

Пептидные гормоны и производные аминокислот

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

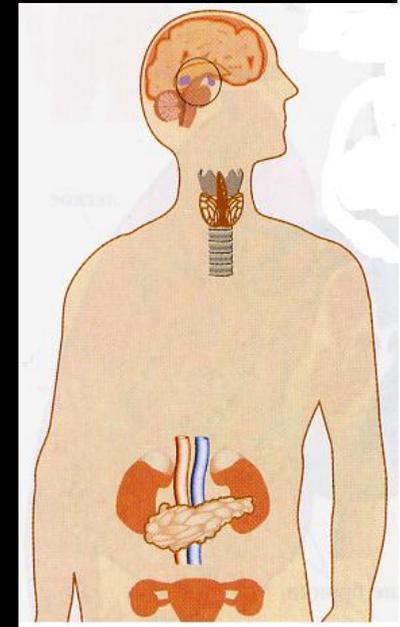
Хабаровск, 2016

**Чтобы кого-либо
вылечить, нужно
сперва поставить
правильный диагноз.
А чтобы суметь
поставить
правильный диагноз,
нужно обладать
не только
основательными
медицинскими
познаниями,
но и подлинной
заинтересованностью
в излечении болезни.
Недостаточно
быть врачом, надо
ещё уметь помочь**

БРЕХТ Бертольд



- Ø **Гормоны** - это химические субстанции, являющиеся биологически активными веществами, продуцируемые железами внутренней секреции, поступающие в кровь и действующие на органы или ткани-мишени.
- Ø Термин "гормон" происходит от греческого слова "hormao" - возбуждать, заставлять, побуждать к активности. В настоящее время удалось расшифровать структуру большинства гормонов и синтезировать их.
- Ø Термин гормон (греч. *hormao* - приводит в движение, побуждать) ввел в июне 1905 г. англо-американский физиолог Эрнест Старлинг на 1-й в истории лекции по эндокринологии в Королевском колледже врачей Лондона



Российская Федерация > 2 тысяч гормональных ЛП;
97 МНН из 1800 в РФ (2 группы):

- ∅ Производные АМК, пептидов, белков;
- ∅ Стероидные соединения.

В качестве ЛП применяют:

1. Препараты естественных гормонов
2. Синтетические аналоги естественных гормонов
3. Заменители (гормоноподобные вещества),
4. Антагонисты гормонов (антигормоны) - блокаторы специфических рецепторов гормонов.



ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Гормональные препараты используются:

- ∅ Заместительная терапия при недостаточной секреции гормонов железы (диабет);
- ∅ Лечение неэндокринных заболеваний с целью симптоматической терапии (глюкокортикоиды);
- ∅ Подавляющее воздействие (противозачаточные средства, антигормональные препараты);
- ∅ Диагностические препараты при исследовании функционального состояния эндокринных желез

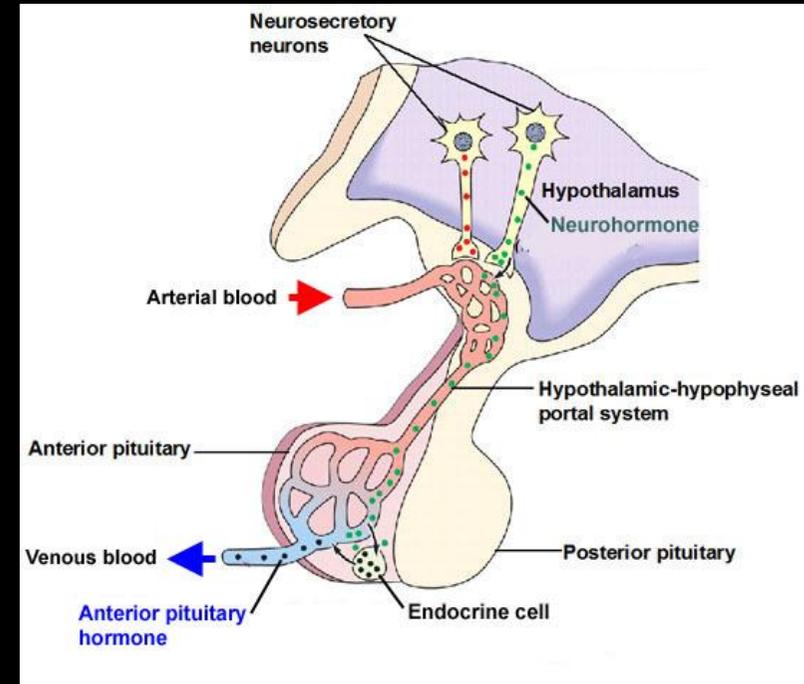
Антигормональные препараты используются

- ∅ при гиперпродукции гормона - тормозят синтез и секрецию гормона, тормозят превращение в активную форму, тормозят действие на уровне рецепторов

Нейроэндокринный комплекс - включает 3 уровня регуляции:

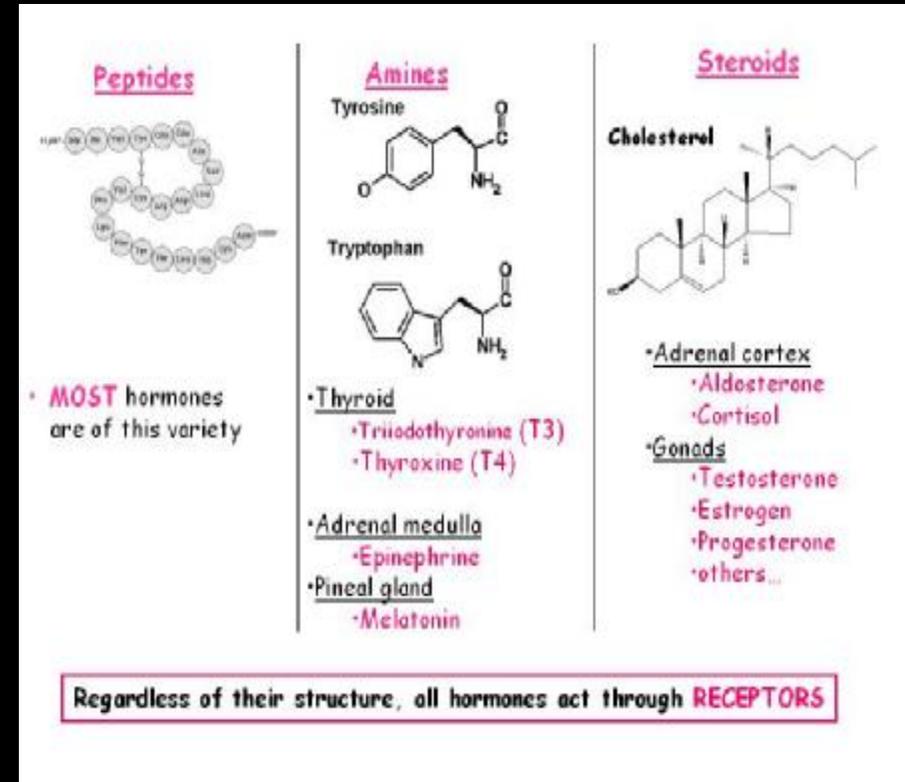
- I. Гипоталамус;
- II. Гипофиз;
- III. Периферические
эндокринные
железы.

*Гормоны, выделяемые
эндокринными железами,
функционируют как
химические посредники и
переносят информацию в
клетки-мишени.*



По химическому строению гормональные препараты, как и гормоны классифицируются:

- Ø Гормоны белковой и пептидной структуры: (препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза, паращитовидной и поджелудочной желез, кальцитонин);
- Ø Производные аминокислот (йодсодержащие производные тиронина - препараты гормонов щитовидной железы, мозгового слоя надпочечников) ;
- Ø Стероидные соединения (препараты гормонов коры надпочечников и половых желез).



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

- ∅ Гормоны, в зависимости от химического строения, могут оказывать действие на генетический материал клетки (на ДНК ядра), или на специфические рецепторы, расположенные на поверхности клетки, на ее мембране, где они нарушают активность аденилатциклазы или изменяют проницаемость клетки для мелких молекул (глюкозы, кальция), что ведет к изменению функционального состояния клеток.
- ∅ Стероидные гормоны, связавшись с рецептором, мигрируют в ядро, связываются со специфическими участками хроматина, увеличивают скорость синтеза специфической м-РНК в цитоплазму, где увеличивается скорость синтеза специфического белка, например, фермента.
- ∅ Катехоламины, полипептиды, белковые гормоны изменяют активность аденилатциклазы, повышают содержание цАМФ, в результате чего меняется активность ферментов, мембранная проницаемость клеток и пр.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА

- ü Небольшие пептиды.
- ü Функция - регуляция высвобождения гипофизарных гормонов
- ü Практическое применение ограничено - сложность получения.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА

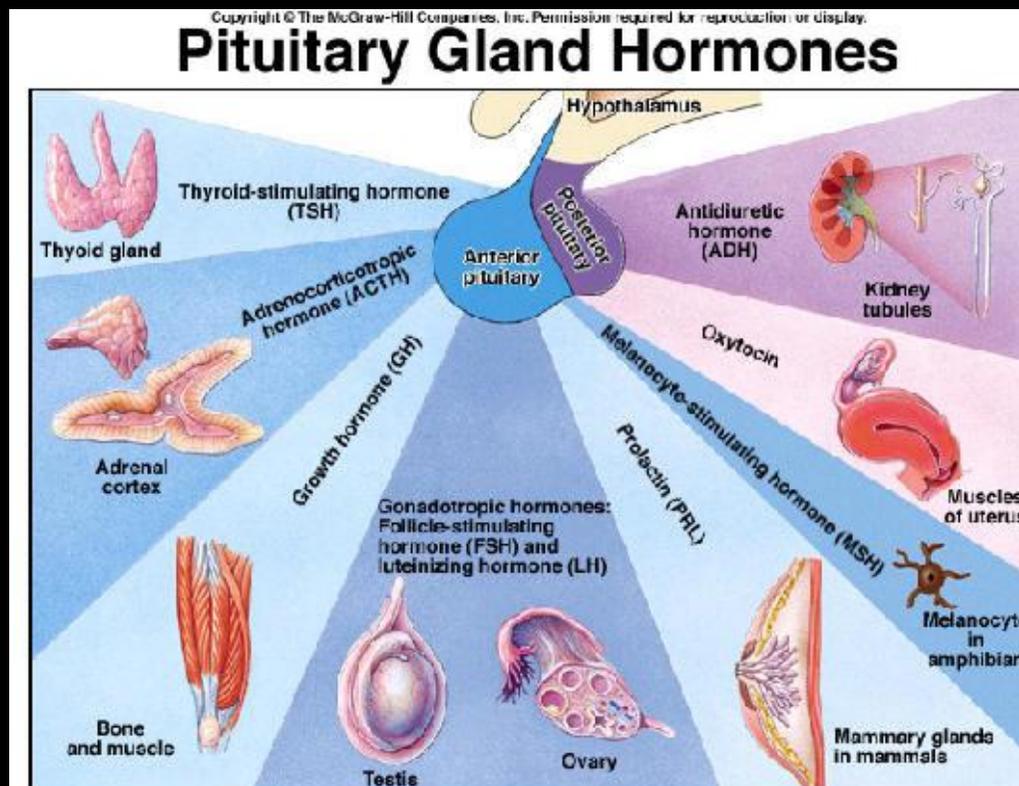
- Ø Рилизинг - фактор гормона роста (стг-рг):
серморелин;
- Ø Соматотропин ингибирующий гормон:
соматостатин, октреотид;
- Ø Тиротропин - рилизинг гормон (тррг):
протирелин, тиреолиберин;
- Ø Кортикотропин - рилизинг гормон (кррг);
- Ø Гонадотропин - рилизинг гормон (гррг):
гонадорелин.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

- Ø Гипофиз состоит из трех долей - передней, средней и задней, каждая из которых является железой внутренней секреции.
- Ø Переднюю долю, чисто железистую по структуре, называют аденогипофизом, состоит из трех типов клеток :
 - ÿ главные (хромофобные) клетки;
 - ÿ ацидофильные клетки, продуцирующие соматотропный гормон и пролактин;
 - ÿ базофильные клетки, продуцирующие адренокортикотропный, тиреотропный и гонадотропные (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий) гормоны.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

∅ Препараты передней и промежуточной долей гипофиза, как правило, получают из гипофизов крупного рогатого скота и используют обычно с целью проведения заместительной терапии по соответствующим показаниям.



Препараты гормонов гипофиза передней доли

1. Адренокортикотропный гормон (тетракозактид)

ü Кортикотропин (АКТГ)

ü Кортикотропин-цинк-суспензия

ü Синактен-депо - синтетический аналог

2. Тиреостимулирующий гормон

ü Тиротропин (ТТГ)

3. Соматотропный гормон (соматотропин)

ü Соматотропин хуматроп

ü Сайзен

ü Нордитропин

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

4. ГОНАДОТРОПИНЫ

∅ Фолликулостимулирующий гормон

∅ Лютеинизирующий гормон

- гонадотропин менопаузный (смесь ФСГ и ЛГ)

- фоллитропин альфа (гонал)

- фоллитропин бета (пурегон)

- гонадотропин хорионический (прегнил, профази, имеют практически идентичную химическую структуру с ЛГ)

5. ПРОЛАКТИН (лактин)

ü Препаратов для лечения пролактинового дефицита не существует

ГОРМОНЫ СРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Ø Гормоном средней доли гипофиза является интермедин или меланоцитстимулирующий гормон (мелатонин).

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

*Из задней доли гипофиза выделены два
гормона :*

∅ **Антидиуретический гормон**
(вазопрессин);

∅ **Окситоцин.**

Связь между гормонами

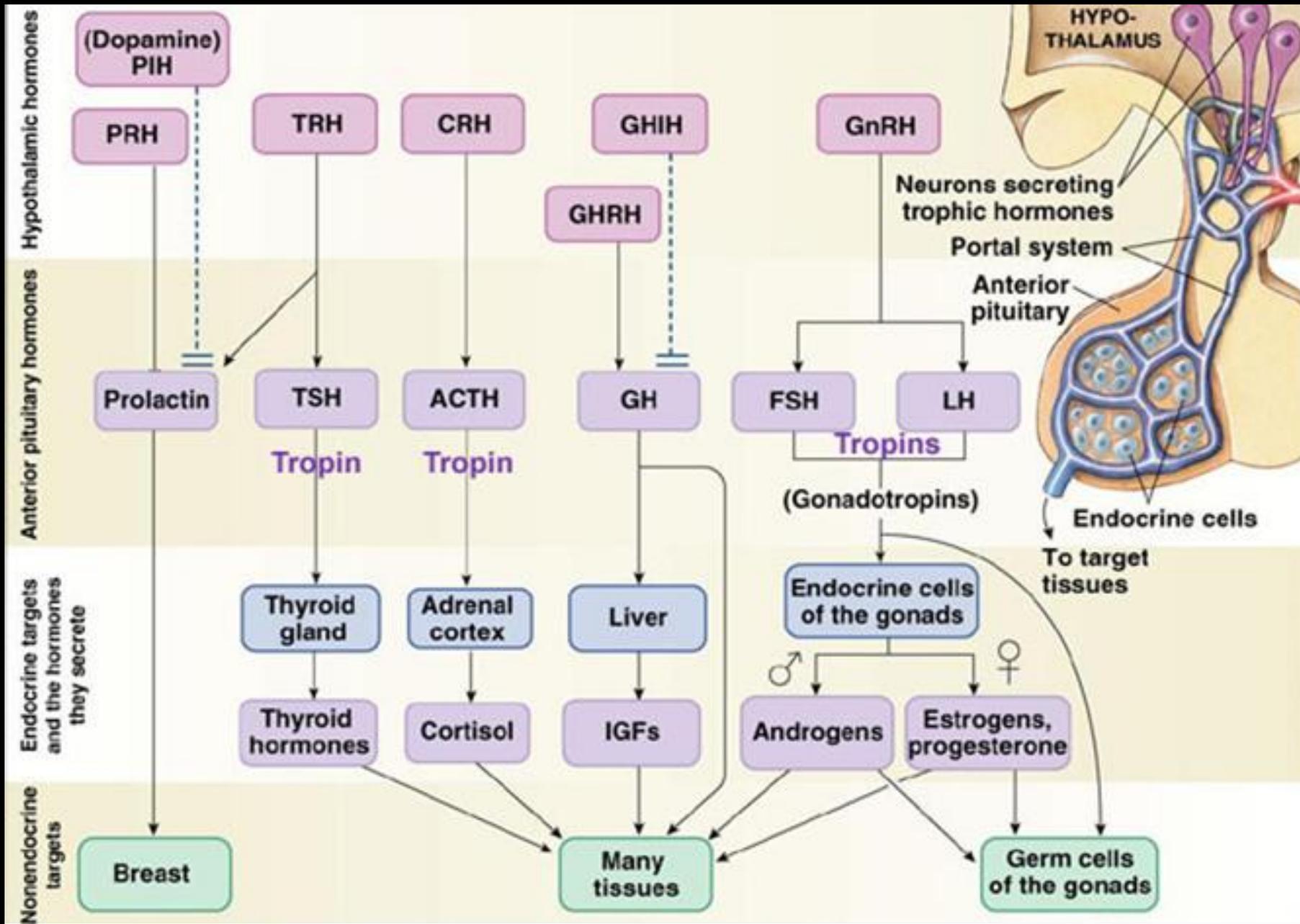
	<i>Гипоталамический гормон</i>	<i>Гормон передней доли гипофиза</i>	<i>Гормоны органа-мишени</i>
рост	Соматотропин-рилизинг-гормон (СТРГ) (+)	Гормон роста (соматотропин, СТГ) ↑	Соматомедины печени
	Соматотропин-ингибирующий гормон (СИГ) (-)	Гормон роста (соматотропин, СТГ) ↓	Соматомедины печени
обмен	Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) (+)	Адренокортикотропин (АКТГ) ↑	Минерало-, глюкокортикостероиды, 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

Спячка

Меланолиберин (+)
Меланостатин (-)

Средняя доля – Меланоцит СГ α,β,γ (регулятор зрения)

Препараты гипоталамуса



Гонадотропин – рилизинг гормон (гонадорелин, бусерилин)

Ø Синтетический полипептидный аналог естественного ГРГ.

Ø После в/в быстро повышает секрецию ФСГ и ЛГ (в дифференциальной диагностике поражений «гипоталамус – гипофиз»).

Гонадотропин – рилизинг гормон (гонадорелин, бусерилин)

- ❌ При однократном или прерывистом (“пульсирующем” - болюсное введение каждые 4 часа”) введении препарата - стимулирует рецепторы мембран гонадотрофных клеток передней доли гипофиза ® увеличение продукции и выделение этими клетками гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) ® увеличение инкреции половых гормонов (эстрогенов и гестагенов у женщин, и тестостерона у мужчин).
- ❌ При длительном воздействии - инфузионное введение ГРГ – 3 раза в сутки (>12-14 дней) в плазме крови стимулирующий эффект сменяется угнетающим - подавляет высвобождение ФСГ и ЛГ.
- ❌ Это связано с десенситизацией гипофизарных рецепторов к ГРГ, блокируется гонадотропная функция гипофиза (ингибируя выделение ЛГ и ФСГ) - подавляется синтез половых гормонов в яичниках и снижается концентрация эстрадиола в плазме крови.
- ❌ Концентрация в крови на 21 день составляет: тестостерона у мужчин – кастрационный уровень, эстрадиола у женщин – постклимактерический уровень.

Гонадотропин – рилизинг гормон

Бусерелин, Трипторелин, Гозерелин, Лейпрорелин (и/н, п/к, в/м)

⊘ **БУСЕРЕЛИН** - показания – гипогонадотропный гипогонадизм у обоих полов, рак предстательной железы, диссеминированный рак молочной железы, гиперэстрогения, эндометриоз, фиброма матки, бесплодие (ЭКО) - индукция овуляции – по 150 мкг 3 р/д в 1-й день цикла



Гонадотропин – рилизинг гормон (гонадорелин, бусерилин)

- ∅ Противопоказания – беременность, кормление грудью.
- ∅ Побочные эффекты – головная боль, головокружение, нарушение сна, снижение либидо кисты яичников, диспепсия, невроты, акне, нарушения функций печени, слуха, диабет..
- ∅ Формы выпуска - спрей наз. доз. 0,2% (150 мкг) 8,5 мл, депо-в/м флак. 3,75 мг.

ТРИПТОРЕЛИН – *декапептил* (шприц ампула 0,1 и 0,5 мг/мл, 1 мл.)
диферелин (флак. В/м ин. 3,75 мг)

ГОЗЕРЕЛИН – *золадекс* шприцы аппликаторы п/к 3,6 и 10,8 мг.

ЛЕЙПРОРЕЛИН – *люкрин-депо* микросферы д/ин 3,75 и 11,25 мг.

Тиротропин – рилизинг гормон (ТРГ - протирелин)

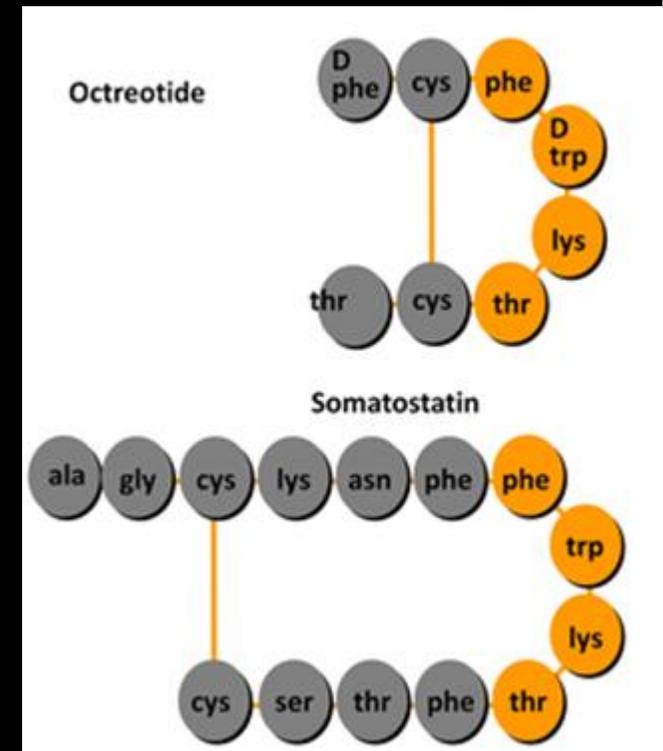
- ∅ **ПРОТИРЕЛИН** - стимулирует высвобождение ТТГ и пролактина (уже через 1-2 минуты после в/в введения, исходный уровень через 2-3 часа).
- ∅ **Показания к применению** – дифференциальная диагностика дисфункций щитовидной железы, анализ гипофизарного резерва пролактина, гипофизэктомия.
- ∅ **Побочные эффекты:** головная боль, тревожность, потливость, колебания АД, чувство сжатия в груди, аллергические реакции и реакции в месте инъекции
- ∅ **Противопоказания:** нестабильная стенокардия, аритмии, бронхообструкция.
- ∅ **РИФАТИРОИН** – 0,0005г д/ин.

Препараты гипоталамуса (статины)

- Ø Октреотид - **синтетический октапептидный аналог соматостатина**
- Ø Соматостатин – **синтетический циклический тетрадекапептидный аналог соматостатина.**

Фармакологические эффекты:

- Ø **Снижает кровоток в печени**
- Ø **Ингибирует ток желчи**
- Ø **Уменьшает диарею**
- Ø **Снижает секрецию гормонов ЖКТ (гастрина, секретина, соляной кислоты, холецистокинина)**
- Ø **Торможение моторики ЖКТ**
- Ø **Усиление абсорбции воды и электролитов**



Октреотид

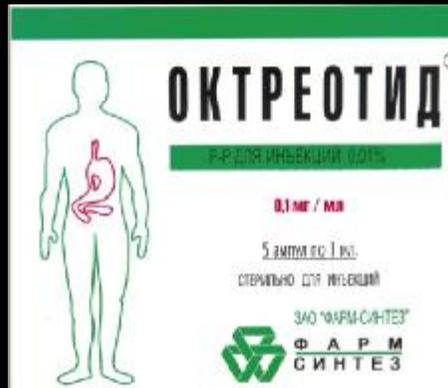
- ∅ T_{1/2} - 100 мин. (короткий). При в/в и п/к. действует 12 часов
- ∅ Легко расщепляется эндопептидазами и аминопептидазами плазмы.
- ∅ Р-р для инъекций 0,05-0,5 мг/мл – 1 мл. (в/в, п/к амп.кг/мл 1 мл).

