приводить в движение, побуждать) — вырабатываемые эндокринными клетками биоорганические соединения, отличающиеся высокой специфической биологической активностью.

Гормональные средства (praeparata hormonalia) — лекарственные средства, представляющие собой природные гормоны или их синтетические аналоги.

Эндокринная система

(греч. endon внутри + krinō отделять, выделять)



- система желез внутренней секреции, а также специализированных структур, локализованных в центральной нервной системе, различных органах и тканях

Основные эндокринные железы

А - гипофиз

Б – щитовидная,
паращитовидная железа

В – надпочечник

Г - поджелудочная железа

Д – половые железы женщины

Е - половые железы мужчины

- Центральным звеном эндокринной системы являются секреторные ядра гипоталамуса, которые получают информацию из Ц.Н.С. и переключают ее на аденогипофиз, непосредственно участвующий в регуляции зависимых от него эндокринных органов.
- Периферическое звено эндокринной системы составляют
 - железы, зависимые от аденогипофиза
 - щитовидная железа,
 - кора надпочечников,
 - яичники и тестикулы,
 - железы, не зависящие от аденогипофиза
 - мозговое вещество надпочечников,
 - паращитовидные железы,
 - околофолликулярные клетки щитовидной железы,
 - β-клетки островкового аппарата поджелудочной железы,
 - гормонпродуцирующие клетки желудочно-кишечного тракта
 - вилочковая железа.

Гипоталамо-гипофизарная система

- Гипоталамус продуцирует рилизинг-гормон (либерины), стимулирующий функцию соответствующих трофных клеток передней доли гипофиза, → тропный гормон → выделяется в кровь и достигает соответствующей периферической железы, стимулируя её активность.
- Гормоны периферической железы выделяются в системный кровоток, достигают тканей-мишеней и, стимулируя специфические рецепторы, вызывают изменения в них.

↓продукции рилизинг-
гормонов гипоталамуса

Связь между гипоталамическими, гипофизарными гормонами и гормонами желез-мишеней

Гипоталамический гормон	Гипофизарный гормон	Орган-мишень	Гормоны органа-мишени
Соматотропин-рилизинг-гормон СТРГ ⊕	Гормон роста (соматотропин) СТГ	Печень	Соматомедины
Соматотропин-ингибирующий гормон СТИГ ⊖			
Кортикотропин-рилизинг-гормон КТРГ ⊕	Адренокортикотропин (АКТГ) ⊕	Кора надпочечников	ГКС, минералокортикоиды, андрогены
Тиреотропин-рилизинг-гормон ТТГ ⊕	Тиротропин (ТТГ) ⊕	Щитовидная железа	Тироксин (Т ₄), трийодтиронин (Т ₃)
Гонадотропин-рилизинг-гормон ГРГ ⊕	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) ⊕	Половые железы	Эстроген, прогестерон, тестостерон
	Лютеинизирующий гормон (ЛГ) ⊕		
Пролактин-рилизинг-гормон ⊕	Пролактин (ПЛ) ⊕	Лимфоциты	Лимфокины
Пролактин-ингибирующий гормон ⊖		Молочные железы	

С целью коррекции эндокринных расстройств применяют

- Препараты естественных гормонов
- Синтетические аналоги естественных гормонов
- Вещества с гормоноподобным действием
- Антагонисты гормонов (блокаторы специфических рецепторов, антигормоны)

Общие принципы применения гормональных и антигормональных препаратов следующие

- **Заместительная терапия** – введение извне препарата гормона при недостаточной его продукции (инсулинотерапия при сахарном диабете, поддерживающие дозы глюкокортикоидов при атрофии коры надпочечников)
- **Стимуляция** функции периферических желез –
 - применение препаратов гормонов передней доли гипофиза (кортикотропин при атрофии коры надпочечников);
 - применение блокаторов специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к активации выделения рилизинг-гормонов гипоталамусом и тропных гормонов передней доли гипофиза (кломифен при ановуляторном бесплодии)
- **Подавление** функции периферических желез –
 - угнетение синтеза гормона в самой железе (тиамазол при гипертиреозе);
 - Стимуляция специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к угнетению выделения рилизинг-гормонов гипоталамусом и тропных гормонов передней доли гипофиза (комбинированные противозачаточные средства для приема внутрь, даназол)