Побочные эффекты:

- ∅ ощущение приливов крови к лицу, головокружение, брадикардия, диспепсия.

Показания к применению:

- ∅ Акромегалия (подавляет инкрецию СТГ).
- ∅ Эндокринные секретирующие опухоли ЖКТ т ПЖ (подавляет экскреторную активность железистой ткани).
- ∅ Остановка и профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени.



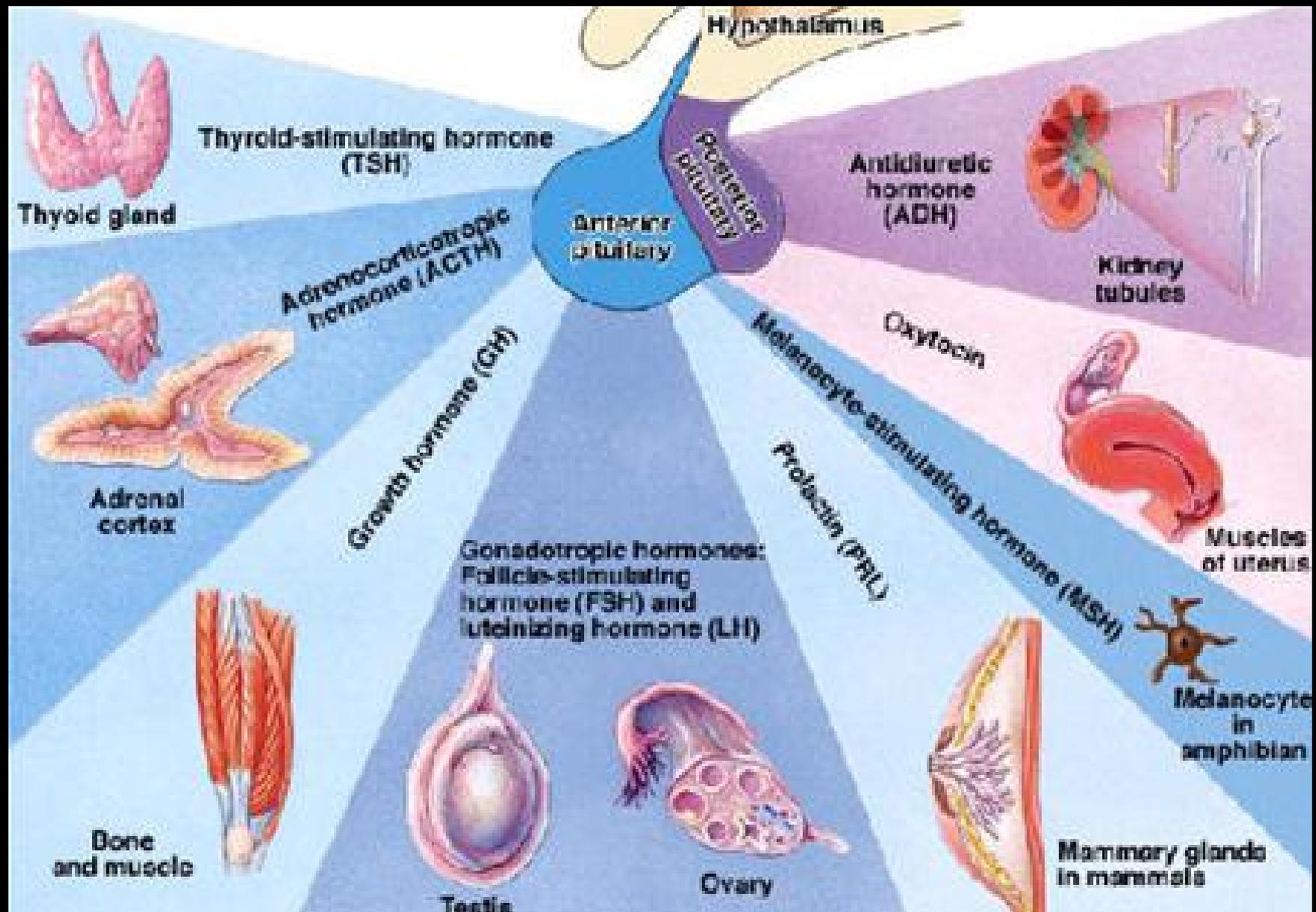
Лантреотид

- Ø **Отличительные особенности: действует еще продолжительнее - T1/2 - 2-7 сут.**
- Ø **Вводят в/м - 1 раз в 10 - 14 суток.**

Показания к применению:

- Ø **Акромегалия (подавляет инкрецию СТГ).**
- Ø **ЯБЖ, секретирующие опухоли (подавляет экскреторную активность железистой ткани).**
- Ø **Остановка и профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени.**

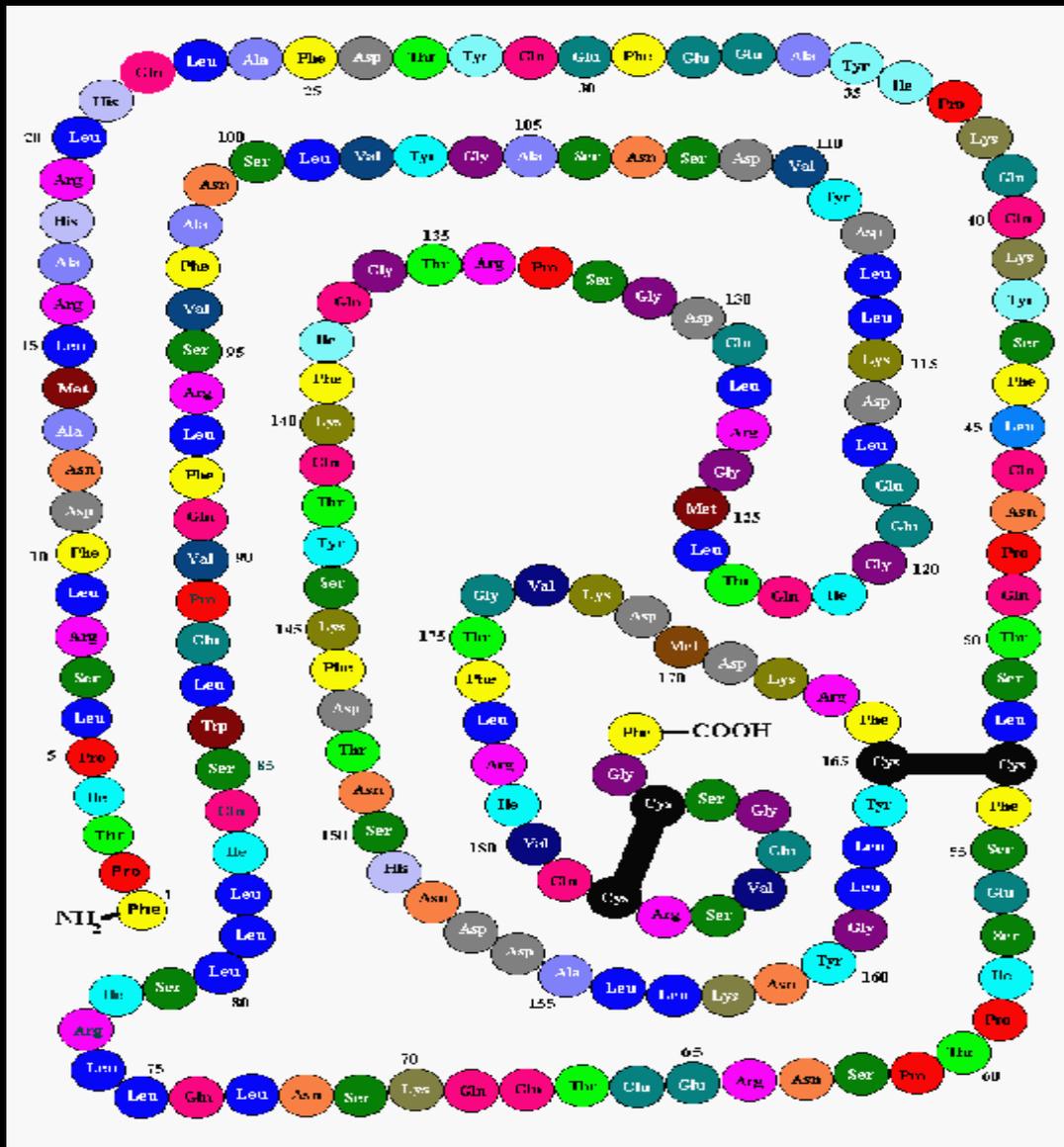
Препараты гипофиза



Семейство СТГ

- ∅ СТГ, пролактин, гормон плаценты – лактоген.
- ∅ Одна негликозилированная полипептидная цепь, значительное сходство структуры.

Соматотропный гормон – СТГ (человеческий гормон роста)



Ø Полипептид,
состоящий из 191
аминокислоты,
стабилизированных
двумя дисульфидными
мостиками и имеющий
вес – 22 kD.

Соматотропный гормон – СТГ (человеческий гормон роста)

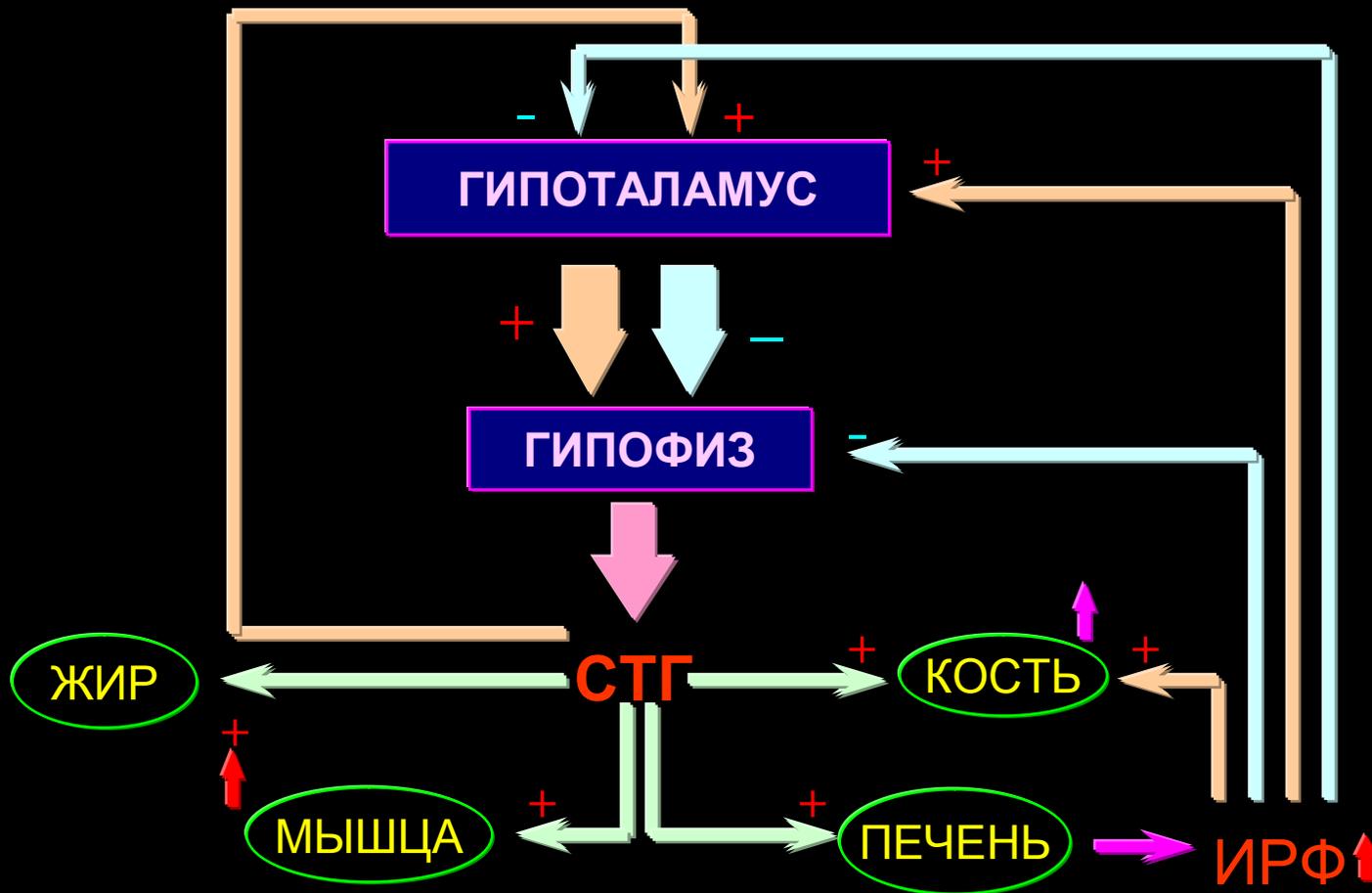
Физиологические эффекты :

1. **Прямые – стимуляция синтеза и секреции инсулиноподобных факторов роста ИФР (соматомединов) в печени и поперечно-полосатой мускулатуры. Эффект двухстадийный: вначале инсулиноподобный эффект (увеличение захвата глюкозы и аминокислот тканями и угнетение липолиза), через несколько часов инсулиноантагонистический эффект (уменьшение захвата глюкозы и активация липолиза. Суммарный эффект – анаболический.**

Способствует пролиферации клеток за счет активации включения тимидина в структуру ДНК и уридина в структуру РНК.

1. **Непрямые – ИФР I и II – стимуляция роста хряща и мягких тканей. Связан с повышением захвата сульфатов хрящами и включения их в хондроитинсульфат; с интенсификацией превращения пролина в гидроксипролин (последний является составной частью коллагена);**

СТГ/ИРФ-1, эффект обратной связи и действие



Влияние СТГ на метаболизм

Прямое и косвенное влияние

∅ Метаболизм белка

- активирует повышение уровня синтеза белка и рост всех клеток

∅ Метаболизм жира (липидов)

- усиление метаболизма (катаболизм) липидов в жировых депо

∅ Влияние на почки

- усиление почечного плазмотока
- повышение скорости клубочковой фильтрации

Влияние СТГ на метаболизм

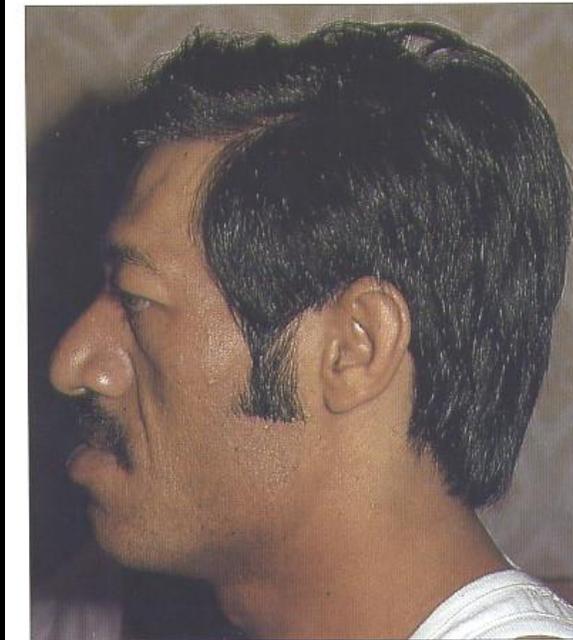
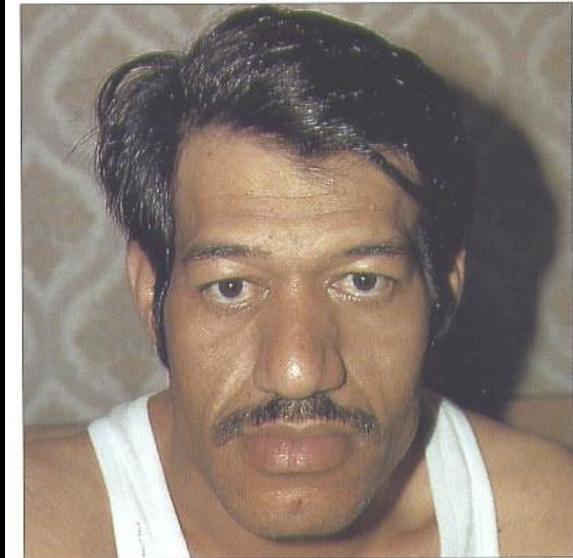
Прямое и косвенное влияние

∅ Метаболизм костной ткани

- стимулирование линейного роста кости;
- повышение минерализации кости, увеличение ее массы и плотности.

Нарушение выработки СТГ

- ∅ Гиперфункция передней доли гипофиза в детском возрасте - гигантизм (пропорционального увеличение 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.



Низкорослость

Физиологическая:

∅ Семейная (генетическая)

∅ Конституциональная

∅ Комбинированная семейная
и конституциональная

Низкорослость

Патологическая:

- ∅ Недостаточное питание
- ∅ Психологическая (депривация)
карликовость
- ∅ Внутриутробная задержка роста
- ∅ Хроническое заболевание
- ∅ Скелетная дисплазия
- ∅ Хромосомные аномалии
- ∅ Гормональные расстройства

Дефицит / недостаточность гормона роста

Классификация

- Ø Идиопатический
- Ø Генетический
- Ø Органический
- ÿ Пангипопитуитаризм
- ÿ Изолированный дефицит СТГ
- ÿ Синдром Ларона

Соматотропная недостаточность

- ∅ 1 из 15 000 детей имеет недостаточность гормона роста;
- ∅ Недостаточность гормона роста почти в 2,5 раза чаще встречается у мальчиков, чем у девочек;
- ∅ У 70–80 % детей с гипофизарным нанизмом начало отставания в росте проявляется до 5 лет.

Что такое дефицит роста?

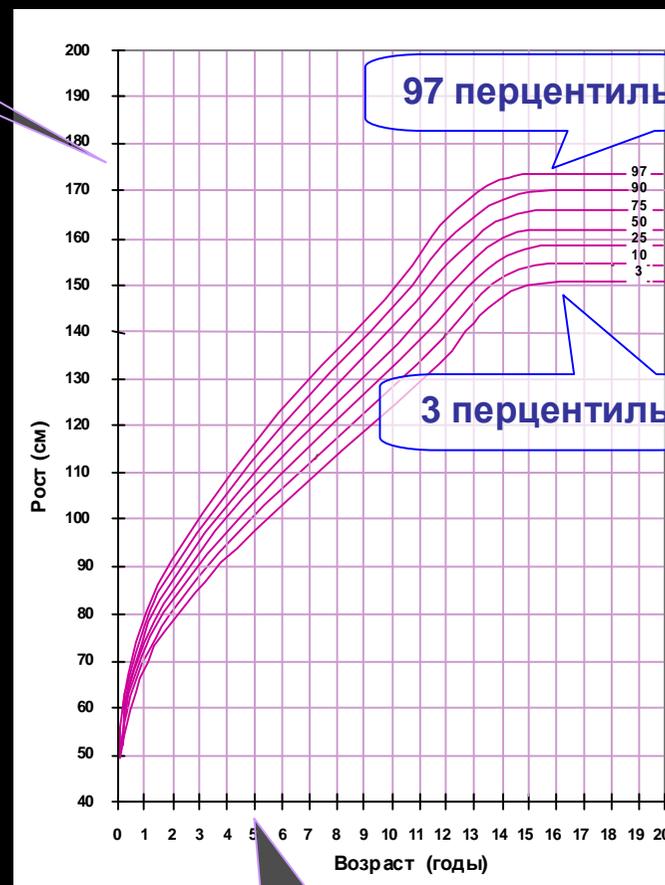
Ø 97-я перцентиль соответствует +2 стандартным отклонениям (SD) от среднего,
3-я перцентиль соответствует -2 SD от среднего.

Ø В отношении роста принято, что значения, располагающиеся между 3-ей и 97-ой перцентилем и охватывающие 94% всего популяционного ряда, являются нормальными значениями

Ребенок, рост которого выше 97 перцентили считается высокорослым

Ребенок, рост которого ниже 3 перцентили считается низкорослым

рост, см



97 перцентиль

3 перцентиль

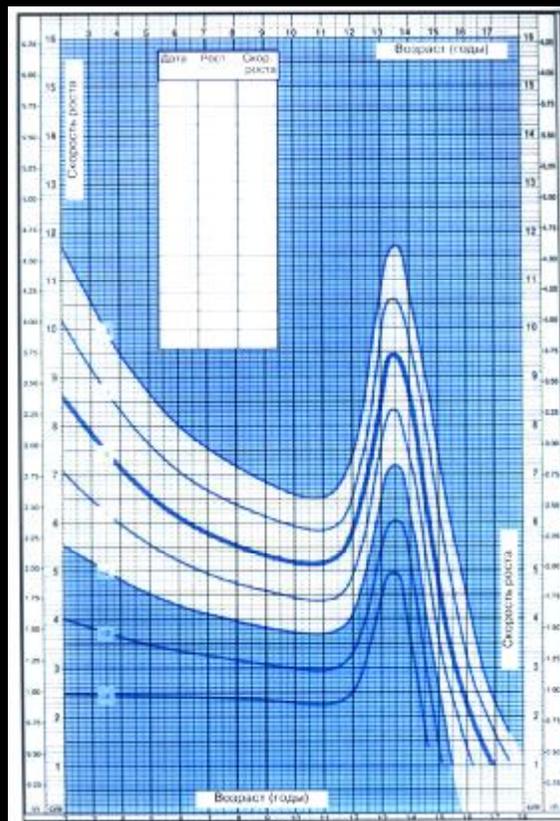
возраст, годы

Скорость роста в разные возрастные периоды

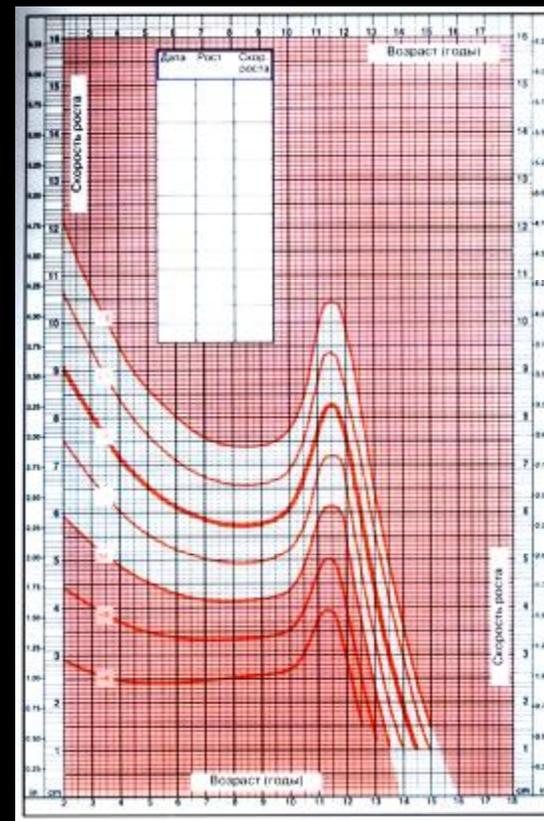
Перцентильные таблицы показателей скорости роста

Средние показатели темпов роста у здоровых детей

При рождении	48- 50см
1- й год	25 см/год
2- 3-й год	12,5 см/год
4 года- до пубертата	5-6,5 см/год
пубертат	
девочки	8,3 см/год
мальчики	9,5 см/год

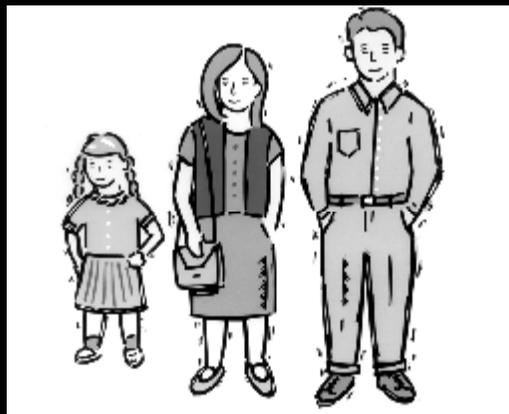


мальчики



девочки

Оценка прогнозируемого роста



Прогнозируемый конечный рост для мальчика = $\frac{\text{рост отца} + (\text{рост матери} + 13 \text{ см})}{2} \pm 10 \text{ см}$

Прогнозируемый конечный рост для девочки = $\frac{\text{рост матери} + (\text{рост отца} - 13 \text{ см})}{2} \pm 10 \text{ см}$

Задержка роста при эндокринных заболеваниях

Дефицит гормона роста (гипофизарный нанизм)

У 70-80% пациентов отставание в росте проявляется до 5 лет.



Недостаточность ГР может быть связана с различными заболеваниями, сопровождающимися нарушениями синтеза, секреции, регуляции или биологического эффекта ГР.

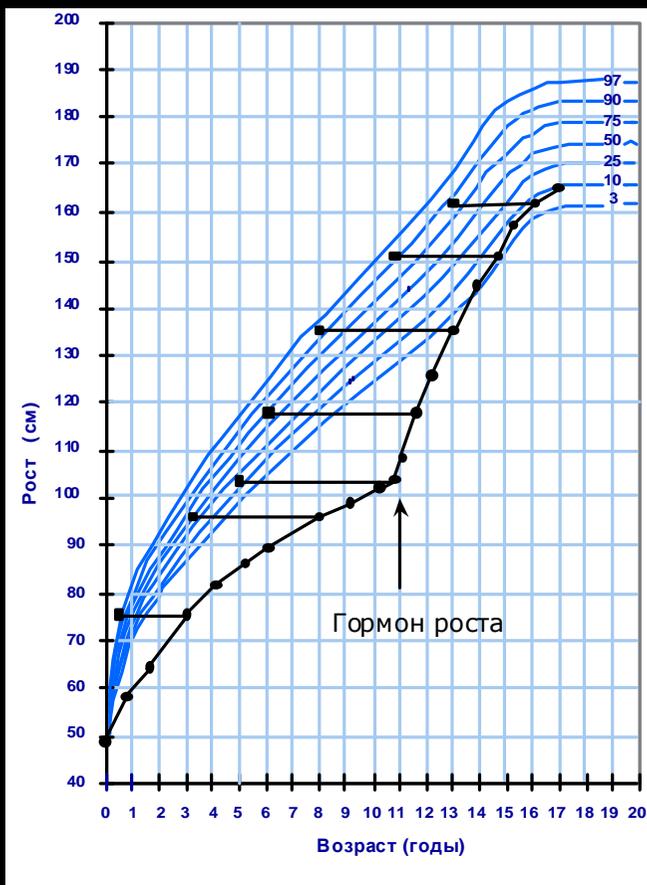
Дефицит гормона роста может быть:

Ø Врожденным и приобретенным (результат опухолевого процесса гипоталамо-гипофизарной области и его лечения)

Ø Изолированным или сочетаться с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза.

Задержка роста при эндокринных заболеваниях

Дефицит гормона роста (гипофизарный нанизм)



∅ Конечный рост без лечения у мужчин 140 см, у женщин 130 см.

∅ При ранней диагностике и длительном непрерывном лечении ГР удается достичь генетически прогнозируемого роста

Наследственные синдромы, сопровождающиеся задержкой роста

Синдром Шерешевского-Тернера

**В основе заболевания лежат различные изменения X-хромосомы
Встречается ~ у одной из 3000-10000 новорожденных девочек**

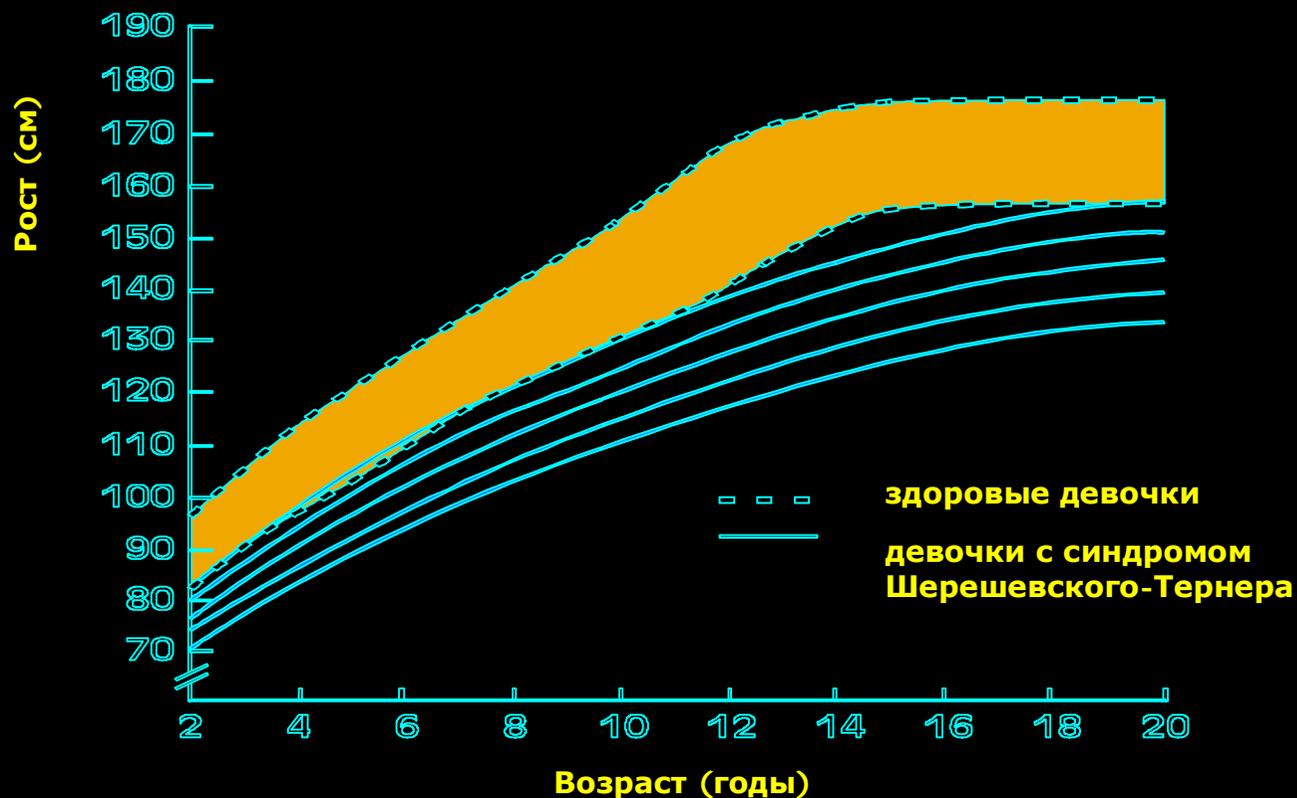
- Ø Низкий рост
- Ø Половой инфантилизм
- Ø Врожденные аномалии левых отделов сердца
- Ø Фенотипические признаки:

- Û Короткая шея с крыловидными кожными складками
- Û Бочкообразная грудная клетка, широко расставленные соски
- Û Микрогнатия, готическое небо, нарушения прикуса
- Û Вальгусная девиация локтевых суставов
- Û Короткие метакарпальные кости, сколиоз
- Û Птоз, эпикант, миопия, нистагм
- Û Множественные пигментные невусы
- Û Деформация ушной раковины, нарушение слуха



Наследственные синдромы, сопровождающиеся задержкой роста

Синдром Шерешевского-Тернера



Средний конечный рост девочек без лечения
составляет 142-147см

Наследственные синдромы, сопровождающиеся задержкой роста

Синдром Нунан

Встречается у детей обоего пола с частотой 1:1000 новорожденных.

- ∅ Фертильность, как правило, сохранена, но у мальчиков может иметь место центральный гипогонадизм
- ∅ До пубертата рост замедлен, пубертатный ростовой скачок имеет сниженную амплитуду
- ∅ Конечный рост составляет 160см у мужчин, 150см у женщин
- ∅ Врожденные аномалии правых отделов сердца.

Наследственные синдромы, сопровождающиеся задержкой роста

Синдром Прадера-Вилли

Распространенность: 1:15000

Фенотипические признаки:

- ∅ Мышечная гипотония
- ∅ Полифагия
- ∅ Ожирение
- ∅ Гипогонадизм
- ∅ Отставание психомоторного развития
- ∅ Кисти, стопы мелкие
- ∅ Глаза миндалевидные

Пубертатный ростовой скачок отсутствует

Наследственные синдромы, сопровождающиеся задержкой роста

Синдром Рассела-Сильвера

- ∅ **Внутриутробная задержка роста**
- ∅ **Асимметрия туловища: укорочение конечностей с одной стороны**
- ∅ **Укорочение и искривления 5 пальца**
- ∅ **«Треугольное» лицо**
- ∅ **Преждевременное/ускоренное половое развитие**
- ∅ **Почечные аномалии**



Ключевые симптомы дефицита гормона роста

- ∅ Выраженная пропорциональная задержка роста;
- ∅ Темпы роста не превышают 4 см/год;
- ∅ Отставание в росте > 2 сигмальных отклонений;
- ∅ Костный возраст значительно отстает от хронологического;
- ∅ Соотношение КВ/ХВ < 0.9 .

Лечение низкорослых детей

Цели:

- ∅ Достичь нормального роста как можно быстрее;
- ∅ Добиться, чтобы рост пациентов по достижении половозрелого возраста был в нормальных пределах;
- ∅ Нормализовать рост, используя минимально необходимые дозы гормона роста;
- ∅ Свести к минимуму возможный риск терапии.

Norditropin PenSet 12

Высокоочищенный биосинтетический
гормон роста

- ∅ Произведен с использованием рекомбинантной ДНК и непатогенного штамма E.Coli в качестве продуцента.
- ∅ В точности соответствует по структуре эндогенному человеческому гормону роста.



- ∅ флакон с порошком 2 мл
- ∅ картридж Пенфилл с растворителем (0,9% бензиловый спирт)
- ∅ одноразовая игла для смешивания

**Показания к применению препаратов СТГ
(Генотропин, Нордитропин, Сайзен, Хуматроп)**

∅ Гипофизарный нанизм, гипофизарная карликовость

∅ Синдром Шерешевского-Тернера

∅ ХПН у детей, сопровождающаяся задержкой роста (перед трансплантацией лечение прекратить)

Побочные эффекты препаратов СТГ (Генотропин, Нордитропин, Сайзен, Хуматроп)

- Ø головная боль (повышение ВЧД),
- Ø задержка жидкости,
- Ø артралгии,
- Ø миалгии,
- Ø местные реакции.

Противопоказания к применению препаратам СТГ

- ∅ Злокачественные новообразования
- ∅ Беременность
- ∅ Лактация
- ∅ Повышенная чувствительность
к консерванту, входящему в состав
растворителя



Вводится
подкожно

Режим дозирования

- ∅ При дефиците СТГ - 0,07 – 0,1 IU/кг 6-7 раз/нед;
- ∅ При синдроме Шерешевского-Тернера - 0,14 IU/кг 6-7 раз/нед.
- ∅ При ХПН у детей, сопровождающейся задержкой роста - 0,14 IU/кг 6-7 раз/нед.
- ∅ *Новая система единиц: 1 мг = 3 IU*

Пролактин

- ∅ ЛТГ (пролактин) - стимулятор роста молочных желез и лактации.
- ∅ Образование ЛТГ регулируется пролактолиберином и пролактостатином гипоталамуса.
- ∅ Секреция пролактина увеличивается - после родов и рефлекторно стимулируется при кормлении грудью,
- ∅ Стимуляцию секреции пролактина вызывают и другие пептиды гипоталамуса: тиреолиберин, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), ангиотензин II, В-эндорфин и эстрогены.
- ∅ Угнетает продукцию ЛТГ - дофамин гипоталамуса и лекарственные препараты.

ГИПОТАЛАМУС

ДОФАмин
(пролактостатин)

+

+

-

D₂

Дофаминоблокаторы

Нейролептики

Метоклопрамид

ГИПОФИЗ

Лактотропный
гормон
(пролактин)

Дофаминомиметики

Бромокриптин
Леводопа

+

Молочные железы

Пролактин

- Ø Главная мишень – молочные железы.
- Ø Стимулирует рост желез при беременности и лактацию после родов.
- Ø Стимулирует синтез лактальбумина, жиров и углеводов молока, стимулятор образования желтого тела и выработку им прогестерона.
- Ø Задерживает воду и Na, увеличивает эффекты альдостерона и вазопрессина, увеличивает образование жира из углеводов.

Пролактин

∅ Показание к применению – гиполактия (недостаточная продукция молока в послеродовом периоде).

Повышенная продукция пролактина

- ∅ Гиперпролактинемия (выделение молока у некормлящих женщин (галакторея) и аменорея) угнетает функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы - причина бесплодия у женщин.
- ∅ Избыток пролактина наблюдается при доброкачественной аденоме гипофиза (гиперпролактинемическая аменорея), при менингитах, энцефалитах, травмах мозга, избытке эстрогенов, при применении некоторых противозачаточных средств.

Повышенная продукция пролактина

Ø **Бромокриптин (парлодел D2-агонист), который тормозит продукцию пролактина.**

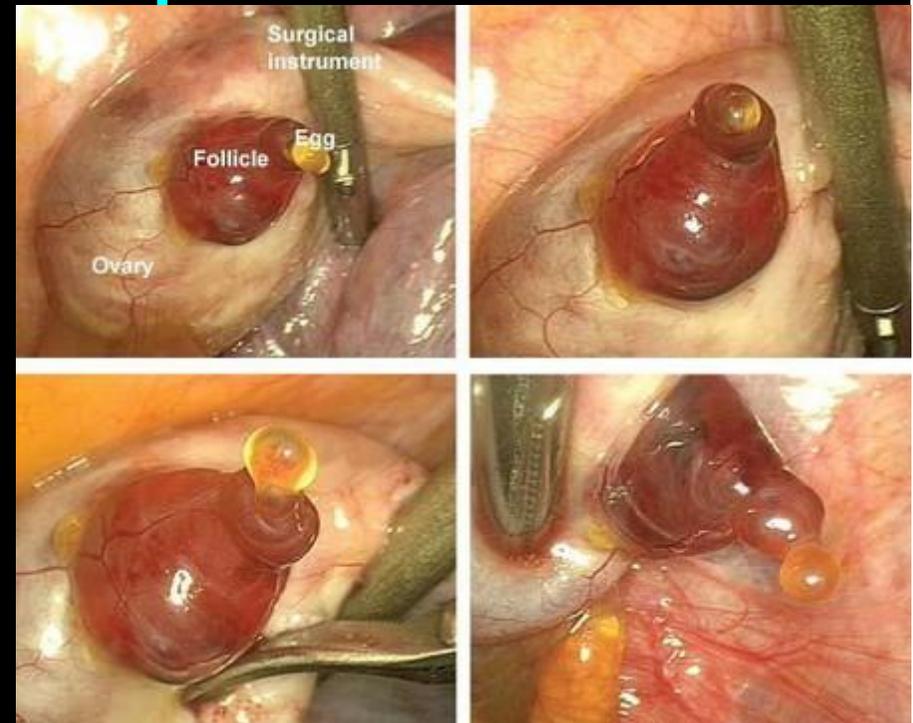
Семейство гликопротеидных гормонов

- ∅ Включает ЛГ, ФСГ и ТТГ, а также плацентарный ХГ.
- ∅ Состоят из двух сильно гликозилированных полипептидных цепей - а и в.

Гонадотропные гормоны

∅ Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – стимулирует развитие яичников и созревание в них фолликулов, а также синтез эстрогенов. В семенниках - развитие семенных канальцев и сперматогенез.

∅ Лютеинизирующий гормон (ЛГ) – стимулирует переход фолликула в желтое тело (овуляции), а также стимулирует образование и высвобождение прогестерона и эстрогенов. В семенниках он стимулирует образование интерстициальных клеток Лейдига (гранулоцитов яичка) и выработку ими мужского полового гормона – тестостерона. Обладает умеренным жиромобилизирующим эффектом.



Гонадотропин менопаузальный

∅ Гонадотропин менопаузальный – смесь ФСГ и ЛГ, выделенных из мочи женщин, находящихся в периоде постменопаузы.

Фармакологические эффекты

∅ ФСГ стимулирует гаметогенез, развитие зрелых фолликулов у женщин и сперматогенез у мужчин, а также превращение андрогенов в эстрогены гранулоцитарными клетками.

∅ В яичниках воздействует на клетки Сертоли и стимулирует продукцию ими андрогенсвязывающего белка.

∅ ЛГ стимулирует продукцию тестостерона, воздействуя на тестикулярные клетки Лейдига. Кроме того, воздействуя на зрелые фолликулы, вызывает овуляцию, стимулирует созревание желтого тела в лютеиновой фазе менструального цикла, вызывая продукцию прогестинов и андрогенов, а также способствует имплантации яйцеклетки и поддерживает развитие плаценты.

Гонадотропин хорионический

∅ Гонадотропин хорионический – выделен из мочи беременных женщин, имеет практически идентичную химическую структуру с ЛГ.

Гонадотропин менопаузальный и гонадотропин хорионический

- ∅ Препараты вводятся в/м
- ∅ Растворы гонадотропинов не стойки, поэтому их готовят непосредственно перед употреблением на изотоническом растворе.
- ∅ При ежедневном употреблении их концентрация в крови постепенно повышается и к 7-12 дню уровень ФСГ увеличивается в 2 раза, а уровень ЛГ – в 1,5 раза по отношению к исходным.
- ∅ **ГОНАДОТРОПИН МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ –ФСГ и ЛГ (1:1).**- флак. 75 ЕД, менотропин, меногон, менопур (75+75 МЕ), пергонал.
- ∅ **ГОНАДОТРОПИН ХОРИОНИЧЕСКИЙ - гонадотропин хорионический д/ин.,** флак. 0,5-2000 ЕД, хорагон – амп. 1,5-2000 МЕ.

Препараты гонадотропинов

Показания к применению:

- ∅ Проведение дифференциального диагноза между истинным крипторхизмом и задержкой опущения яичек.
- ∅ Гипогонадотропный гипогонадизм у мужчин и женщин
- ∅ Бесплодие
- ∅ ЭКО
- ∅ Олигоспермия
- ∅ Невынашивание беременности.

Побочные эффекты

(Гонадотропина менопаузального и гонадотропина хорионического)

- ∅ Гиперстимуляционный синдром (увеличение яичников, асцит, гидроторакс, гиповолемия)
- ∅ Кровоизлияния в брюшину (из-за разрыва кист яичников)
- ∅ Лихорадка
- ∅ Артериальная тромбоэмболия
- ∅ Гинекомастия, преждевременное половое созревание, увеличение яичек находящихся в паховом канале, что может препятствовать их опущению в мошонку.
- ∅ Отеки
- ∅ Депрессия

Антигонадотропин - даназол

- Ø **Обладает выраженным обратимым (через 60–90 дней после прекращения приема) антигонадотропным действием в сочетании с незначительными, по сравнению с тестостероном, андрогенным и анаболическим эффектами.**
- Ø **Антигонадотропный эффект реализуется несколькими путями, в т.ч. посредством ингибирования высвобождения гонадотропин релизинг - гормона (ГнРГ), или подавления продукции гипофизом ФСГ и ЛГ у мужчин и женщин. У женщин угнетает активность яичников, тормозит овуляцию и атрофию эндометрия.**
- Ø **Даназол может непосредственно подавлять стероидогенез, взаимодействуя с андрогеновыми, прогестероновыми и глюкокортикоидными рецепторами в тканях-мишенях, связываясь со стероид-связывающим бета-глобулином, увеличивая метаболический клиренс прогестерона.**

Антигонадотропин - даназол

Побочные эффекты:

- ∅ Вирилизация (чрезмерное оволосение тела, гипертрофия клитора, огрубление голоса, атрофия молочных желез, сальность кожи, задержка жидкости в организме)
- ∅ Головная боль, эмоциональная лабильность
- ∅ Алопеция
- ∅ Боли в спине

Антигонадотропин - даназол

Показание к применению:

- ∅ Эндометриоз с сопутствующим бесплодием
- ∅ Первичные меноррагии, предменструальный синдром
- ∅ Доброкачественные новообразования молочной железы
- ∅ Гинекомастия
- ∅ Преждевременное половое созревание.

Антигонадотропин - даназол

Способ применения и дозы.

- ∅ **Внутрь, 2–4 раза в сутки. Прием начинают в первый день менструального цикла.**
- ∅ **При эндометриозе начальная доза 400 мг в сутки, в дальнейшем — до 800 мг, курс — 6 мес;**
- ∅ **в качестве предоперационной подготовки — 300–400 мг в сутки за 1–2 мес до операции.**
- ∅ **При меноррагиях и предменструальном синдроме — 100–400 мг в сутки, курс — 3 мес.**
- ∅ **При мастопатии — 300 мг в сутки в течение 3–6 мес.**
- ∅ **Детям при преждевременном половом созревании суточная доза (от 100 до 400 мг) и продолжительность курса подбираются строго индивидуально.**

Антигонадотропин - даназол

- ∅ С целью экстренной контрацепции даназол рекомендуют принимать дважды по 600 мг с интервалом 12 ч в течение 72 ч после незащищенного полового акта.
- ∅ Беременность наступает в 1- 4% случаев.
- ∅ «Даназол», «Данол» (Sanofi-Winthrop), «Дановал» (KRKA).

Тиреотропный гормон (ТТГ)

- ∅ Активирует функцию ЩЖ - вызывает гиперплазию ее железистой ткани, стимулирует выработку тироксина и трийодтиронина.
- ∅ Секреция регулируется йодсодержащими гормонами ЩЖ по механизму отрицательной обратной связи.
- ∅ Образование тиреотропина стимулируется тиреолиберином гипоталамуса, а также при охлаждении организма, что приводит к повышению выработки гормонов щитовидной железы и повышению теплопродукции, угнетается соматостатином и глюкокортикоидами, а также при травме, боли, наркозе.

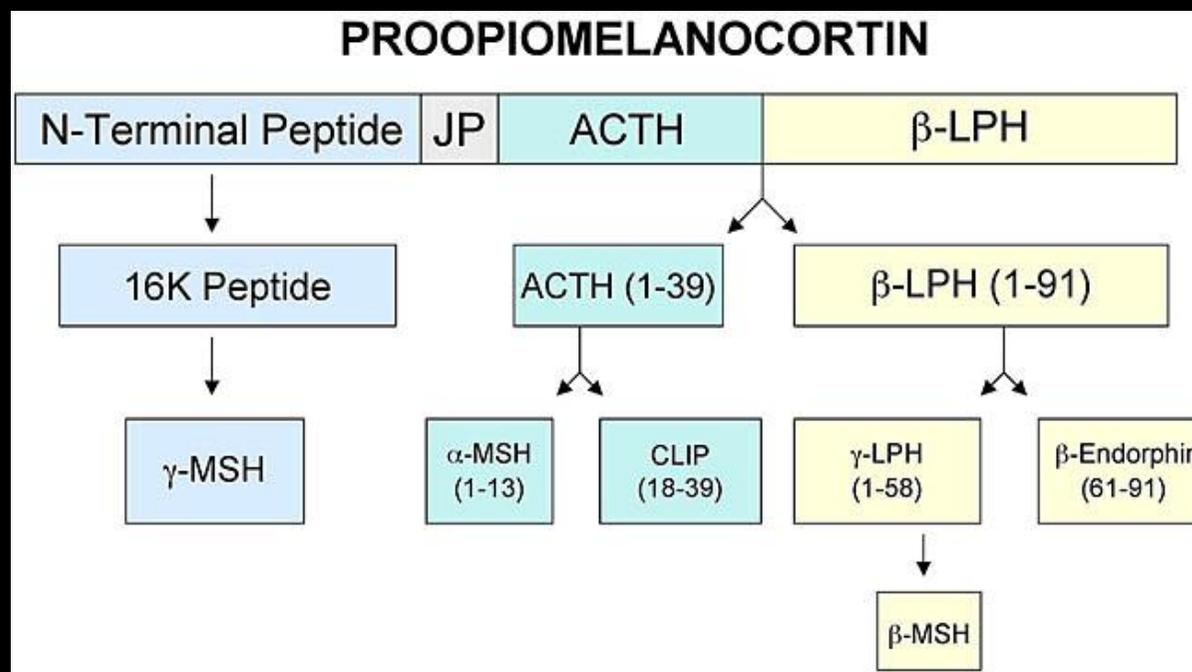
Тиреотропный гормон (ТТГ) - тиреотропин

Показания к применению

- ∅ Дифференциальная диагностика гипотиреоза и опухолей ЩЖ,
- ∅ для лечения недостаточности ЩЖ гипоталамо-гипофизарного генеза,
- ∅ при раке ЩЖ с целью увеличения поглощения ею радиоактивного йода.