По химической структуре гормоны могут быть:

- производными аминокислот - (гормоны щитовидной железы – тироксин, трийодтиронин)
- белкового или пептидного строения
 - небольшими пептидами (например, вазопрессин, окситоцин, соматостатин, ренин),
 - белками (например, инсулин, глюкагон, пролактин, парат-гормон),
 - гликопротеинами (например, лютеинизирующий гормон, хорионический гонадотропин),
- стероидами (например, эстрогены, прогестерон, тестостерон, альдостерон),
- аминами (например адреналин, дофамин, мелатонин),
- производными жирных кислот (например, простагландины, лейкотриены) и др.

Гипоталамус, железы внутренней секреции	Гормоны	Химическая природа гормонов
Гипоталамус	Рилизинг-факторы	Полипептиды
Гипофиз, передняя доля	Адренотропный, соматотропный, тиротропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, лактотропный (пролактин)	Белки, белки с УВ-компонентом
Гипофиз, средняя доля	Меланоцитстимулирующий	Полипептид
Гипофиз, задняя доля	Антидиуретический (вазопрессин), окситоцин	Пептид
Щитовидная железа	Тироксин (Т4), трийодтиронин тирокальцитонин	Йодированные аминокислоты, полипептид
Околощитовидные железы	Паратгормон	Полипептид
Поджелудочная железа	Инсулин, глюкагон	Полипептид

См. продолжение

Продолжение табл.

Гипоталамус, железы внутренней секреции	Гормоны	Химическая природа гормонов
Надпочечники, корковый слой	Альдостерон, кортизон (гидрокортизон), кортикостерон, андрогены, эстрогены, прогестерон	Стероиды
Надпочечники, мозговой слой	Адреналин, норадреналин	Катехоламины
Яичники	Эстрадиол, прогестерон	Стероиды
Яички (семенники)	Тестостерон	Стероид

По месту образования гормонов в железах внутренней секреции различают

- гипоталамические нейрогормоны,
- гипофизарные гормоны,
- кортикостероидные гормоны,
- половые гормоны и др.

Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза

Гипоталамус (hypothalamus)

- Это отдел промежуточного мозга, которому принадлежит ведущая роль в регуляции многих функций организма, и прежде всего постоянства внутренней среды
- Гипоталамус является высшим вегетативным центром, осуществляющим интеграцию функций различных внутренних систем и регулирует:
 - уровень обмена веществ и энергии,
 - терморегуляцию,
 - деятельность пищеварительной, сердечно-сосудистой, выделительной, дыхательной и эндокринной систем.
- Под контролем гипоталамуса находятся гипофиз, щитовидная железа, половые железы, поджелудочная железа, надпочечники и др.

- Гипоталамус является одной из главных структур, участвующих в регуляции смены сна и бодрствования. Клиническими исследованиями установлено, что симптом летаргического сна при эпидемическом энцефалите обусловлен именно повреждением гипоталамуса.
- Обширное разрушение средней области гипоталамуса в эксперименте приводило к развитию длительного сна.
- Нарушение сна в виде нарколепсии объясняется поражением гипоталамуса и ростральной части ретикулярной формации среднего мозга.

Серморелин (соматотропин-рилизинг-гормон)

- Синтетический аналог эндогенного рилизинг-фактора гормона роста человека полипептидной структуры.
- Стимулирует продукцию и секрецию гормона роста клетками передней доли гипофиза
- Показания к применению –диагностика при подозрении на недостаточность гормона роста у малорослых детей

Соматостатин (Стиламин)

- Синтетический аналог соматостатина
 - подавляет продукцию гормона роста передней доли гипофиза (препарат не применяют при акромегалии из-за короткой длительности действия и отсутствия специфичности)
 - ↓ содержание инсулина в крови и
 - ↓ способность тиреотропинрилизинг-гормона высвобождать тиротропин
 - Соматостатин может синтезироваться D-клетками в периферических тканях (слизистой желудка, поджелудочной железе), где подавляет выделение глюкагона, инсулина и гастрина

Соматостатин (Стиламин)