Семейство производных проопиомеланокортина

- ∅ АКТГ, а и b МСГ, b и g - липотропины и эндорфины.
- ∅ Все содержат идентичный гептапептид – МЕТ-ГЛУ-ГИС-ФЕН-АРГ-ТРП-ГЛИ
- ∅ Образуются из предшественника – проопиомеланокортина.
- ∅ АКТГ – стимулирует синтез гормонов в коре надпочечников, в первую очередь – глюкокортикоидов и синтез меланина в меланоцитах.
- ∅ а - МСГ + синтез меланина в меланоцитах.
- ∅ b - МСГ- + синтез альдостерона в коре надпочечников.



Кортикотропин (АКТГ)

- ∅ Препарат получают из гипофиза крупного рогатого скота, свиней и овец.
- ∅ Существует и синтетические человеческие АКТГ, содержащие разное количество аминокислот тетракозактид (синактен депо – пролонгированный эффект).
- ∅ Кортикотропин – стимулирует кору надпочечников. В большей степени увеличивает образование глюкокортикоидов, в меньшей - минералокортикоидов и половых гормонов.
- ∅ Фармакологические эффекты, аналогичны стероидным гормонам:
противовоспалительное,
десенсибилизирующее, влияние на углеводный и белковый обмен.

Кортикотропин (АКТГ)

Показание к применению:

- ∅ С диагностической целью (выявление надпочечниковой недостаточности, выявление дефицита 21-гидроксилазы, выявление дефицита 11-гидроксилазы).
- ∅ С терапевтической целью (показания аналогичны глюкокортикоидам). Эффект развивается более медленно и сохраняется более длительно.

Побочные эффекты

- ∅ гиперкортицизм (болезнь Иценко-Кушинга - гипертония, ожирение лица и туловища, гипергликемия, снижение иммунитета).

Гормон средней доли гипофиза меланоформный, или меланостимулирующий, или интермедин (МСГ)

- ∅ Пинеальная или шишковидная железа.**
- ∅ Пинеалоциты - клетки вырабатывают серотонин, мелатонин, норадреналин, гистамин, аргинин-вазотоцин (стимулятор секреции пролактина); эпифиз-гормон (фактор «Милку»); эпиталамин - суммарный пептидный комплекс и др.**
- ∅ Влияние эпифиза на эндокринную систему носит в основном ингибиторный характер.**
- ∅ Основная функция эпифиза - регуляция циркадных (суточных) биологических ритмов, эндокринных функций и метаболизма, и приспособление организма к меняющимся условиям освещенности.**

Гормон средней доли гипофиза меланоформный, или меланостимулирующий, или интермедин (МСГ)

- ∅ Мелатонин – нейропептид, синтезирующийся главным образом маленькой мозговой железой эпифизом, и обладающий уникальным влиянием на организм человека и животных.
- ∅ С помощью мелатонина эпифиз участвует в организации суточного периодизма и в регуляции циклических процессов, выступая посредником между пейсмекерным механизмом супрахиазматических ядер (СХЯ) и периферическими органами.
- ∅ Эпифиз вместе с СХЯ гипоталамуса входит в систему так называемых биологических часов организма, играющих ключевую роль в механизмах «счета внутреннего времени» и старения.

Гормон средней доли гипофиза меланоформный, или меланостимулирующий, или интермедин (МСГ)

- ∅ По химической структуре мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) представляет собой производное биогенного амина серотонина, который, в свою очередь, синтезируется из аминокислоты триптофана, поступающего с пищей.
- ∅ Триптофан → серотонин (5-ОН-триптамин) + серотонин N-метилтрансфераза → N-ацетилсеротонин + гидроксииндол N-метилтрансфераза → мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин).
- ∅ Рецепторы к мелатонину: Mel 1A, 1B, 1C

Эффекты

- ∅ Стимуляция биосинтеза кожного пигмента меланина.
- ∅ Улучшает остроту зрения, адаптацию к темноте. Связано со стимулирующим влиянием колбочек и палочек в сетчатке.

Гормон средней доли гипофиза меланоформный, или меланостимулирующий, или интермедин (МСГ)

- Ø Установлено, что мелатонин образуется в клетках эпифиза, а затем секретируется в кровь, преимущественно в темное время суток, ночью, на свету, в утренние и дневные часы, выработка гормона резко подавляется.
- Ø Информация от сетчатки через ответвление зрительного нерва попадает в СХЯ, затем эти сигналы нисходят через гипоталамус по проводящим путям вдоль ствола головного мозга в шейный отдел спинного мозга, откуда по симпатическим нервам через отверстия в черепе проникают обратно в головной мозг и, наконец, достигают эпифиза.
- Ø Ночью, в темноте, когда большинство нейронов СХЯ бездействует, эти нервные окончания выделяют норадреналин, активирующий в клетках эпифиза (пинеалоцитах) синтез ферментов, образующих мелатонин.
- Ø Эпифиз здорового взрослого человека за ночь выделяет в кровь около 30 мкг мелатонина. Яркий свет мгновенно блокирует его синтез, в то время как в постоянной темноте суточный ритм выброса, поддерживаемый периодической активностью СХЯ, сохраняется.
- Ø Поэтому максимальный уровень содержания мелатонина в эпифизе и в крови человека наблюдается в ночные часы, а минимальный – в утренние и дневные.

Меланостимулирующий гормон (МСГ) - мелаксен

Фармакологические эффекты

- ∅ **Нормализует циркадные ритмы.**
- ∅ **Регулирует цикл сон-бодрствование, суточные изменения локомоторной активности и температуры тела.**
- ∅ **Способствует нормализации ночного сна (ускоряет засыпание, улучшает качество сна, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении, сновидения становятся более яркими и эмоционально насыщенными).**
- ∅ **Адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, снижает стрессовые реакции.**
- ∅ **Проявляет иммуностимулирующие и выраженные антиоксидантные свойства.**
- ∅ **Тормозит секрецию гонадотропинов, в меньшей степени – других гормонов аденогипофиза - кортикотропина, тиреотропина и соматотропина.**

Меланостимулирующий гормон (МСГ) - мелаксен

Фармакокинетика

∅ При приеме внутрь быстро и полностью адсорбируется, легко проходит гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер. Имеет короткий период полувыведения.

Показания к применению

- ∅ в качестве снотворного препарата
- ∅ в качестве адаптогена для нормализации биологических ритмов.

Противопоказания

∅ Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек, аутоиммунные заболевания, лейкоз, лимфома. Аллергические реакции, лимфогранулематоз, миелома, эпилепсия, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, беременность и период лактации.

Меланостимулирующий гормон (МСГ) - мелаксен



Способ применения и дозы

- ⊘ Внутрь. Взрослым по ½-1 таблетке за 30-40 минут перед сном один раз в день.
Как адаптоген, при смене часовых поясов: за 1 день до перелета и в последующие 2-5 дней по 1 таблетке за 30–40 минут до сна.
Максимальная суточная доза до 2 таблеток в день.

Побочное действие

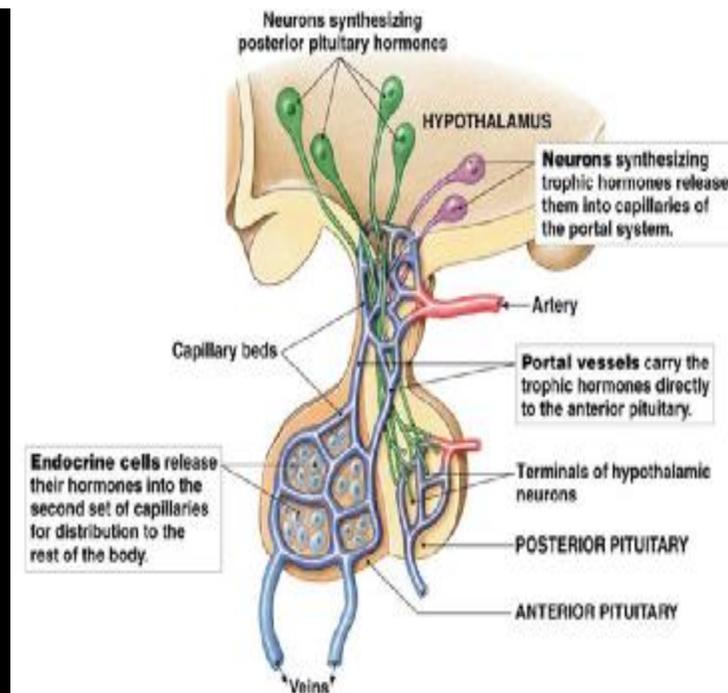
- ⊘ Возможны аллергические реакции на компоненты препарата, отеки в первую неделю приема. Головная боль, тошнота, рвота, диарея, утренняя сонливость.

Особые указания

- ⊘ В период лечения необходимо воздержаться от вождения транспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
Необходимо информировать женщин, желающих забеременеть, о наличии у препарата слабого контрацептивного действия. Избегать яркого освещения.

Гормоны задней доли гипофиза – вазопрессин и окситоцин

- ∅ Эти гормоны являются нанопептидами с одним дисульфидным мостиком.
- ∅ Синтезированные гормоны путем аксонального транспорта с помощью белка-переносчика (нейрофизина) по гипоталамо-гипофизарному тракту - транспортируются в заднюю долю гипофиза и в дальнейшем выделение в кровь.



ВАЗОПРЕССИН (АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН)

∅ Вазопрессин высвобождается гипофизом в ответ на повышение осмолярности (осмотического давления) плазмы и снижение кровяного давления.

ВАЗОПРЕССИН (АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН)

Ø Механизм действия

антидиуретического гормона связан с активацией вазопрессиновых рецепторов (V_1 и V_2) и усилением обратного всасывания воды стенками собирательных трубочек почек, так же с сокращением гладкой мускулатуры сосудов, что ведет к повышению артериального давления.

Направленность действия вазопрессина

Влияние на R	Локализация действия	Механизм действия	Эффекты
V_1	Тромбоциты	Стимуляция агрегации и дегрануляция тромбоцитов	Стимуляция тромбообразования
V_{1a}	Артериальные сосуды	Повышение тонуса гладких мышц сосудов	Вазопрессорное действие
V_{1b}	Передняя доля гипофиза	Стимуляция высвобождения кортикотропина	Стимуляция высвобождения гидрокортизона
V_2	Дистальная часть нефрона	Усиление реабсорбции воды	Антидиуретическое действие
V_2	Система свертывания крови	Повышение VIII фактора свертывания крови	Гемостатическое действие

ВАЗОПРЕССИН (АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН)

Функции:

- ∅ **Повышает пассивную реабсорбцию воды в собирательных трубочках.**
- ∅ **Поддерживает осмолярность жидких сред, нормальный объем крови и АД.**
- ∅ **Способствует высвобождению VIII фактора коагуляции и фактора Виллебранда.**
- ∅ **Дефицит гормона проявляется в виде несахарного диабета.**

Вводится внутривенно, внутримышечно, интраназально, сублингвально.

- ∅ **Период полувыведения 20 минут.**

ВАЗОПРЕССИН (АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН)

- Ø **АДИУРЕТИН** - лиофилизированный порошок задней доли гипофиза, капли в нос.
- Ø **ВОДНЫЙ ВАЗОПРЕССИН** - синтетический препарат для в/м, п/к, в/в.
- Ø **ЛИЗИНВАЗОПРЕССИН** - интраназальный спрей короткого действия - для оценки концентрационной способности почек.
- Ø **ТЕРЛИПРЕССИН** (реместип) - производное лизин-вазопрессина. Вводят в/в, в/м, в шейку матки при кровотечениях.
- Ø **ДЕСМОПРЕССИН** (адиуретин СД)- препарат выбора для лечения хронического несахарного диабета (мочеизнурение). Интраназально, внутривенно, подкожно, капли в нос.

ВАЗОПРЕССИН (АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН)

Применение:

- ∅ Гипофизарный несахарный диабет (несахарное мочеизнурение).
- ∅ Ночной энурез.
- ∅ Коагулопатии при гемофилии типа А и болезни Виллебранда - десмопрессин.

Побочные эффекты:

- ∅ Вазоконстрикция коронарных артерий;
- ∅ Гипонатриемия;
- ∅ Аллергические реакции.

ПРЕПАРАТЫ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

∅ Второй гормон нейрогипофиза - **ОКСИТОЦИН**, стимулирует сокращение гладких мышц матки, особенно в конце беременности, а также влияет на отделение молока.

Механизм:

∅ Способствует сокращениям матки, изменяя трансмембранные ионные токи (увеличивая входение ионов калия) в клетках гладкой мускулатуры миометрия;

∅ Вызывает сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы молочных желез, что приводит к выделению молока.

ОКСИТОЦИН

- ∅ **Окситоцин** - вызывает сокращение гладкой мускулатуры матки при родах, способствует выделению молока.
- ∅ **Фармакодинамика:** стимулятор окситоциновых рецепторов матки и миоэпителиальных клеток в молочных железах.
- ∅ Увеличение секреции окситоцина происходит под влиянием эстрогенов и импульсов от рецепторов шейки матки и сосков грудной железы.
- ∅ У мужчин - окситоцин - антагонист АДГ.

ОКСИТОЦИН

∅ **ДЕЗАМИНООКСИТОЦИН** - синтетический аналог.

∅ **СИНТОЦИНОН** - трансбуккальные таблетки.

∅ **Вводится внутривенно**, период полувыведения равен 5 минутам.

∅ Можно вводить в/м, интраназально.

∅ При приеме внутрь разрушается в ЖКТ.

Применение:

∅ Для вызова родовой деятельности (при необходимости досрочных родов или инертности матки).

∅ Для остановки послеродовых маточных кровотечений.

∅ Для усиления лактации.

ОКСИТОЦИН

Побочные эффекты:

∅ Разрыв матки. Смерть плода.

Взаимодействие:

∅ Окситоцин нельзя комбинировать с бета-адреномиметиками, магния сульфатом!, ингаляционными анестетиками, так как эффект гормона практически исчезают.

Смешанные препараты:

q ПИТУИТРИН

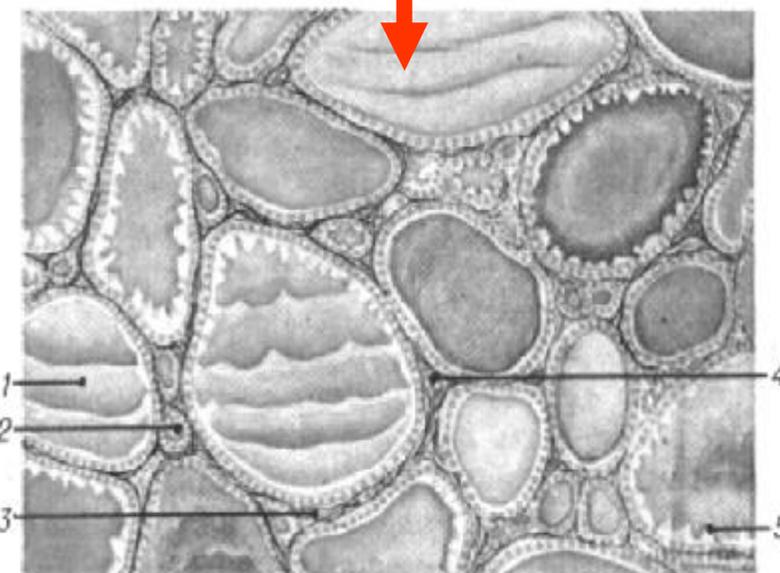
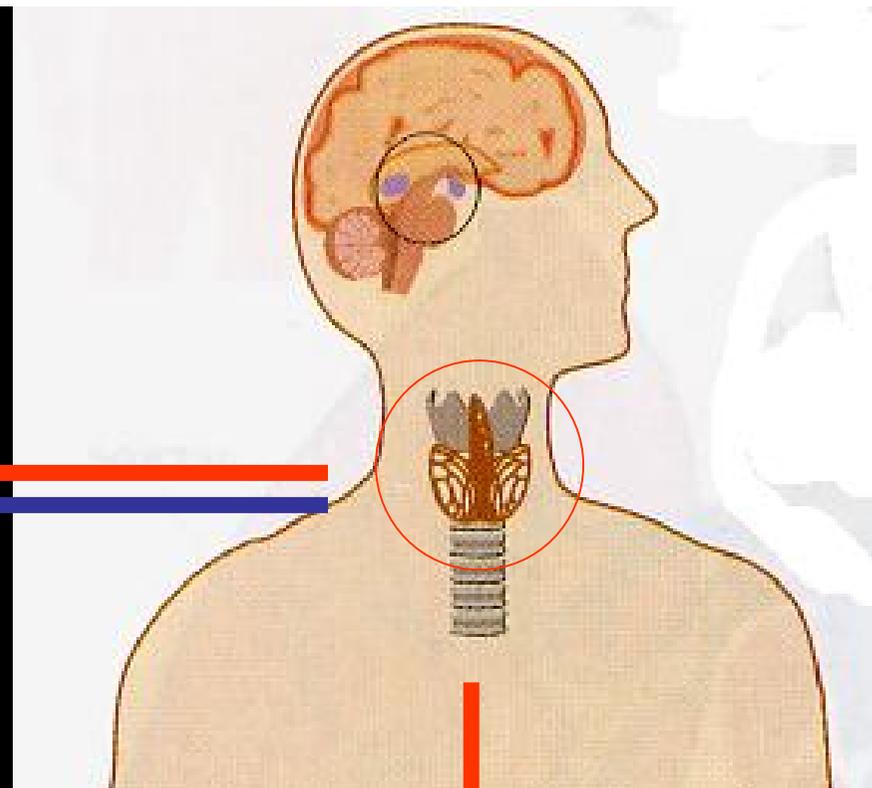
∅ Содержит окситоцин и вазопрессин.

∅ **Функции:** Вазопрессорная,
антидиуретическая активность.
Усиливает сокращения матки.

q ГИФОТОЦИН

∅ Содержит больше окситоцина.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АНТИТИРЕОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



- Клетки фолликулов - T_3 , T_4
- С-клетки - Кальцитонин
- Паращитовидные железы - ПТ

Щитовидная железа

Ø Щитовидная железа – источник 2х совершенно разных типов гормонов.

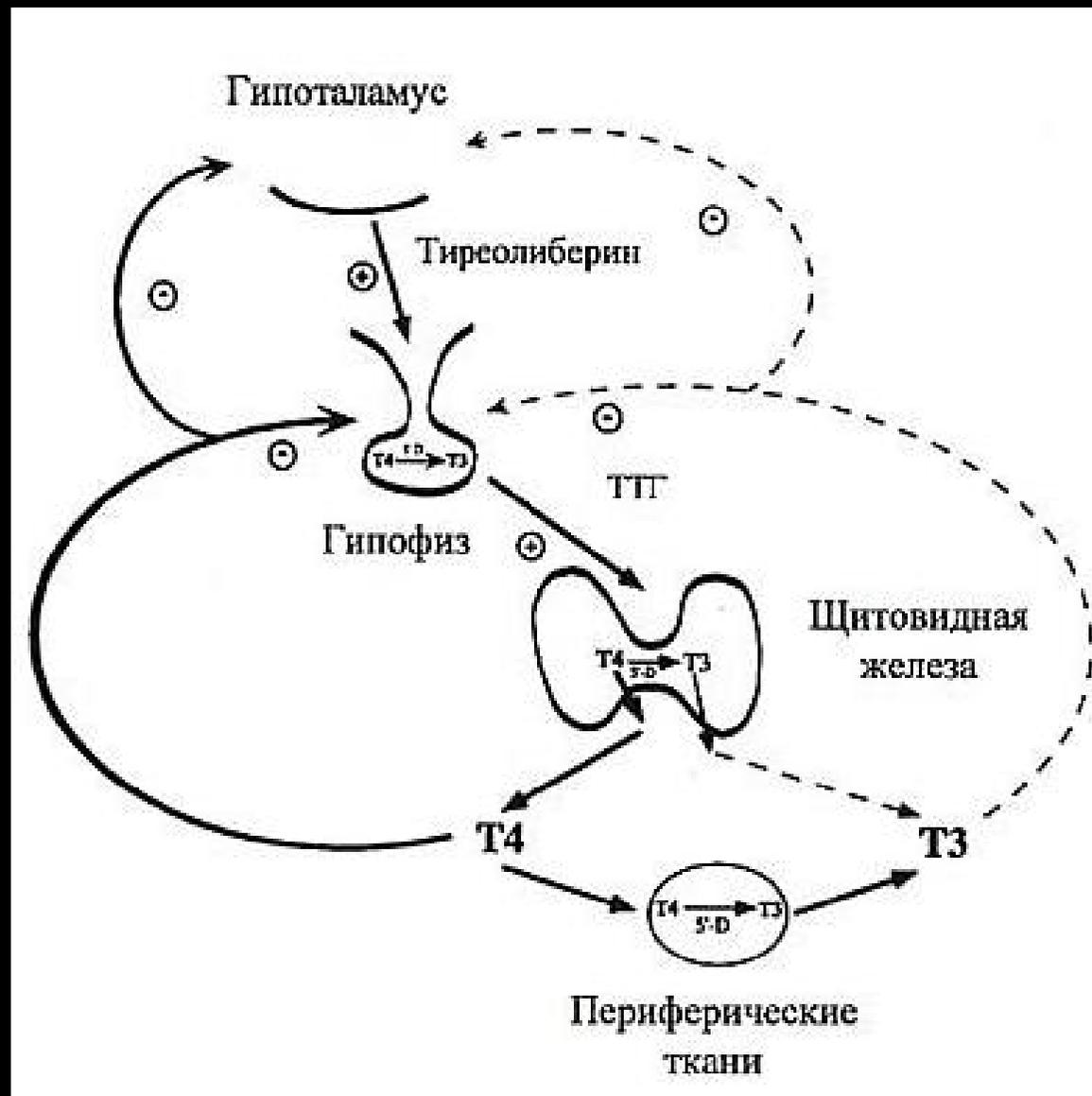
ÿ Первые- это собственно *тиреоидные гормоны* Т4 (3,5,3',5'- тетраiodтиронин, тироксин) и Т3 (3,5,3'- трийодтиронин).

ÿ Второй- *кальцитонин*, синтезируемый парафолликулярными клетками, или С-клетками (интерстициальными клетками).

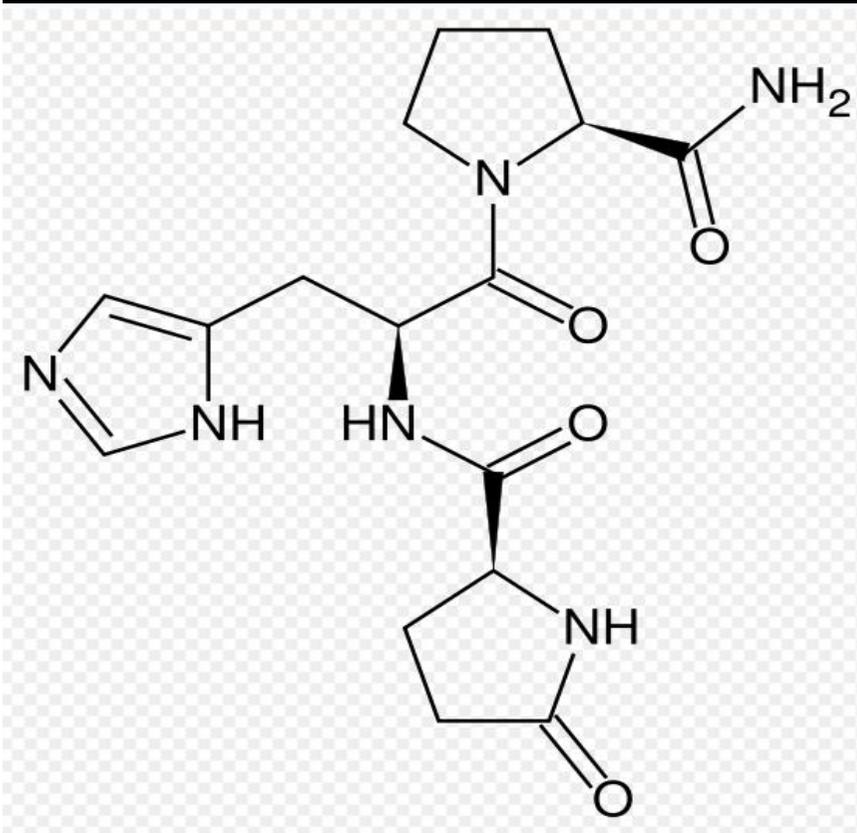
Ø Тиреоидные гормоны – единственные известные биологически активные вещества, содержащие йод.

Ø Они несут 2 важные функции: в растущем организме необходимы для нормального развития, особенно ЦНС; а во взрослом – необходимы для регуляции метаболизма, действуя почти на все органы и ткани.

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система

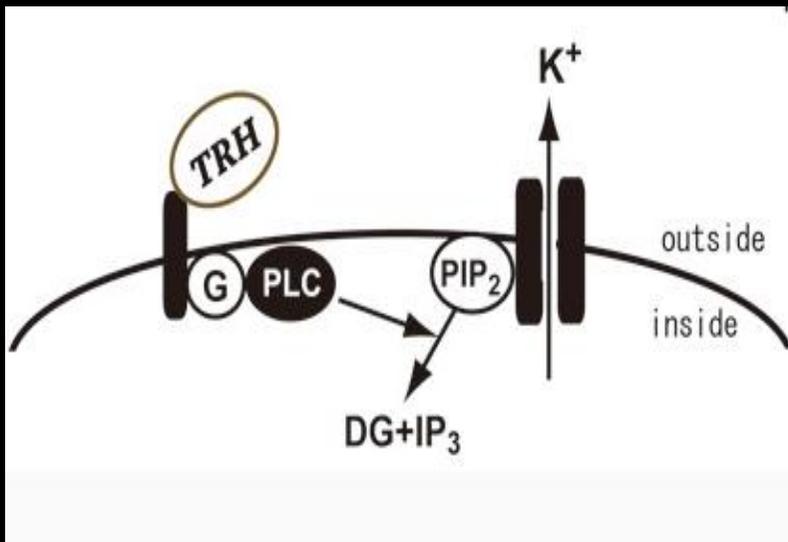


Тиреолиберин



- ❌ Тиреолиберин - трипептид. Синтезируется в гипоталамусе. Через воротную систему гипофиза достигает тиреотропных клеток щитовидной железы.
- ❌ Тиреолиберин синтезируется также в других областях ЦНС: в коре головного мозга, нейрогипофизе, шишковидном теле, спинном мозге. При этом тиреолиберин локализуется в нервных окончаниях. Поэтому можно предположить, что он служит медиатором или нейромодулятором.

Рецептор тиреолиберины:

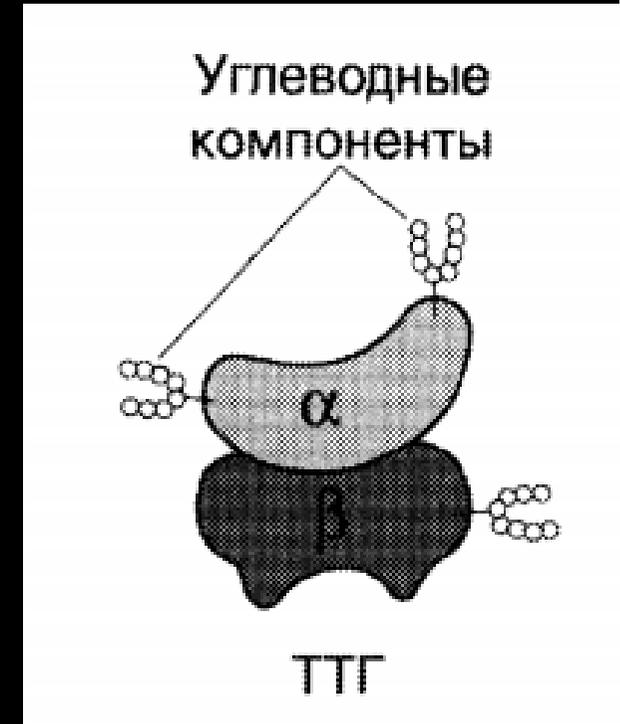


TRH - thyrotropin-releasing hormone

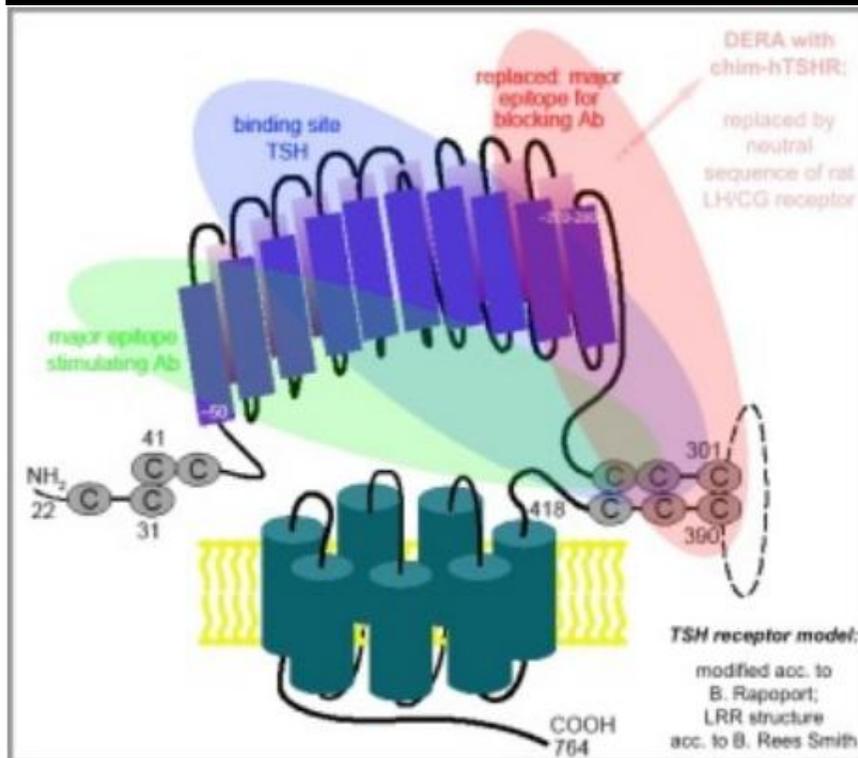
- ∅ относится к рецепторам, сопряженным с G - белками.
- ∅ При их активации стимулируется гидролиз ФИФ₂ и активируется протеинкиназа С.
- ∅ Конечным результатом стимуляции рецепторов является усиление синтеза и секреции ТТГ.

Действие ТТГ (тиреотропного гормона)

- ∅ ТТГ – гликопротеин (также как ЛГ и ФСГ).
- ∅ Стимуляция секреции ТТГ происходит под действием тиреолиберина, ингибирующее действие под действием T_3 , T_4 .
- ∅ Пик секреции ТТГ отмечается в часы, предшествующие сну, с последующим снижением в течение ночи.
- ∅ При связывании ТТГ с рецептором происходит активация АЦ и возрастает уровень внутриклеточного цАМФ.
- ∅ Более высокие концентрации ТТГ активируют фосфолипазу С, в результате чего усиливается гидролиз $ФИФ_2$, возрастает внутриклеточная концентрация Са и активируется протеинкиназа С.



Действие ТТГ (тиреотропного гормона)



- ❌ **Рецептор ТТГ состоит из 2 доменов: гликопротеид и ганглиозид (гликолипид, содержащий сиаловую кислоту). Для проявления биологического действия необходимо, чтобы ТТГ связался с обоими доменами рецептора.**
- ❌ **ТТГ оказывает на щитовидную железу 2 типа эффектов: одни проявляются в течении нескольких минут и включают *стимуляцию всех стадий синтеза и секрецию йодтиронинов.***
- ❌ **Проявление других эффектов требует нескольких дней: *стимуляция синтеза белков, фосфолипидов, нуклеиновых кислот, увеличение размеров и количества тиреоидных клеток.***

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ø Под влиянием ТТГ фолликулярными клетками щитовидной железы вырабатываются и поступают в кровь два основных йодсодержащих гормона :

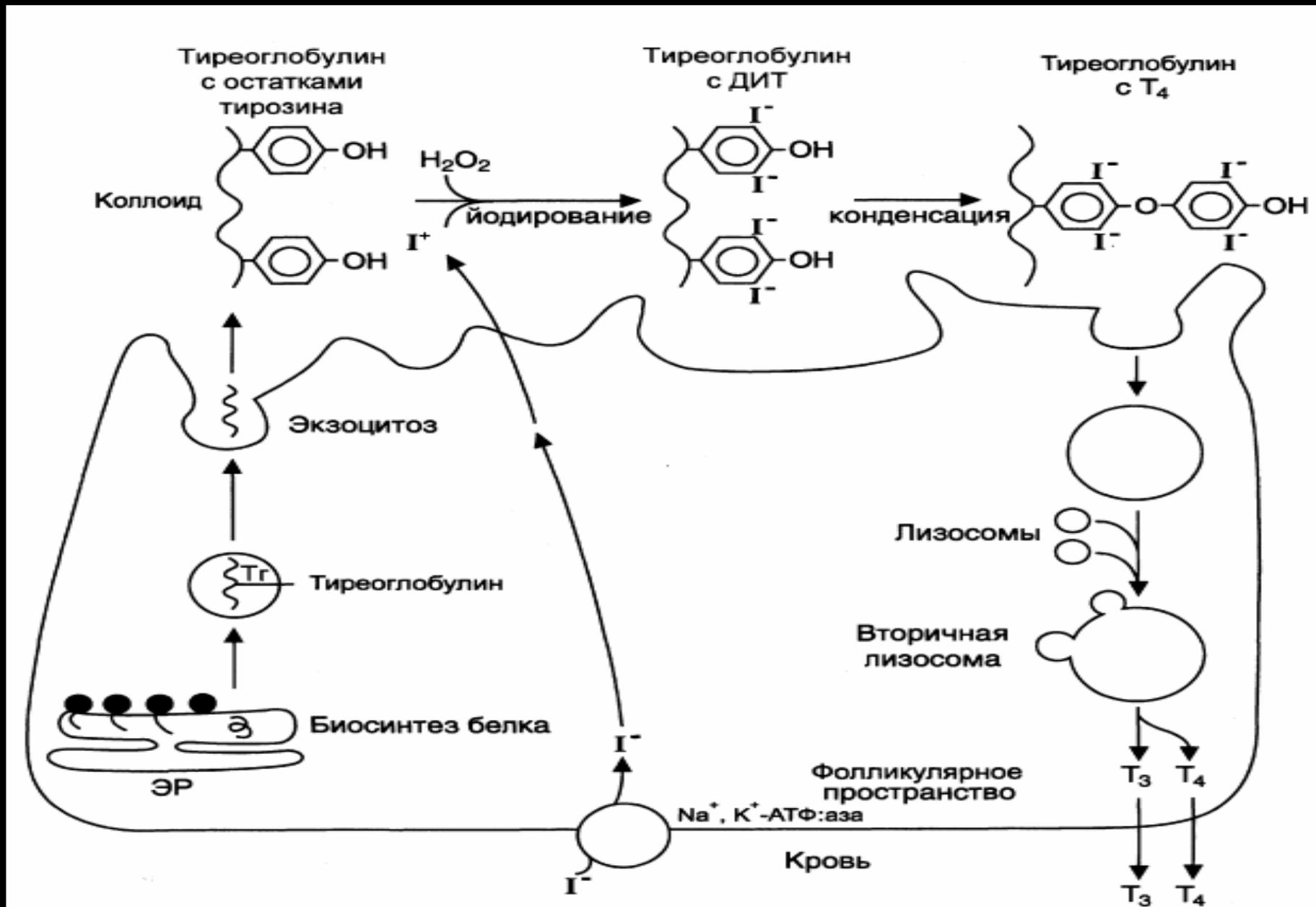
- тироксин (Т4);
- трийодтиронин (Т3).

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В жизни этих гормонов выделяют три основных этапа, которые контролируются ТТГ аденогипофиза:

- ∅ **Захват железой йодидов.**
- ∅ **Соединение йода с аминокислотой тирозином, которая содержится в молекуле тиреоглобулина, с образованием последовательно моно- и дийодтирозина.**
- ∅ **При соединении двух молекул дийодтирозина образуется тироксин (T_4), а при соединении монойодтирозина и дийодтирозина образуется трийодтиронин (T_3).**
- ∅ **На последнем этапе происходит освобождение гормонов в кровь.**

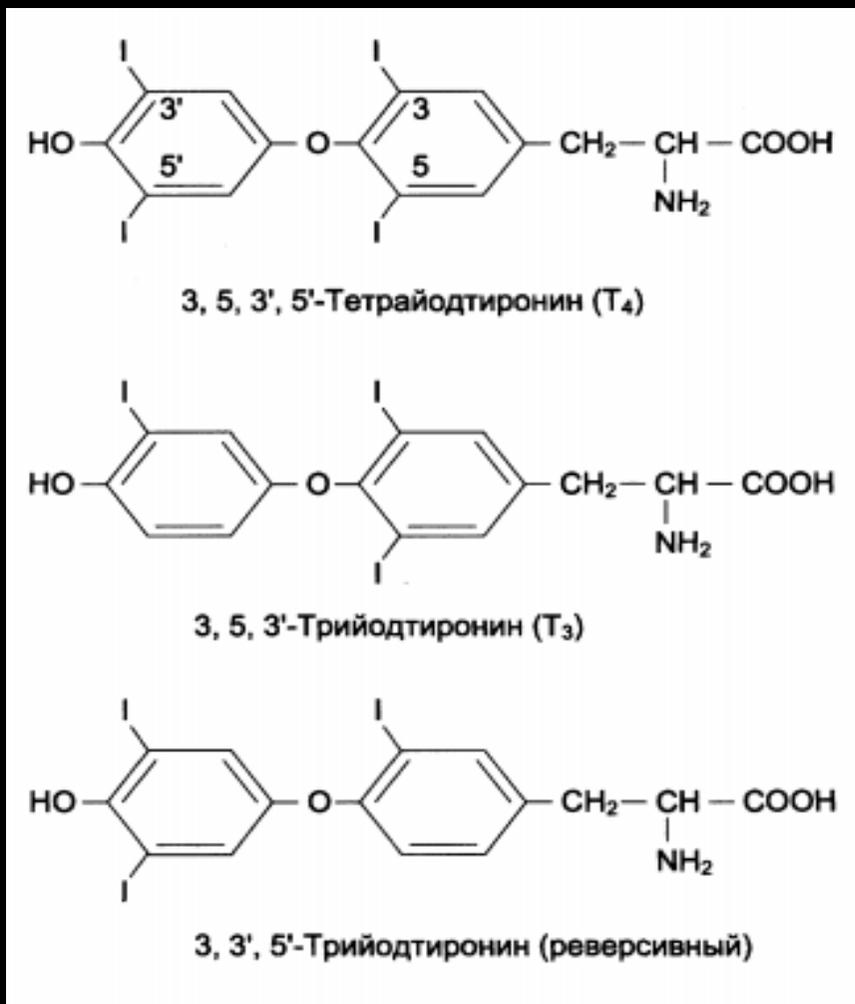
Схема синтеза йодтиронинов:



ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- ∅ В молекуле тироксина содержится четыре атома йода, в молекуле трийодтиронина - три.
- ∅ T_4 и T_3 находятся в плазме, частично, в связанном с белками и частично, в свободном состояниях.
- ∅ Содержание в плазме крови T_4 отражается количеством связанного с белками плазмы йода.
- ∅ Свободные гормоны являются физиологически активными, связанная фракция – резерв.
- ∅ Тироксина в щитовидной железе синтезируется в большем количестве, чем трийодтиронина, последний обладает большей (в пять раз) активностью в отношении большинства тканей организма.
- ∅ В периферических тканях около 30% T_4 переходит в T_3 .

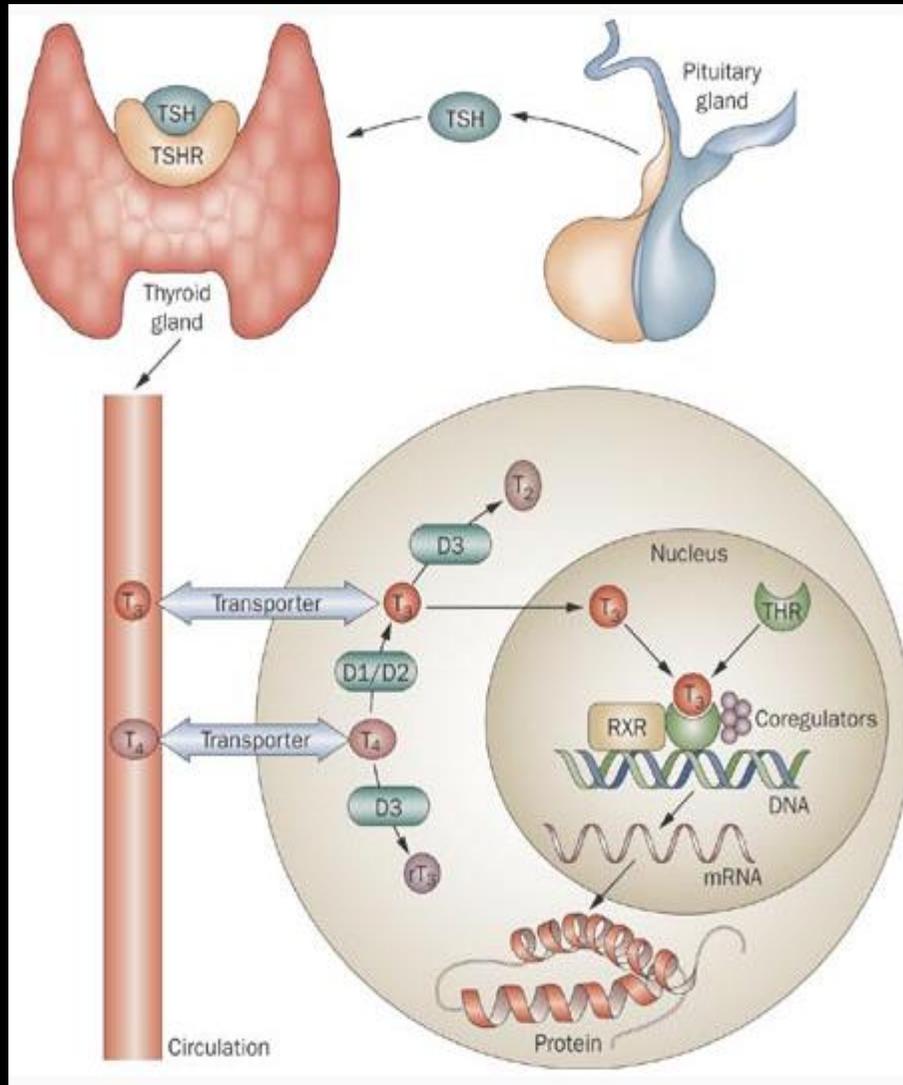
Тиреоидные гормоны – производные тирозина.



∅ Т₃ имеет более высокое сродство к внутриклеточному рецептору, чем Т₄.

∅ Т₄ считают прогормоном.

Действие тиреоидных гормонов:



- ❌ Рецепторы тиреоидного гормона локализуются в ядре и могут связывать специфические ДНК последовательности вне зависимости от присутствия тиреоидного гормона.
- ❌ В отсутствие гормона связывание рецепторов с их элементами отклика на ДНК приводит к репрессии соответствующих генов.
- ❌ Эффект самого гормона, по-видимому, заключается в активации уже связанного рецептора с одновременным подавлением его репрессирующей функции.

Действие тиреоидных гормонов на рост и развитие:

Ø Тиреоидные гормоны играют очень важную роль в развитии головного мозга. Развитие нервной ткани сопровождается появлением функционально-активных рецепторов тиреоидных гормонов, связанных с хроматином!

Ø В период наиболее активного развития нервной системы (от рождения до полугода) отсутствие тиреоидных гормонов приводит к необратимой умственной отсталости-кретинизму.

Ø В основе которой лежат: нарушение миграции нервных клеток и образования нервных связей, а также снижение числа синапсов. Тиреоидные гормоны регулируют на генном уровне синтез белка миелина.

Ø Введение тиреоидных гормонов в первые 2 дня жизни позволяет предотвратить эти нарушения.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНОВ И ИХ ПРЕПАРАТОВ

Влияние на терморегуляцию :

- Ø Влияют на проницаемость мембран митохондрий и стимулируют транспорт электронов в митохондриях, что сопровождается повышением потребления кислорода, основного обмена и температуры тела. При гиперсекреции эти показатели выходят за границы нормы.

Влияние на рост и дифференцировку тканей.

- Ø Контролирует синтез РНК в ядрах клеток, повышают активность многих клеточных ферментов, рост и созревание организма.

Влияние на процессы метаболизма:

- Ø Способствуют синтезу белков (анаболический эффект);
- Ø В высоких дозах катаболический эффект;
- Ø Увеличивается скорость катаболизма холестерина;
- Ø Оказывается влияние на водно-электролитный обмен (например, при гипофункции щитовидной железы - задержка воды и электролитов).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНОВ И ИХ ПРЕПАРАТОВ

Влияние на сердечно-сосудистую систему:

∅ Благодаря стимуляции аденилатциклазы и увеличению образования цАМФ в миокарде, тиреоидные гормоны повышают частоту и силу сердечных сокращений, поддерживают ударный объем сердца, МОК, артериальное давление и взаимно потенцируют действие катехоламинов.

Влияние на ЦНС:

∅ Повышается миелинизация нервных волокон.