- Соматостатин снижает кровоток в чревных артериях и уменьшает объем кровотока во внутренних органах, не вызывая значительных колебаний системного АД (применение – для остановки кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и для профилактики послеоперационных осложнений при хирургических операциях на поджелудочной железе, кишечнике и желчных протоках).
- Короткая продолжительность действия – $t_{1/2} = 2-6$ мин
- В/в капельно
- Побочные эффекты: головокружение, ощущение приливов крови к лицу, брадикардия, тошнота, рвота

Октреотид (Сандостатин)

- Синтетический аналог соматостатина
- В 45 раз активнее соматостатина ингибирует высвобождение гормона роста и только в 2 раза активнее подавляет секрецию инсулина
- В отличие от соматостатина – $t_{1/2} = 80-100$ мин и действует около 12 ч.
- В/в и п/к в дозе 50-100 мкг через 12 час; per os – 24 мг в день
- Показания к применению:
 - Акромегалия (октреотид подавляет выработку гормона роста)
 - Язвенная болезнь, секреторирующие опухоли (гастриномы, глюкагономы - подавляет секрецию железистой ткани)
 - Остановка и профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени
- Побочные эффекты: в начале лечения – преходящее снижение толерантности к глюкозе, тошнота, рвота, рези в животе, газообразование, диарея, нарушение функции печени, при длительном применении (после 6 мес) у 18% пациентов – холестаза, образование и рост желчных камней

Ланреотид

- Действует аналогично октреотиду, но более продолжительно
- $t_{1/2} = 2,7-7,7$ суток
- Вводят в/м 1 раз в 10-14 сут.

Протирелин (Рифатироин) Тиреотропинрилизинг-гормон

- Синтетический аналог тиротропин-рилизинг гормона.
- Стимулирует продукцию и секрецию тиреотропного гормона и пролактина передней доли гипофиза.
- Применение: диагностика дисфункций щитовидной железы
- Токсичность: у 50% пациентов – позывы к мочеиспусканию, металлический привкус во рту, головокружение (длятся несколько минут)

- Для коррекции эндокринных расстройств применяют **дофаминомиметики**, которые способны подавлять секрецию пролактина и соматотропного гормона
 - Бромокриптин
 - Каберголин

Бромокриптин* (Bromocriptine*)

Дофаминомиметик - прямо стимулирует постсинаптические D₂-рецепторы рецепторы в ЦНС.

- Ингибирует секрецию пролактина и подавляет физиологическую лактацию, нормализует менструальную функцию;
- облегчая дофаминергическую передачу в nigrostriарной системе, снижает выраженность симптомов паркинсонизма;
- снижает концентрацию соматотропина в крови у больных акромегалией, уменьшает депрессивную симптоматику.
- **Показания:** Бесплодие и дисменорея на фоне гиперпродукции пролактина, послеродовая лактация (при необходимости ее подавления), акромегалия, доброкачественные узловые или кистозные изменения молочных желез, паркинсонизм.
- **Побочные действия:** Тошнота, рвота, запоры, снижение АД, побеление пальцев рук и ног при охлаждении, головная боль, набухание слизистых оболочек. Редко - ортостатическая гипотензия, коллапс. Психотические реакции – бред, галлюцинации.
- **Взаимодействие:** Несовместим с ингибиторами MAO и алкоголем. Снижает эффект нейролептиков, пероральных контрацептивов, уменьшает акинезию, вызванную резерпином.
- **Способ применения и дозы:** Внутрь, во время еды.

Гормон роста (соматотропин)

- Пептидный гормон передней доли гипофиза
- $T_{1/2} = 20-25$ мин
- В/м
- Длительность действия – до 36 час.

Гормон роста (соматотропин) – фармакологические эффекты

■ Прямой

– Влияние на метаболизм:

- Вначале инсулиноподобный эффект с ↑ захвата глюкозы и аминокислот тканями и ↓ липолиза
- Через несколько часов - ↓ захвата глюкозы и активация липолиза

■ Непрямой

– Анаболический – увеличение роста.