Влияние на кровь:

∅ При гипофункции щитовидной железы развивается анемия.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В клинике могут встречаться состояния:

Ø **Гипофункция щитовидной железы**

Ø **Гиперфункция щитовидной железы.**

Гипофункция щитовидной железы

- ∅ При наличии у пациента симптомов гипотиреоза показано исследование ТТГ и свободного Т4 крови высокочувствительными методами.
- ∅ **Основная роль отводится определению ТТГ.**
- ∅ Исследование уровня свободного Т4 не является обязательным, а определение общего Т4 не имеет диагностического значения, так как его уровень зависит от содержания белков–транспортёров.
- ∅ Также нецелесообразно определение уровня Т3, так как при гипотиреозе ускоряется периферическая конверсия Т4 в Т3, вследствие чего уровень Т3 в сыворотке крови может быть нормальным.
- ∅ **Для первичного гипотиреоза характерно повышение уровня ТТГ и снижение свободного Т4. Выявление умеренного повышения уровня ТТГ в сочетании с нормальными значениями свободного Т4 характерно для *субклинического гипотиреоза.***

Гипофункция щитовидной железы

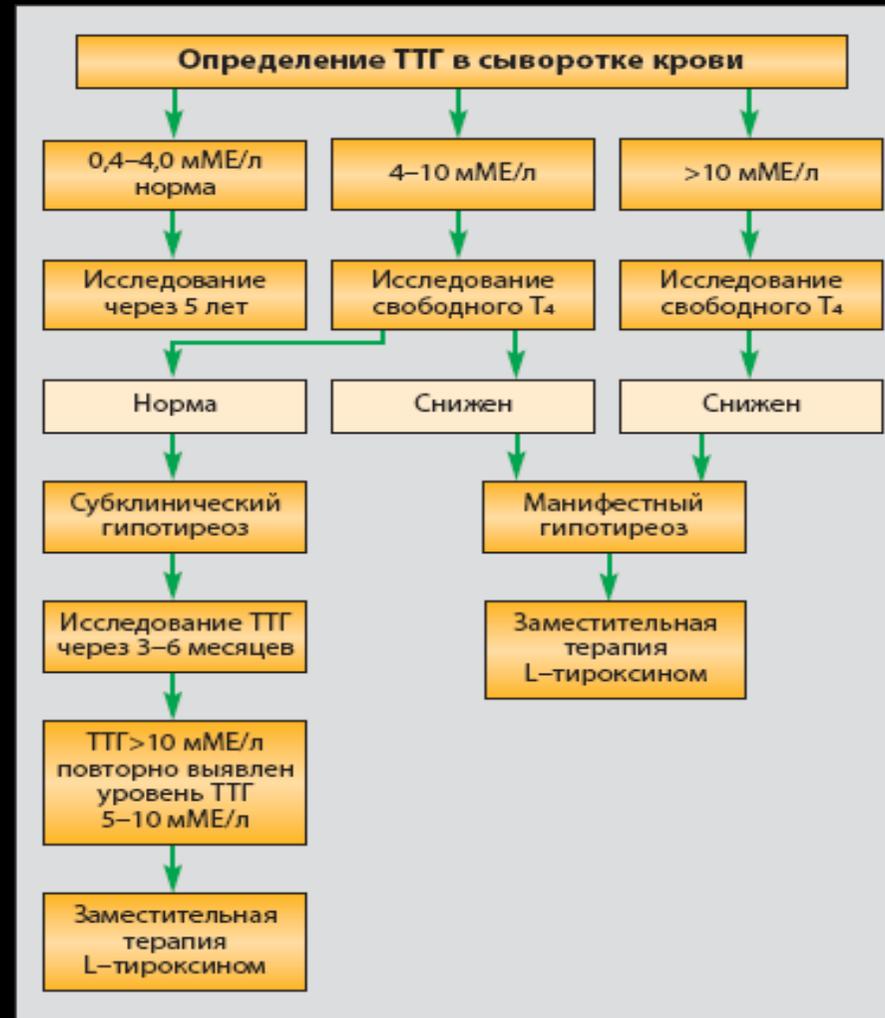


Рис. 1. Алгоритм диагностики гипотиреоза у взрослых

Гипотиреоз

Выделяют:

Ø **Первичный гипотиреоз - щитовидная железа не способна вырабатывать достаточно гормонов. Самый распространённый.**

Ø **Вторичный гипотиреоз - недостаточная выработка ТТГ при поражении гипофиза или гипоталамуса. Встречается редко.**

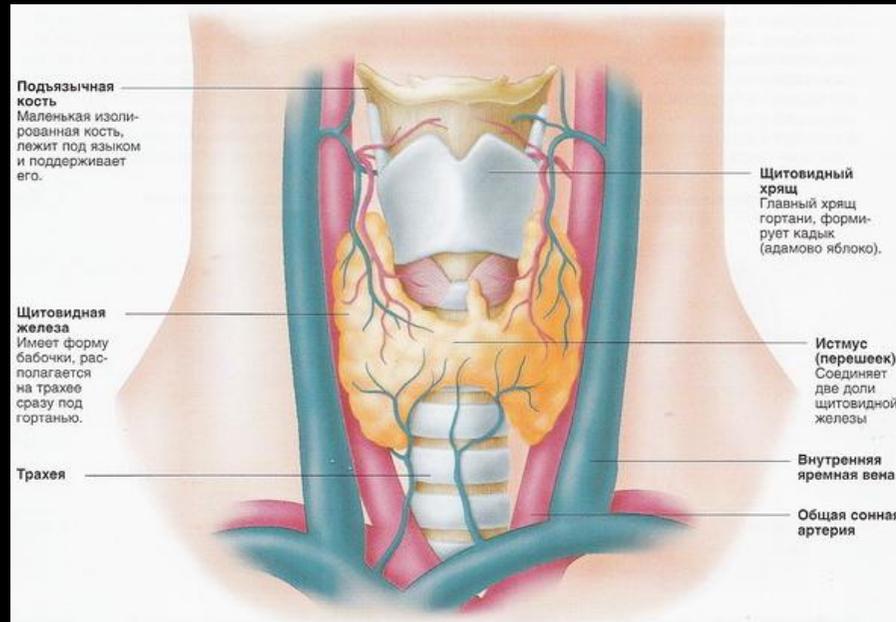
Ø **Врождённый гипотиреоз, ведущий к кретинизму.**

Гипотиреоз

Причины:

∅ дефицит йода

∅ хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото)
- (В крови циркулируют аутоантитела к йодидпероксидазе и, реже, к тиреоглобулину, также могут вырабатываться тиреоблокирующие антитела к рецептору ТТГ).



Кретинизм:

∅ Кретинизм обычно делят на эндемический и спорадический.

∅ Эндемический кретинизм расположен в тех же районах, что и эндемический зоб .

∅ И его причина- тяжёлый дефицит йода.
Иногда сопровождается зобом.

∅ Спорадический кретинизм при аномалиях развития щитовидной железы или нарушениях синтеза тиреоидных гормонов.

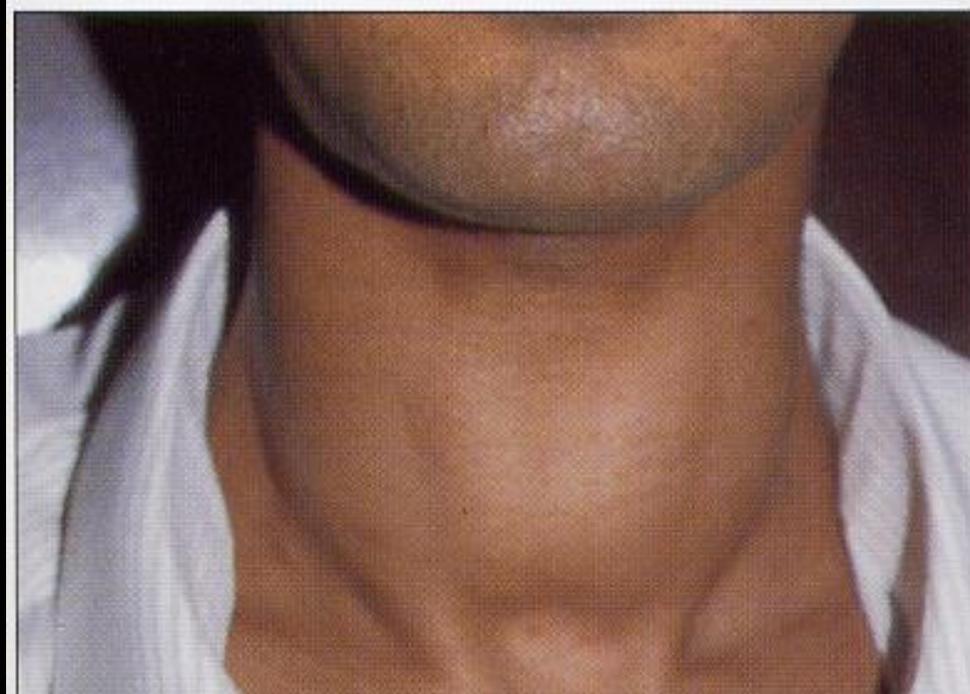
Гипофункция щитовидной железы

Гипотиреоз проявляется заторможенностью, вялостью, ослаблением умственной деятельности. Отмечаются три формы патологии:

- 1) Микседема (у взрослых).** Крайняя форма гипотиреоза (тяжелое течение заболевания, характеризующееся распространенным слизистым отеком кожи и подкожной клетчатки).
Гипотиреоидная кома - осложнение микседемы, характеризуется сердечно-сосудистой недостаточностью, сухой холодной кожей, отеком серозных оболочек и слизистых, нередко летальный исход.
- 2) Кретинизм (у детей).** Врожденная недостаточность щитовидной железы.
- 3) Эндемический простой зоб (первичный гипотиреоз).**

Гипотиреоз. Клинические признаки:

- Ø Лицо невыразительное, одутловатое и бледное.
- Ø Кожа холодная и сухая.
- Ø Волосы редкие, грубые и ломкие, шелушение кожи волосистой части головы.
- Ø Голос низкий, хриплый, речь замедленная.
- Ø Нарушен слух.
- Ø Плохой аппетит.
- Ø Депрессия.



Гипофункция щитовидной железы

- Ø При лабораторном подтверждении гипотиреоза больному необходимо проведение заместительной терапии. **Левотироксин** является одним из наиболее часто используемых в клинической практике лекарственных препаратов. Впервые тироксин был получен в 1915 году Kendall, а в 1927 году Harrington & Barger осуществили его синтез.
- Ø Более 100 лет в клинической практике использовались препараты, изготовленные из высушенных щитовидных желез крупного рогатого скота. Они состояли из тиреоглобулина, содержащего L-T4 и L-T3, йода. Эти препараты обладали недостатками – сложность и ненадежность стандартизации, высокое содержание йода, при длительном хранении усиливался переход T4 в T3, возможная аллергия к животному белку, опасность содержания вируса «бешенства коров». В настоящее время препараты, полученные из высушенных щитовидных желез животных, не используются.
- Ø Открытие в 1970 году Braverman & Sterling периферического превращения тироксина в трийодтиронин послужило основой к использованию в дальнейшем монотерапии синтетическим L-тироксином.

Для лечения всех трех форм гипотиреоза используют следующие препараты :

∅ **ТИРЕОИДИН** - препарат высушенных щитовидных желез крупного рогатого скота (Т4+Т3).

Остальные препараты синтетические.

∅ **L-ТИРОКСИН**- левотироксин

∅ **ЛИОТИРОНИН** - препарат трийодтиронина.



ТИРЕОИДИН

- ∅ **ТИРЕОИДИН** (Thyreoidinum; вып. в порошках и таблетках по 0,05 и в таблетках, покрытых оболочкой по 0,1 и 0,2).
- ∅ Препарат доступен, дешев. Порошок получают из высушенных, обезжиренных щитовидных желез убойного скота. Содержит тироксин и трийодтиронин.
- ∅ Основной проблемой при использовании препарата является переменная активность.

Показания к применению :

- ∅ Кретинизм (желательно, чтобы лечение было начато как можно раньше, так как развитие мозга, в основном, заканчивается к третьему году жизни человека).
- ∅ Микседема.

ТИРЕОИДИН

Побочные эффекты :

Ø **аллергические реакции;**

Ø **явления тиреотоксикоза (при передозировке): тахикардия, потливость, слабость, ухудшение течения ишемической болезни сердца, ухудшение течения СД и др.**

ТРИЙОДТИРОНИНА ГИДРОХЛОРИД - ЛИОТИРОНИН

- ∅ **ТРИЙОДТИРОНИНА ГИДРОХЛОРИД** (выпускается в таб. по 0,02 и 0,05).
- ∅ Этот препарат является синтетическим средством, соответствующим по строению и действию естественному гормону щитовидной железы.
- ∅ Препарат быстрее всасывается, оказывает более быстрый эффект и действует в целом быстро, но коротко.
- ∅ Начало действия - через 4-8 часов, максимальный эффект развивается через 24 часа. Действие препарата постепенно снижается в течение недели (период полуэлиминации - два дня).
- ∅ Препарат используется по тем же показаниям, что и тиреоидин, но в основном, при подострых состояниях.

ТРИЙОДТИРОНИНА ГИДРОХЛОРИД

Показания к применению:

- ∅ Первичный гипотиреоз и микседема, кретинизм (более целесообразным является использование препарата в первой стадии лечения).
- ∅ При частичной аденоэктомии щитовидной железы при ее гиперфункции.
- ∅ При резистентности к тиреоидину.
- ∅ При микседематозной коме и психозе.
- ∅ Побочные эффекты те же, что у тиреоидина.

L-тироксин

- ∅ **ЛЕВОТИРОКСИН (L-тироксин) - синтетический аналог тироксина.**
- ∅ **Выпускается в таблетках по 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200 мкг.**
- ∅ **Отличается от предыдущих препаратов тем, что медленно всасывается, медленно выводится, терапевтический эффект наблюдается через 7-12 дней. Назначают препарат один раз в сутки.**
- ∅ **Показания и побочные эффекты те же.**

Синтетические комбинированные препараты:

- ∅ **ТИРЕОКОМБ** (содержит T_3 , T_4 и калия йодид);
- ∅ **ТИРЕОТОМ** (содержит T_3 и T_4).
- ∅ Кроме того, при тиреотоксикозе используют бета-адреноблокаторы (пропранолол, метопролол) с целью снижения тахикардии и т. п.

Потребление йода.

Ø Для синтеза тиреоидных гормонов необходимо поступление достаточных количеств йода.

Ø Если йода не хватает, синтез тиреоидных гормонов снижается. → В ответ возрастает секреция ТТГ, происходит гиперплазия щитовидной железы. → Вследствие чего происходит более активное извлечение йодида из крови в тироциты. → Что обеспечивает синтез достаточного количества тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) при лёгком и умеренном дефицитах йода.

Ø Суточная потребность йода для детей: 40-120 мг.

Ø Для взрослых: 150 мг.

Ø Для беременных и при лактации 200 мг.

ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ В СВЯЗИ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЙОДА В ПИШЕ И ВОДЕ:

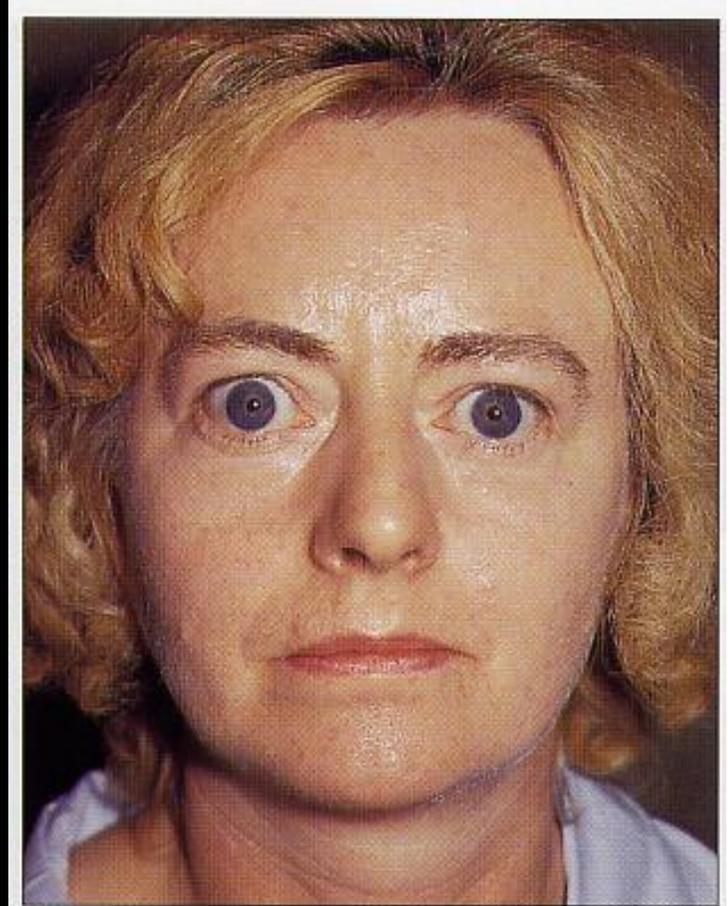
- ∅ **ЙОДИД КАЛИЯ: АНТИСТРУМИН,
ЙОДОМАРИН, ЙОДИД 100 и 200;**
- ∅ **ЙОДТИРОКС (левотироксин + йодид
калия);**
- ∅ **ТИРЕОКОМБ (Т3+Т4+ калия йодид)**

Тиреотоксикоз

Ø Тиреотоксикоз- синдром, вызванный повышением уровня свободных тиреоидных гормонов в крови.

Ø Гиперфункция щитовидной железы - не единственная причина тиреотоксикоза.

Ø При *скрытом тиреотоксикозе* симптомы почти отсутствуют, но в сыворотке снижен уровень ТТГ при нормальных уровнях Т3 и Т4.



Тиреотоксикоз.

Ø Диффузный токсический зоб – самая частая причина тиреотоксикоза с высоким поглощением щитовидной железой радиоактивного йода (60-90% случаев).

Ø В крови появляются тиреотоксические аутоантитела класса IgG, которые связываются с рецепторами ТТГ и активируют их.

Тиреотоксикоз

- Ø У больных наблюдается: тиреотоксический зоб (одиночный узел или множественные узлы) с гаплотипами HLA-B8, HLA-DR3;
- Ø Экзофтальм (обусловленный аутоиммунным воспалением и инфильтрацией лимфоцитами ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц) – проявляется примерно у половины больных, на УЗИ и КТ выявляется практически у всех больных;
- Ø Повышенная теплопродукция,
- Ø Психомоторное возбуждение,
- Ø Кожа гиперимирована, влажная, теплая,
- Ø Мышечная сила снижена.
- Ø Наблюдается повышение аппетита, ведущее к истощению.
- Ø Тахикардия
- Ø Основной обмен повышен от 20% до 60%.



Тиреотоксикоз

Ø Тиреотоксикоз сопровождается инсулинорезистентностью (из-за нарушений на пострецепторном уровне в печени и периферических тканях). Что проявляется истощением запасов гликогена и усилением гликонеогенеза.

Ø Увеличивается всасывание глюкозы в кишечнике.

Ø В результате развивается компенсаторная гиперинсулинемия для поддержания уровня глюкозы в плазме.

Ø На этом фоне может проявиться ранее не диагностированный сахарный диабет, а у лиц, получающих инсулин, потребность в препарате может возрасти.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТИРЕОЗА

∅ В целом выделяют две группы антитиреоидных препаратов

I. Ингибиторы синтеза гормонов

∅ ТИАМАЗОЛ (МЕРКАЗОЛИЛ).

∅ КАРБИМАЗОЛ

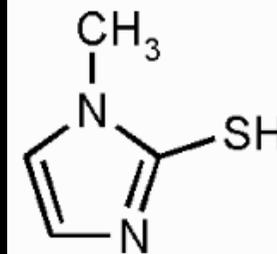
∅ ПРОПИЛТИОУРАЦИЛ.

II. Препараты йода (йодиды).

III. Средства, уменьшающие поглощение йода щитовидной железой.

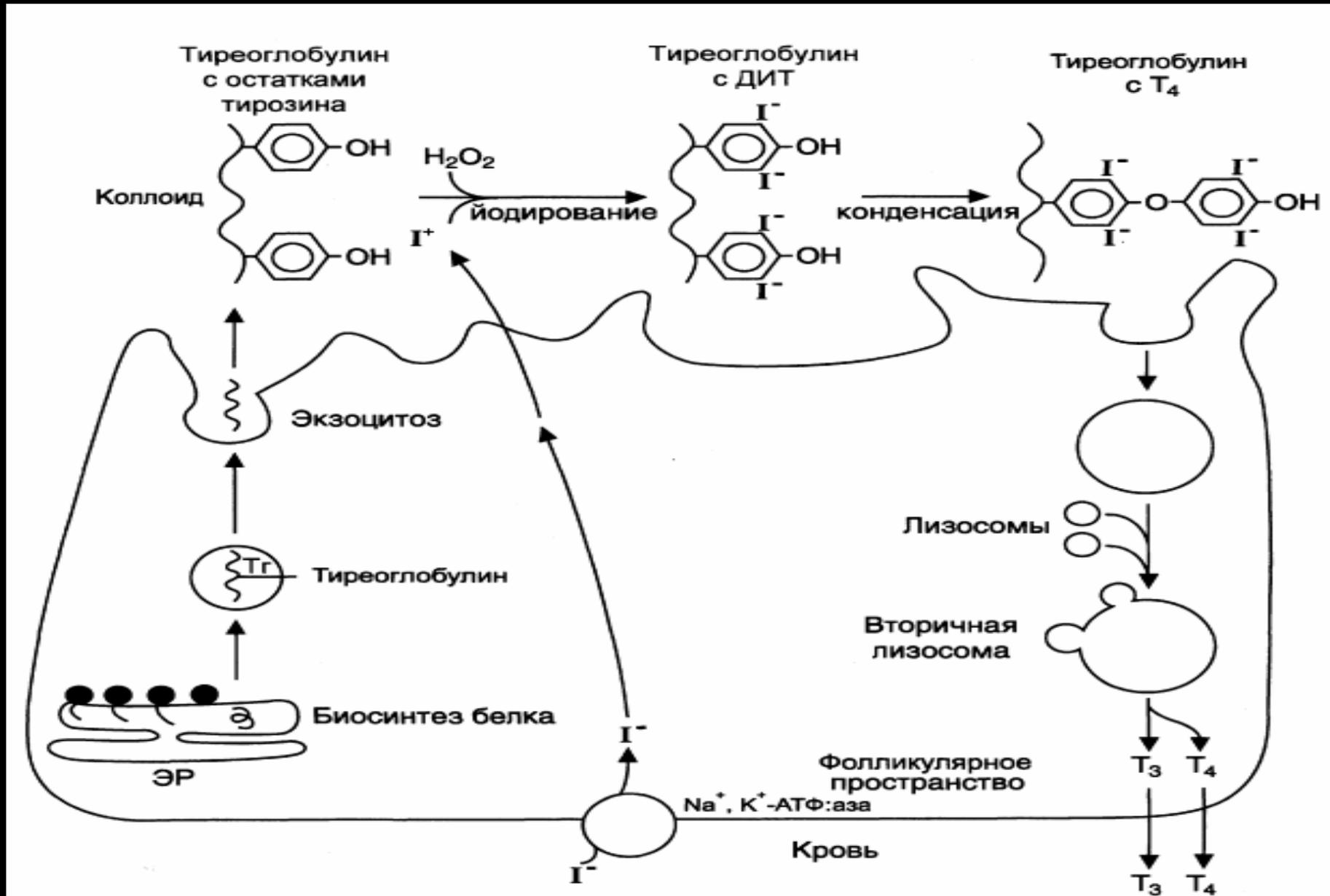
∅ ПЕРХЛОРАТ КАЛИЯ.

ТИАМАЗОЛ (МЕРКАЗОЛИЛ)



- ∅ **Thiamazole; вып. в таб. по 0,005 - синтетик, легко растворимый в спирте и воде.**
- ∅ **Препарат вызывает снижение синтеза тироксина в железе путем подавления фермента оксидазы.**
- ∅ **Ингибируя фермент тиреоидную пероксидазу, которая окисляет йод в активную форму и способствует йодированию тирозина и образованию гормонов T₃ и T₄.**
- ∅ **Снижается основной обмен.**

Схема синтеза йодтиронинов:



ТИАМАЗОЛ (МЕРКАЗОЛИЛ)

- Ø Имеет длительный латентный период,
- Ø Клинический эффект развивается через 1-2 недели, а максимальный - в течение 4-8 недель.
- Ø Препарат обычно назначается на длительный период - в среднем на один год и более.

ТИАМАЗОЛ (МЕРКАЗОЛИЛ)

Побочные эффекты :

∅ Зобогенный эффект - гиперплазия щитовидной железы в ответ на активный синтез ТТГ аденогипофизом - реализация эффекта обратной связи: мерказолил вызывает снижение синтеза гормонов железы, в результате чего увеличивается синтез рилизинг - гормонов, что влечет за собой увеличение выброса ТТГ и, как следствие, разрастание щитовидной железы.

ТИАМАЗОЛ (МЕРКАЗОЛИЛ)

Побочные эффекты :

- ∅ Угнетение кроветворения (лейкопения, апластическая анемия, агранулоцитоз). Могут развиваться очень быстро (агранулоцитозу предшествует боль в горле и лихорадка).
- ∅ Кожная сыпь (препарат влияет на нуклеиновый обмен).
- ∅ Лимфоаденопатия.
- ∅ Препарат проникает через плаценту, вызывая угнетение развития плода.
- ∅ Легко проникает в грудное молоко матери.

Йодиды (препараты йода):

ØЙодид был единственным средством для лечения тиреотоксикоза до появления антитиреоидных препаратов. Его эффект проявляется очень быстро, что важно при тяжёлом тиреотоксикозе.

ØЙодид в высоких концентрациях влияет практически на все этапы метаболизма йода в ЩЖ.

ØВысокие концентрации йода в системном кровотоке приводит по принципу отрицательной обратной связи к:

Ûторможению выработки гипофизом тиреотропного гормона.

Ûйодид подавляет собственное поглощение в ЩЖ.

Ûйодид подавляет синтез йодтирозинов и йодтиронинов – Феномен Вольфа-Чайкова (он длится около 2х суток, после чего исчезает, за счет снижения экспрессии гена, кодирующего переносчик Na-I).

ØПри этом размеры железы и ее васкуляризацию уменьшаются, увеличивается плотность тканей, что облегчает проведение операции по удалению зоба.

ØЕсли лечение продолжать длительно, то выраженность тиреотоксикоза становится такой же или ещё большей.

Препараты йода

Показания:

- ∅ Подготовка к операции
- ∅ Как монотерапия длительно не используются, так как железа через несколько недель перестает реагировать на их блокирующее действие, а отмена йодидов может привести к резкому усилению проявлений тиреотоксикоза на фоне обогащенной йодом железы.