Гормон роста стимулирует синтез соматомединов (преимущественно в печени). Соматомедины ↑ захват сульфатов хрящевой тканью и, возможно, являются медиаторами клеточных процессов, связанных с ростом костей

Гормон роста (соматотропин) – клиническая фармакология

- Дефицит гормона роста.
 - Своевременная терапия позволяет достигнуть нормального роста во взрослом состоянии
 - Один их критериев диагноза дефицита СТГ – увеличение роста $<$, чем на 4 см в год

Гормон роста (соматотропин) – дозирование

- До 0,1 мг/кг п/к или в/м 3 раза в неделю
- Препараты животного происхождения неэффективны у людей

Гормон роста (соматотропин) – ТОКСИЧНОСТЬ

- Хромота, боли в нижних конечностях – как результат быстрого роста
- Незначительно ↑ заболеваемость лейкозами

Гонадотропин хорионический* (Chorionic Gonadotropin*)

- Водорастворимый гликопротеин, продуцируемый плацентой и получаемый из мочи беременных женщин.

- **Фармакологическое действие - гонадотропное, лютеинизирующее.** Взаимодействует со специфическими мембранными рецепторами клеток гонад, активирует аденилатциклазную систему и воспроизводит эффекты лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза.
- У **женщин** индуцирует и стимулирует овуляцию, способствует разрыву фолликула и его преобразованию в желтое тело, в т.ч. при проведении вспомогательных репродуктивных методов; повышает функциональную активность желтого тела в лютеиновой фазе менструального цикла, удлиняет время его существования, задерживает наступление менструальной фазы, усиливает продукцию прогестерона и андрогенов, в т.ч. при недостаточности желтого тела, способствует имплантации яйцеклетки и поддерживает развитие плаценты. Овуляция обычно достигается через 32-36 ч после введения.
- У **мужчин** стимулирует функцию тестикулярных клеток Лейдига, усиливает синтез и продукцию тестостерона, способствует сперматогенезу, развитию вторичных половых признаков и опусканию яичек в мошонку.

Показания к применению гонадотропина хорионического:

- Гипофункция половых желез при гипоталамо-гипофизарных нарушениях:
 - у женщин - бесплодие, обусловленное гипофизарно-овариальной дисфункцией, в т.ч. после предварительной стимуляции созревания фолликулов и пролиферации эндометрия, нарушение, включая отсутствие, менструального цикла, дисфункциональные маточные кровотечения в детородном возрасте, недостаточность функции желтого тела, привычный и угрожающий выкидыш в I триместре беременности, контролируемая "суперовуляция" при искусственном оплодотворении;
 - у мужчин - гипогонадотропный гипогонадизм, явления евнухоидизма, гипогенитализма, гипоплазии яичек, адипозогенитальный синдром, нарушения сперматогенеза (олигоспермия, азооспермия), крипторхизм.

Побочные действия:

- **Со стороны нервной системы и органов чувств:** головная боль, раздражительность, беспокойство, утомляемость, слабость, депрессия.
- **Аллергические реакции:** сыпь (типа крапивницы, эритематозная), ангионевротический отек, диспноэ.
- увеличение молочных желез, боль в месте введения.
- **Со стороны мочеполовой системы:**
 - у женщин - гипертрофия яичников, образование овариальных кист, синдром гиперстимуляции яичников, многоплодная беременность, периферические отеки;
 - у мужчин - преждевременное половое созревание, увеличение яичек в паховом канале, затрудняющее их дальнейшее опускание, дегенерация половых желез, атрофия семенных канальцев.

Способ применения и дозы:

В/м.

- **Женщинам для индукции овуляции и при использовании методов искусственного оплодотворения:** по 5000-10000 МЕ через день после последнего введения менотропинов или урофоллитропина либо через 5-9 дней после последнего введения кломифена;
- **при недостаточности желтого тела** - по 1500 МЕ каждые вторые сутки, начиная со дня овуляции до дня ожидаемой менструации или подтверждения наступления беременности (в последнем случае возможно повторное применение до 10 нед беременности).
- **Мужчинам при гипогонадотропном гипогонадизме** по 1000-4000 МЕ 2-3 раза в неделю в течение нескольких недель или месяцев либо до получения терапевтического эффекта;
- **для индукции сперматогенеза при бесплодии** в течение 6 мес и более; если число сперматозоидов в эякуляте остается недостаточным (менее 5 млн/мл) лечение дополняют менотропинами или урофоллитропином и продолжают в течение еще 12 мес.
- **Крипторхизм в препубертатном возрасте** - по 1000-5000 МЕ 2-3 раза в неделю до получения желаемого эффекта, но не более 10 доз; диагностика гипогонадизма у юношей - по 2000 МЕ 1 раз в сутки в течение 3 дней.