Побочные эффекты:

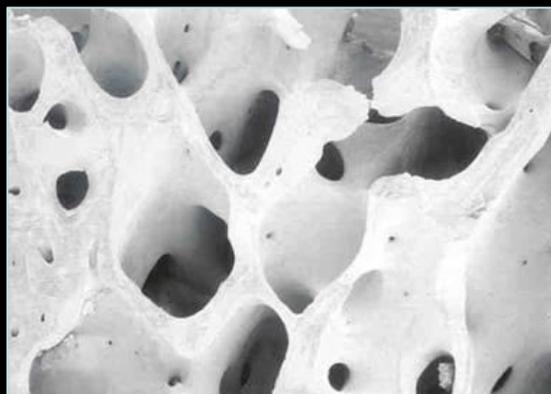
- ∅ Симптомы йодизма (металлический вкус во рту, избыточная саливация, слезотечение, угревидная сыпь, усиление секреции бронхиальных желез, редко - анафилактическая реакция).

ОСТЕОПОРОЗ: эпидемиология в РФ

- ∅ **Остеопороз – одна из важнейших проблем современной медицины;**
- ∅ **Частота ОП постоянно нарастает;**
- ∅ **По крайней мере 1 клинически выраженный перелом у лиц старше 50 лет отмечается у:**
 - **24% женщин;**
 - **13% мужчин.**

Остеопороз: определение понятия

Нормальная кость



Остеопороз



Определение ВОЗ¹

Ø «Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся низкой плотностью кости и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к повышенной хрупкости костей».

Определение NIH (National Institute of Health)²

Ø «Остеопороз является заболеванием скелета, которое характеризуется снижением прочности кости, приводящим к повышенному риску переломов».

1. Genant HK, et al. *Osteoporos Int.* 1999;10:259-264.

2. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA.* 2001;285:785-795.

Определение понятий

Остеопороз

(Национальный институт здоровья США, 2000)

∅ Заболевание скелета, характеризующееся нарушением прочности кости, что приводит к повышению риска переломов. Прочность кости определяется ее плотностью и качеством

Остеопоротический перелом

∅ Перелом, произошедший в результате минимальной травмы (падения из положения стоя или ниже) или без нее

Критерии остеопороза (ВОЗ) на основании интерпретации показателей МПК

∅ Снижение минеральной плотности кости (МПК) более, чем на 2,5 SD (стандартных отклонений) от средних показателей молодых женщин

ОСТЕОПОРОЗ

СИСТЕМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СКЕЛЕТА

- КОСТНОЙ МАССЫ
+
НАРУШЕНИЕ МИКРОАРХИТЕКТониКИ
КОСТНОЙ ТКАНИ

- ХРУПКОСТИ КОСТИ
+
- РИСКА ПЕРЕЛОМОВ

ПОЗВОНОЧНИК

ПРЕДПЛЕЧЬЕ

БЕДРО (шейка)

Костное ремоделирование: схема

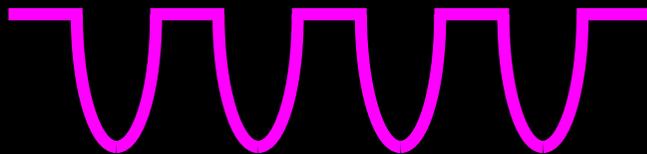
В НОРМЕ

РЕЗОРБЦИЯ КОСТИ
(остеокласты)

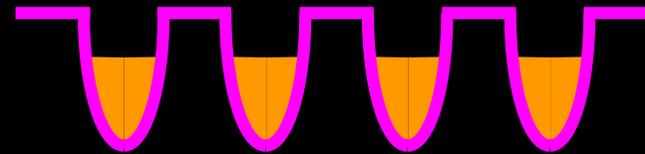
ОБРАЗОВАНИЕ КОСТИ
(остеобласты)



ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ



Повышенная резорбция - увеличение числа глубины лакун резорбции



Неполное заполнение лакун резорбции новой костью

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА

ПЕРВИЧНЫЙ (85%)

- Ø ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ (I типа)
- Ø СЕНИЛЬНЫЙ (II типа)
- Ø ювенильный
- Ø идиопатический

БОЛЕЗНИ КРОВИ

- Û Миеломная болезнь
- Û Лейкозы, лимфомы

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

- Û Нарушение всасывания
- Û Заболевания печени

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

- Û ХПН
- Û Канальцевые нарушения

РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

- Û Ревматоидный артрит
- Û Системная красная волчанка
- Û Анкилозирующий спондилоартрит

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

- Û Несовершенный остеогенез
- Û Синдром Марфана

ВТОРИЧНЫЙ (15%)

ЛЕКАРСТВА

- Û Глюкокортикоиды
- Û Антиконвульсанты,
- Û Цитостатики,
- Û Тиреоидные гормоны, Антациды

ЭНДОКРИННЫЕ БОЛЕЗНИ

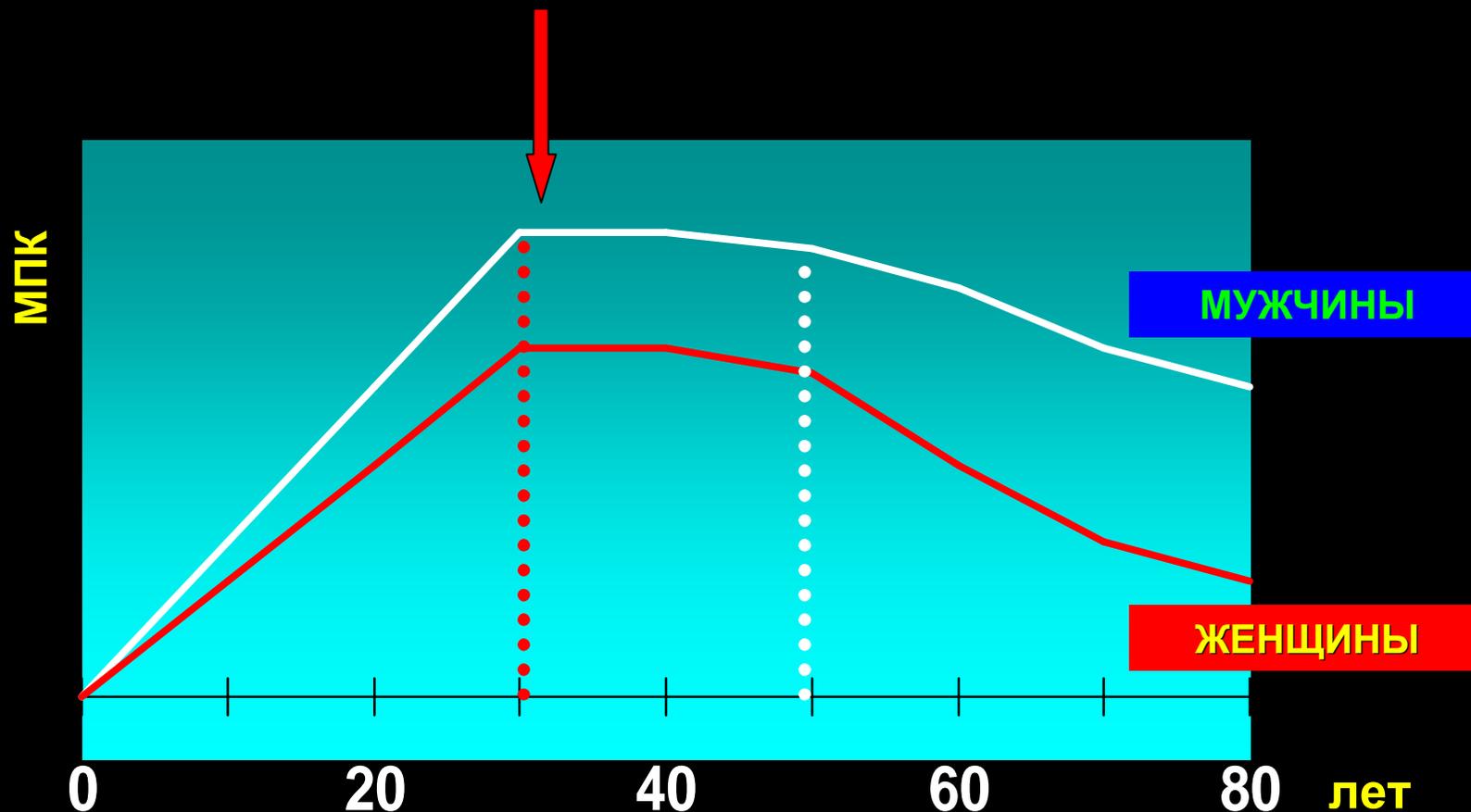
- Û Болезнь / синдром Иценко-Кушинга
- Û Тиреотоксикоз
- Û Гипогонадизм
- Û Гиперпаратиреоз
- Û Сахарный диабет I типа

ДРУГИЕ СОСТОЯНИЯ

- Û Овариэктомия
- Û Иммобилизация
- Û Алкоголизм
- Û Трансплантация

Динамика массы костной ткани в зависимости от возраста

ПИКОВАЯ КОСТНАЯ МАССА

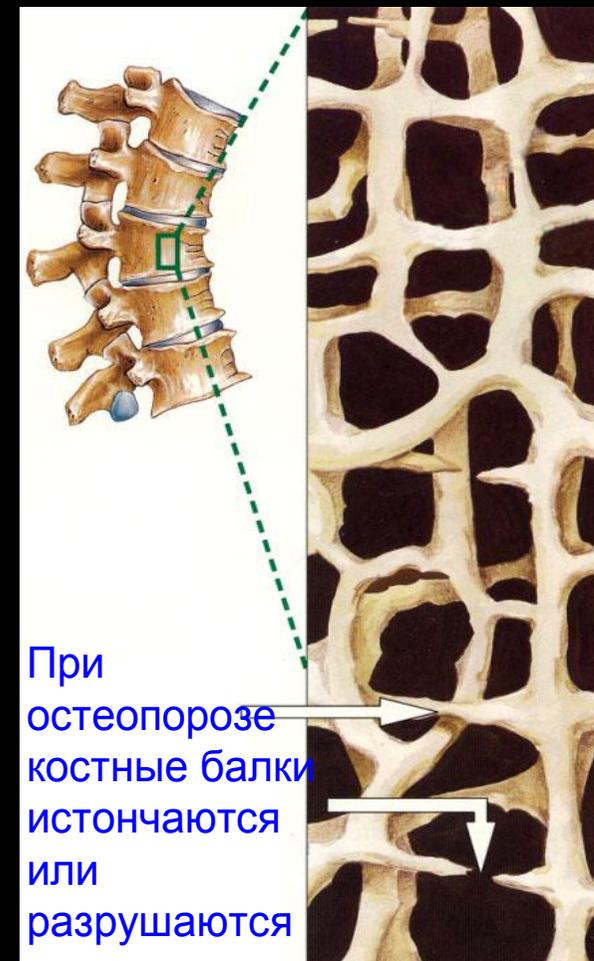


Изменения костной ткани при остеопорозе

Нормальная кость
в возрасте 30 лет



Кость при остеопорозе
в возрасте 70 лет



Диагностика остеопороза



Компрессионные переломы грудных позвонков уменьшают рост и формируют грудной кифоз. Компрессионные переломы позвонков часто сопровождаются хронической болью в спине.

Прогрессирующий грудной кифоз рост («горб вдовы») сопровождается снижением роста, выпячиванием живота.

Диагностика остеопороза

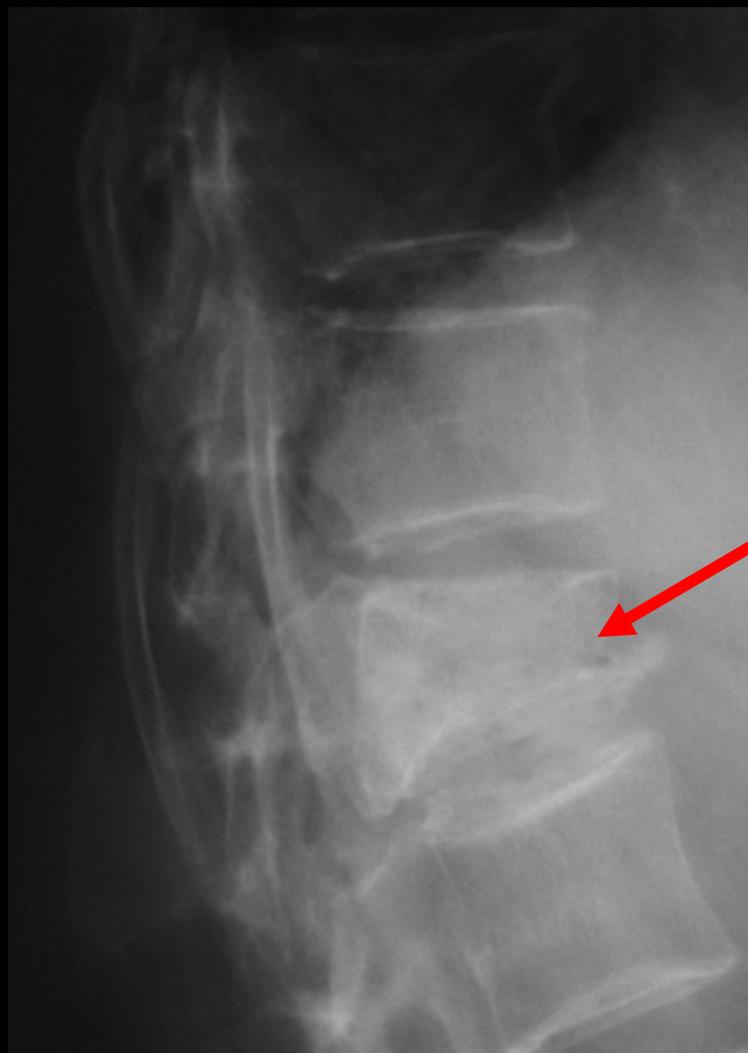
Клиническая картина

- Ø нередко симптоматика отсутствует
- Ø боли в спине
- Ø уменьшение роста (более 2.5 см за 1 год, либо 4 см за жизнь)
- Ø появление сгорбленности
- Ø переломы костей при минимальной травме (падение с высоты своего роста, кашле, чихании, неловком движении)

Диагностика остеопороза

- ∅ Инструментальные методы;
- ∅ Рентгенография костей скелета:
 - ограниченное значение (изменения на снимках только при значительном снижении МПК – 30% и более, опыт рентгенолога).
 - роль в диагностике переломов, в первую очередь позвонков – рентгеноморфометрия.
- ∅ «Золотой стандарт» – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия) – ранняя диагностика;
- ∅ Ультразвуковая денситометрия – менее точный метод (для скрининговых исследований);
- ∅ Количественная компьютерная томография.

Компрессионный перелом тела позвонка



КРИТЕРИИ ОСТЕОПОРОЗА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДЕНСИТОМЕТРИИ (ВОЗ)

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ (МПК)

∅ НОРМА	<1 SD
∅ ОСТЕОПЕНИЯ	1-2.5 SD
∅ ОСТЕОПОРОЗ	>2.5 SD
∅ ТЯЖЕЛЫЙ	>2.5 SD
∅ ОСТЕОПОРОЗ	+ перелом(ы)

SD (Standart Deviation) - стандартное отклонение от МПК молодых здоровых лиц

Основная цель лечения остеопороза: предотвращение переломов

Улучшение
качества кости

Профилактика
падений

Увеличение
МПК

Предотвращение переломов

Стоимость переломов бедра для популяции Москвы



**Лечение
и реабилитация
1 больного
2.700 USD**



**Число переломов
шейки бедра
(162 на 1 млн.)
13.000**



**Общая стоимость
переломов бедра
за 1 год
35 млн. USD**

*Some economic aspects of osteoporosis in Russia. Leparski E.A., Nassonova V.A, Scripnikova I.A, Zagorodniy N.V.
Center for Preventive Medicine, Institute of Rheumatology, Hospital 13, Moscow.*

*Abstracts from the IFSSD-WHO-EFFO Social and economic aspects of osteoporosis,
December 4-6, 1997, Liege, Belgium. Calcif. Tissue Int., 1997, 61: 499-512.*

Рекомендации по лечению остеопороза

МПК (Т-критерий)	Диагноз	Риск переломов	Рекомендации
+2 до -1 SD	Норма	Низкий	Диета, упражнения
-1 до -2.5 SD	Остеопения	Умеренный	Препараты Са, витамина D
Более -2.5 SD	Остеопороз	Высокий	Препараты патогенетического лечения
Более -2.5 SD + переломы	Тяжелый остеопороз	Очень высокий	Препараты патогенетического лечения максимально интенсивно

ПРЕПАРАТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

1. ИНГИБИТОРЫ РЕЗОРБЦИИ КОСТИ (кальцитонин лосося, бисфосфонаты, эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов)

- ∅ **Препараты выбора в лечении остеопороза**
- ∅ **Снижают частоту переломов - доказано
в многоцентровых рандомизированных
плацебоконтролируемых исследованиях**
- ∅ **Зарегистрированы FDA* для лечения
остеопороза**

(**Food and Drug Administration - Администрация по
контролю качества лекарств и пищевых
продуктов, США*)

ПРЕПАРАТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

2. СТИМУЛЯТОРЫ КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ
(фториды)

3. МНОГОПЛАНОВОГО ДЕЙСТВИЯ (витамин D)

∅ Применяются только в комплексном лечении
(не в виде монотерапии)

∅ Не доказано снижение частоты переломов
в многоцентровых рандомизированных
плацебоконтролируемых исследованиях

∅ Не зарегистрированы FDA для лечения
остеопороза.

Группы препаратов для лечения ОП

∅ Антирезорбтивные средства

- бисфосфонаты (Фосамакс, Бонвива)
- кальцитонин (Миакальцик)
- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов СМЭР (Эвиста)

∅ Анаболические средства

- терипаратид [rhPTH(1-34)] – (Форстео)

∅ Другие средства

- стронция ранелат (Бивалос)

Бисфосфонаты

- Ø *Первое поколение:* **этидронат** (дидронель), **клодронат** (бонифос), **этидронат калия и натрия** (ксидифон);
- Ø *Второе поколение* - **алендронат** (фосамакс), **памидронат** (аредия, аминомакс);
- Ø *Третье поколение* - **ризендронат** и **ибандронат** (бонвива).

Бисфосфонаты

Фармакодинамика

- ∅ **Препараты замедляют** растворение кристаллов гидроксиапатита скелетной системы за счет их особых физико-химических свойств.
- ∅ Угнетают активность остеокластов, **уменьшают резорбцию костной ткани.**
- ∅ **Вводят внутривенно капельно и внутрь.**
- ∅ **Терапия длительная.**

Применение:

- ∅ **Остеопороз.**
- ∅ **Гиперкальциемия.**

Бисфосфонаты

∅ Продолжительность ремиссии после прекращения введения препаратов может превышать 2 года.

Побочные эффекты

∅ Аллергические реакции,

∅ Нефротоксичность,

∅ Локальные раздражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ,

∅ Эрозии пищевода,

∅ Гастрит.

Алендронат (Фосамакс)

- ∅ **Кратность введения:** 10мг. – 1раз в день, форте 70мг. - 1 раз в неделю – плохая комплаентность;
- ∅ **Противопоказан при заболеваниях пищевода;**
- ∅ **Следует принимать за 30 мин до или спустя 1.5 часа после еды, сохраняя положение «сидя или стоя» в течение получаса после приема;**
- ∅ **Фосаванс – (комбинация алендроната в сочетании с витамином D).**

Ибандронат (Бонвива)

- ∅ **Новый препарат на рынке;**
- ∅ **Капсулы 150 мг с кратностью введения – 1 раз в месяц – проблема комплаентности;**
- ∅ **Повышает МПК позвонков на 6.6%, бедра на 4.2%;**
- ∅ **Снижает риск вертебральных переломов на 62% (по данным исследования с применением ежедневной или интермиттирующей (20 мг еженедельно) схемы применения);**
- ∅ **Данных по снижению риска внепозвоночных переломов (в т.ч. бедра) нет;**
- ∅ **Сложность процедуры приема – необходимость соблюдения положения «сидя или стоя» – 1 час.**

Золедроновая кислота (Зомета)

- Ø **Новый препарат на рынке;**
- Ø **4 мг.- 1 раз в месяц в/в.**
- Ø **Основное побочное действие золедроната нефротоксическое, в отличие от памидроната и ибандроната^A.**

Кальцитонин

Кальцитонины:

Ø Миакальцик;

Ø Кальсинар;

Ø Кальцитрин.

Кальцитонин

- ∅ Препарат получают из щитовидной железы. Гормон секретруется при низком содержании кальция во внеклеточной жидкости.
- ∅ Кальцитрин - из щитовидной железы свиньи.
- ∅ Кальсионар и миакальцик - синтетические полученные из лососевых пород рыб препараты.

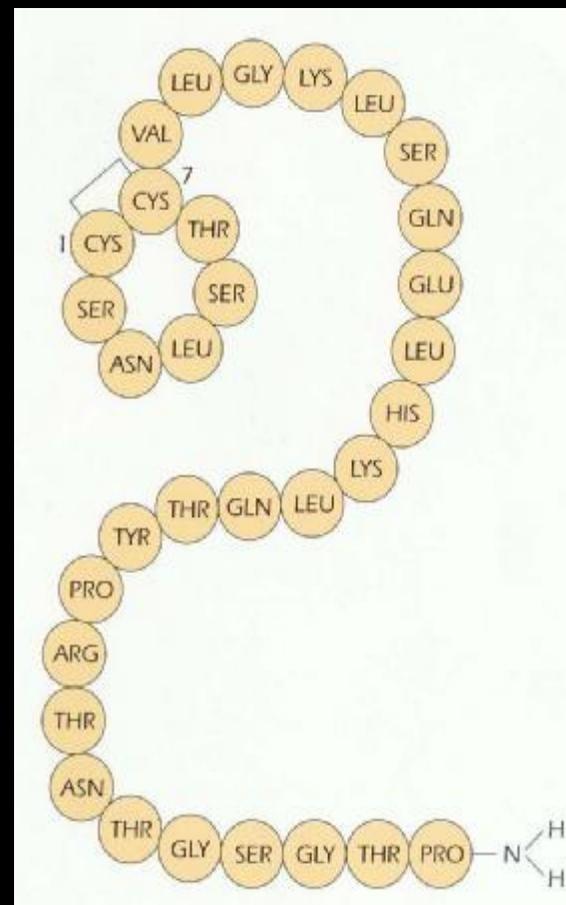
Кальцитонин лосося

- ∅ Наиболее активен из всех кальцитонинов
- ∅ По сравнению с кальцитонином человека
 - в 10-40 раз активнее
 - в 10 раз длительнее действует

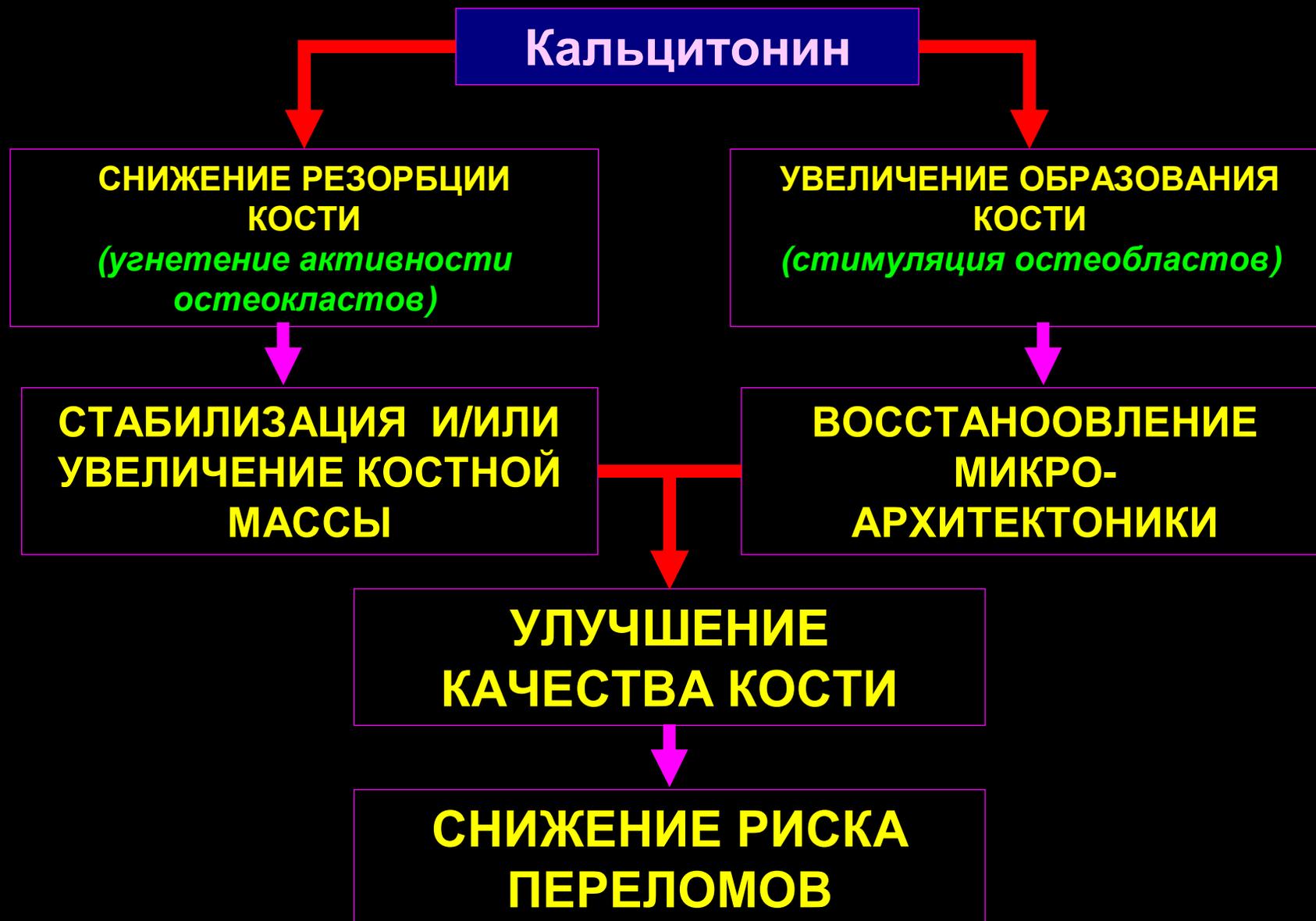


Кальцитонин: общая характеристика

- ∅ Синтетический кальцитонин лосося;
- ∅ Кальциево-фосфорного обмена регулятор;
- ∅ Гормон, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы;
- ∅ Антагонист паратиреоидного гормона;
- ∅ Имеет большее (в сравнении с кальцитонинами млекопитающих) сродство к рецепторам.



ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИТОНИН НА КОСТНУЮ ТКАНЬ



МЕХАНИЗМ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КАЛЬЦИТОНИНА

ЦЕНТРАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

∅ Взаимодействие со специфическими рецепторами центральной нервной системы;

∅ Повышение уровня эндогенных опиатов (β-эндорфина);

ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

∅ Снижение синтеза простагландинов, тромбоксана, других гуморальных факторов.

СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ КАЛЬЦИТОНИНА

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ:

∅ угнетение экзокринной секреции желудка, поджелудочной железы.

ПОЧКИ:

∅ мягкое диуретическое действие.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА:

∅ вазодилатация;

∅ симпатомиметическое действие.

КАЛЬЦИТОНИН НАЗАЛЬНЫЙ СПРЕЙ: ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ∅ Лечение постменопаузального остеопороза;**
- ∅ Боли в костях, связанные с остеолизом и/или остеопенией;**
- ∅ Болезнь Педжета;**
- ∅ Нейродистрофические заболевания (алгонейродистрофия, атрофия Зудека), обусловленные различными этиологическими и предрасполагающими факторами, такими, как посттравматический болезненный остеопороз, рефлекторная дистрофия, лекарственные нейротрофические нарушения.**

КАЛЬЦИТОНИН : ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

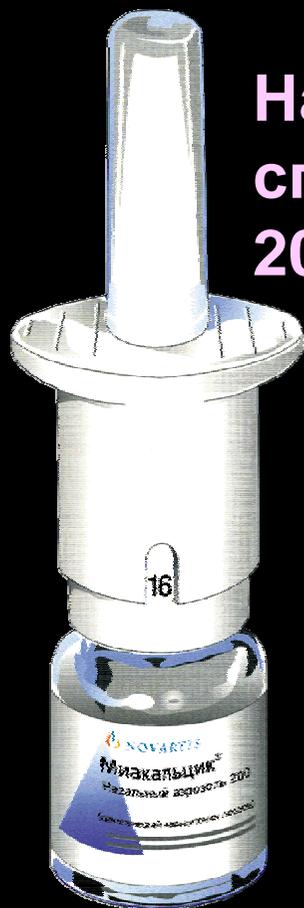
Ø Гиперчувствительность к синтетическому кальцитонину лосося или любому другому компоненту препарата.

КАЛЬЦИТОНИН НАЗАЛЬНЫЙ СПРЕЙ: ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Местные

- ∅ **Очень часто** – ринит, симптомы раздражения слизистой полости носа;
- ∅ **Часто** – язвенный ринит, синусит, носовые кровотечения;
- ∅ **Обычно** АГ, рвота, боли в суставах, отеки (лица, конечностей), нарушение зрения, возможны реакции повышенной чувствительности. (в 80% случаев) подобные явления выражены слабо и требуют прекращения терапии менее, чем в 5% случаев.

Миакальцик: формы выпуска



Назальный
спрей: 14-16 доз
200 МЕ/доза



Ампулы
100 МЕ/мл

200 МЕ интраназально = 100 МЕ п/к или в/м

КАЛЬЦИТОНИН НАЗАЛЬНЫЙ СПРЕЙ: СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение остеопороза

∅ по 200 МЕ в сутки в течение длительного времени. Одновременно рекомендуется прием кальция и витамина D

Боли в костях при остеолизе и/или остеопении

∅ по 200-400 МЕ ежедневно (200 МЕ – в один прием, 400 МЕ - разделяют на 2 приема)

Болезнь Педжета

∅ ежедневно по 200 МЕ (иногда по 400 МЕ). Продолжительность лечения – минимум 3 месяца. В дальнейшем возможны повторные курсы терапии

Нейродистрофические заболевания

∅ По 200 МЕ в сутки ежедневно в течение 2-4 недель. Далее возможно назначение по 200 МЕ через день в течение срока до 6 недель

КАЛЬЦИТОНИН ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ

АМПУЛЫ

**100 МЕ подкожно //
внутримышечно**

через день

2-3 мес лечение

2-3 мес перерыв

НАЗАЛЬНЫЙ АЭРОЗОЛЬ

200 МЕ

интраназально

ежедневно

2-3 мес лечение

2-3 мес перерыв

не менее 3 курсов лечения в год

МИАКАЛЬЦИК В ПРОФИЛАКТИКЕ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ОСТЕОСИНТЕЗА И ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ориентировочный режим лечения

АМПУЛЫ

**НАЗАЛЬНЫЙ
АЭРОЗОЛЬ**

**100 МЕ п/к, в/м
ежедневно**

**200 МЕ
ежедневно**

сразу после операции

Ø2-8 недель лечение,

Ø2-4 недели перерыв

Øне менее 3 курсов после операции

Кальцитонин : место в терапии ОП

Препараты 1-ой линии –
бисфосфонаты*

Где место Миакальцика?

* Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. проф. Л.И. Беневоленской и проф. О.М. Лесняк. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2005

Когда Кальцитонин становится препаратом выбора в лечении остеопороза

- ∅ При наличии *острого болевого синдрома*, обусловленного компрессионным переломом тел позвонков при остеопорозе
- ∅ При наличии *хронического болевого синдрома*, обусловленного компрессионным переломом тел позвонков при остеопорозе

Когда Кальцитонин становится препаратом выбора в лечении остеопороза

При наличии противопоказаний к применению бисфосфонатов:

Øзаболевания верхних отделов ЖКТ, сопровождающиеся сниженной эвакуацией пищи

Øэрозивно-язвенное поражение слизистой верхних отделов ЖКТ

Øиндивидуальная непереносимость бисфосфонатов

Øпочечная недостаточность (клиренс креатинина < 35 мл/мин)

Стронция ранелат (Бивалос)



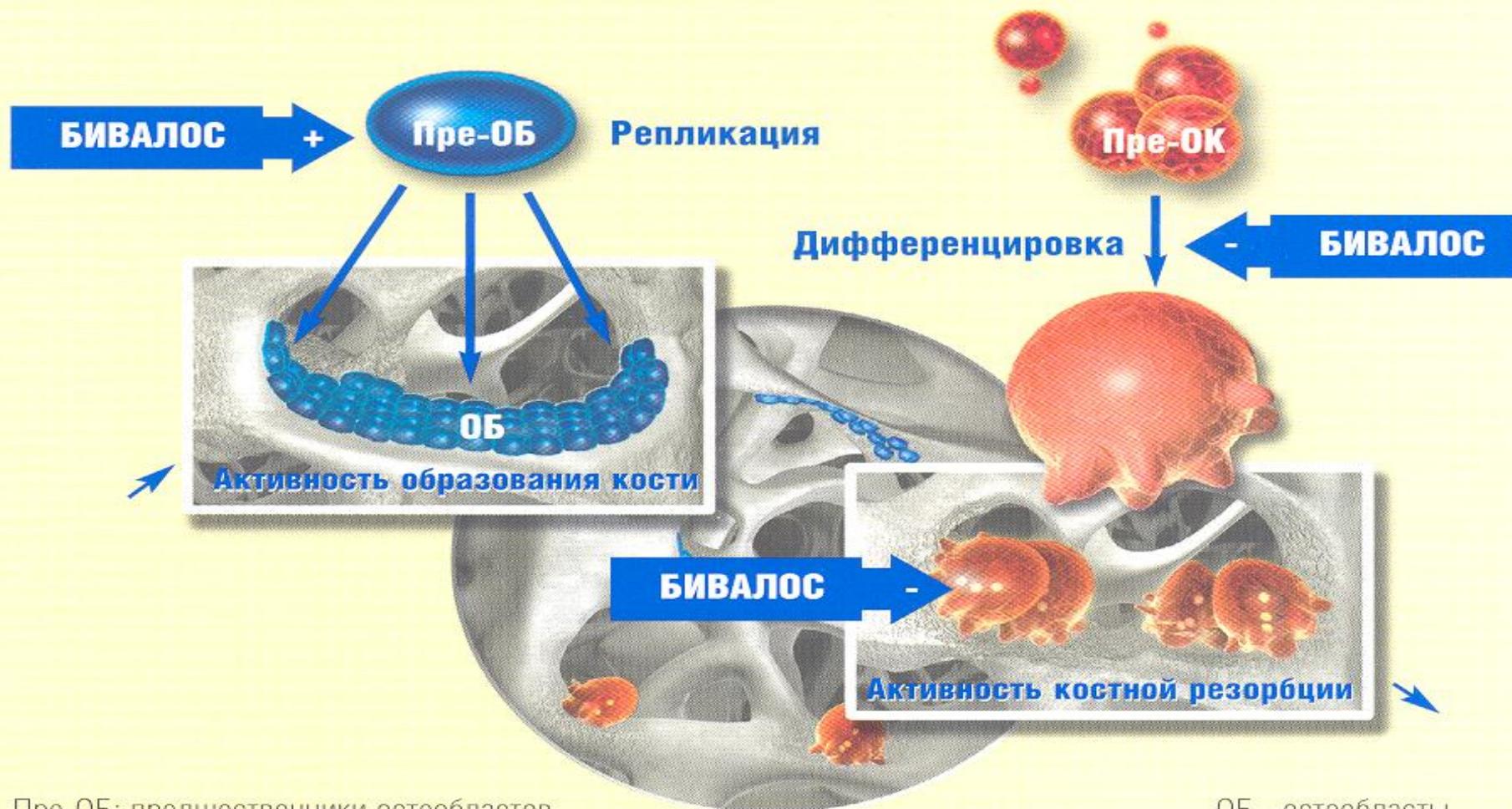
Ø **Механизм действия до конца не ясен – предполагается умеренное повышение образования кости с одновременным умеренным снижением резорбции.**

Ø **Стронция ранелат увеличивает массу кортикальной кости и улучшает ее микроархитектуру.**

(А) ↗ Образование кости

↘ Резорбция кости

(Б)



Пре-ОБ: предшественники остеобластов
Пре-ОК: предшественники остеокластов

ОБ - остеобласты
ОК - остеокласты

⊘ Стронция ранелат действует как на остеобласты, так и на остеокласты, что приводит к одновременной стимуляции образования кости и подавлению костной резорбции

Стронция ранелат (Бивалос)

Побочные эффекты:

- Ø венозные тромбозы;
- Ø тромбоэмболия ЛА;
- Ø судорожный синдром;
- Ø нарушение памяти;
- Ø нарушения сознания.

Ø Стронций имеет высокую атомную массу (больше, чем у кальция) – трудности оценки МПК в динамике

** O'Donnel et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis (Review). The Cochrane Library 2007, Issue 2*

ЛС С-клеток ЩЖ - Кальцитонин - 50-200 МЕ

ЛС ПЩЖ - Паратиреоидин

Препараты $D_{2,3}$ - Альфакальцидол, Кальцитриол

РЕГУЛЯТОРЫ БАЛАНСА КАЛЬЦИЯ



Препараты витамина D и его метаболитов

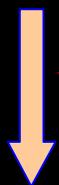
- Ø Эргокальциферол (D2);
- Ø Холекальциферол (D3);
- Ø Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D3) - наиболее активный метаболит;
- Ø Оксидевит (синтетическое производное);
- Ø Дигидротахистерол (провитамин D3).

Витамин D: метаболизм

Провитамин D₃
(7-дегидрохолестерин)



Витамин D₃
(холекальциферол)



Кальцидиол – 25(OH)D₃



Кальцитриол – 1,25(OH)₂D₃



Органы-мишени
(тонкая кишка, кости)

Происходит в эпидермисе

Под влиянием ультрафиолетового излучения через промежуточные стадии образования неактивного превитамина D₃. В течение 24 часов весь превитамин D₃ превращается термостабильный витамин D₃ (холекальциферол)

Осуществляется в печени

Под действием митохондриальных или микросомальных ферментов. Образуется кальцидиол – основной циркулирующий метаболит витамина D₃

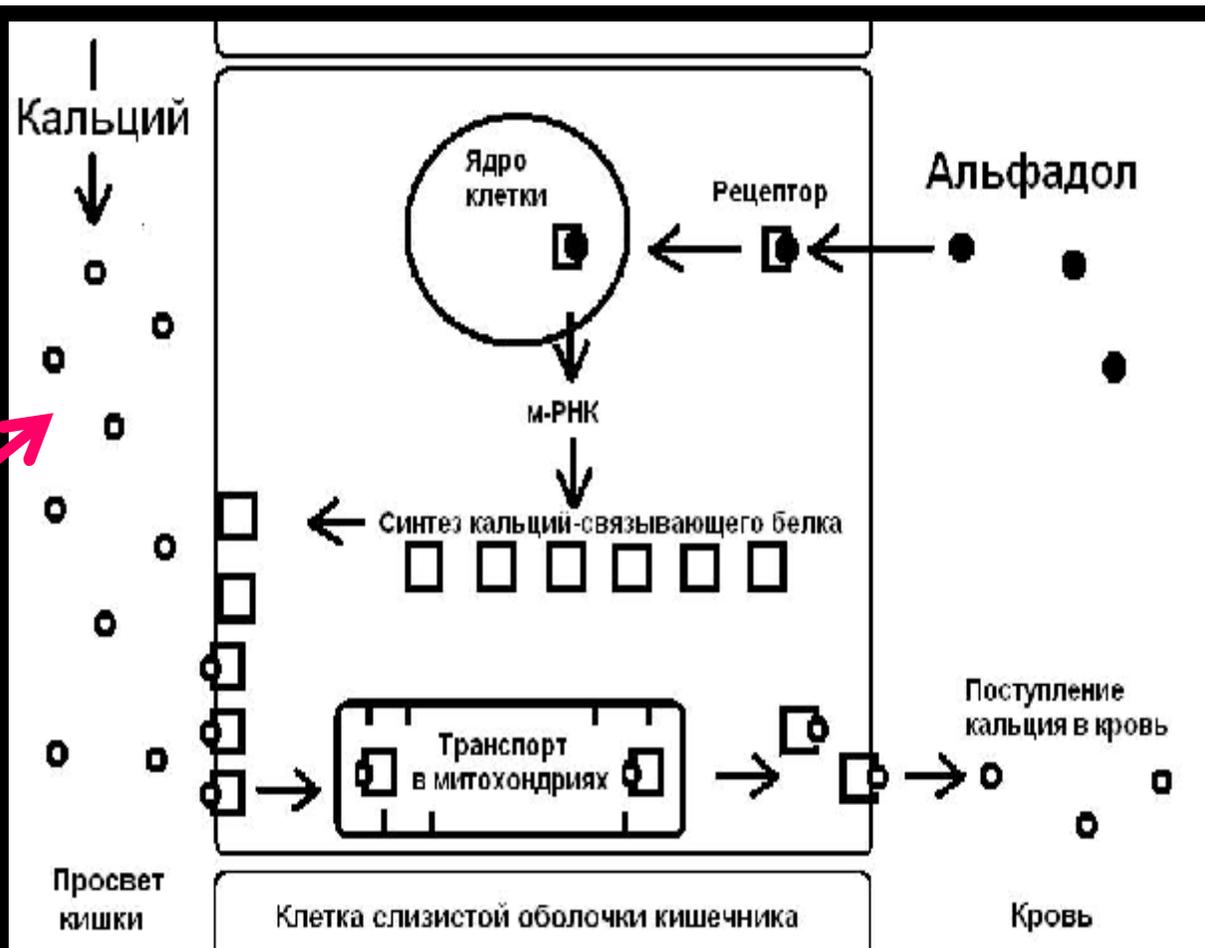
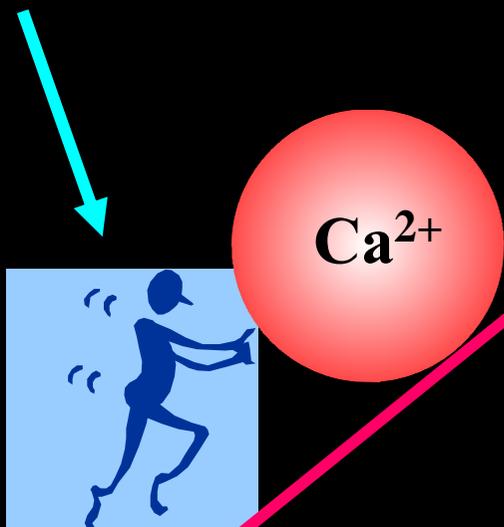
В почках (проксимальные извитые канальцы)

Происходит второе стереоскопическое гидроксирование атомов C-1 и C-25. Почки играют ключевую роль в превращении кальцидиола в биологически активный кальцитриол. Гипокальциемия увеличивает скорость этого процесса опосредованно, через стимуляцию синтеза ПТГ.

1α (OH) D₃

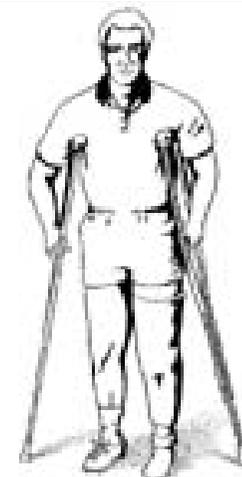
Альфакальцидол

Активный D₃



Дефицит активных форм витамина D₃

- ∅ Мальабсорбция Ca²⁺, угнетение остеобластов
- ∅ Гипокальциемия - Выброс ПТГ (!!!)
- ∅ Снижение МКТ и МПК, кариес, нефрокальциноз



Препараты витамина D и его метаболитов

- ∅ Витамины D₂ и D₃ фармакологически не активны.
- ∅ В организме в почках образуются активные метаболиты.
- ∅ Метаболиты попадают в клетки органов-мишеней, проникают в ядро, где дерепрессируют гены, инициируя синтез специфических и неспецифических белков.
- ∅ Таким образом, через регуляцию белкового обмена они влияют на фосфорно-кальциевый гомеостаз.

Выделяют 3 основных эффекта витамина D:

В клетках эпителия слизистой оболочки тонкой кишки:

- ∅ Увеличивается синтез щелочной фосфатазы, осуществляющей захват кальция из просвета кишечника.
- ∅ Увеличивается синтез кальбидинов, осуществляющих связывание избытка кальция и защищающих клетки от его повреждающего действия.
- ∅ Облегчение связывания кальция в тонком кишечнике.

В костях:

- ∅ Увеличивается синтез остеокальцина, белка, служащего матрицей для оссификации.
- ∅ Увеличивается синтез «незрелого» коллагена, в который происходит отложение фосфорно-кальциевых солей.

В клетках эпителия канальцев почек:

- ∅ Увеличивается синтез щелочной фосфатазы, осуществляющей захват кальция из просвета канальцев.
- ∅ Уменьшение почечной экскреции кальция.

Показания к применению препаратов витамина D:

- ∅ Профилактика гиповитаминоза.
- ∅ С лечебной целью при рахите, остеопорозе, гипокальциемии.

Активные метаболиты витамина D

МНН: Альфакальцидол

- ÿ Этальфа (Никомед) -> 0,25мкг (капсулы)
- ÿ капли для приема внутрь 2 мкг/мл
- ÿ раствор для в/в инъекций 0,2 мкг/мл по 0,5мл в амп.

- ÿ Альфа Д₃ ТЕВА -> 0,25мкг, 1мкг, (капсулы)

Механизм действия:

- Ø Преобразуется в печени в активную форму витамина D – 1,25 (ОН)₂D₃
- Ø Повышает реабсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, увеличивает их реабсорбцию в почках
- Ø Усиливает минерализацию костной ткани
- Ø Снижает в крови содержание паратгормона
- Ø Контроль уровня кальция независимо от диеты

Препараты витамина D и его метаболитов

Побочные эффекты:

- ∅ Гипервитаминоз, который проявляется интенсивным всасыванием кальция из кишечника и рассасыванием костей.
- ∅ Кальцификация мягких тканей, стенок сосудов, клапанов сердца.

Рекомендации по суточному потреблению витамина D

Женщины 19-50 лет	400 МЕ /день
Женщины старше 50 лет	800 МЕ /день
Беременные и кормящие	400 МЕ /день
Мужчины 19-50 лет	400 МЕ /день
Мужчины старше 50 лет	800 МЕ /день

ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ КАЛЬЦИЙ И ФОСФОР.

Препараты кальция:

- Ø Кальция глюконат
- Ø Кальция лактат
- Ø Кальция хлорид

Препараты кальция с витамином Д:

- Ø Кальций Д3 Никомед
- Ø Витрум кальциум

Препараты фосфора:

- Ø Кальция глицерофосфат
- Ø Инфос

Комплексные препараты:

- Ø Каль-С-вита (кальций, эргокальциферол, аскорбиновая кислота, пиридоксин)
- Ø Кальцинова (кальций, фосфор, фтор, холекальциферол, аскорбиновая кислота, ретинол, пиридоксин)

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

Показания к применению:

- Ø Гипокальциемия любого генеза.
- Ø Воспалительные процессы.
- Ø Кровотечения.
- Ø Отравления солями магния.

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

Побочные эффекты

- ∅ При внутривенном введении: чувство жара, флебит, сердечные аритмии.
- ∅ При приеме внутрь: боли в подложечной области.
- ∅ При передозировке: общая слабость, рвота, мышечная атония, кома.

Нормы потребления кальция

Дети 6-10 лет	800-1200 мг/день
Подростки, лица молодого возраста (11-24 лет)	1200-1500 мг/день
Женщины 25-50 лет	1000 мг/день
Женщины в постменопаузе	1500 мг/день
Беременные и кормящие	1200-1500 мг /день
Мужчины 19-50 лет	1000 мг/день
Мужчины старше 50 лет	1500 мг/день

Препараты кальция и витамина D

Растворимые препараты кальция	Неактивные формы витамина D
Кальция хлорид	Эргокальциферол – D ₂
Кальция лактат (13% Ca)	Холекальциферол – D ₃
Кальция глюконат (9%)	<i>Кожные метаболиты:</i>
Кальция цитрат (21%)	Кальцифедиол
Кальция пантотенат	<i>Печеночные метаболиты:</i>
Кальция-2-фосфат (29%)	Тахистерол – D ₂
Кальция-3-фосфат (40%)	Кальцидиол 25-(ОН)-D ₃
Кальция карбонат (40%)	<u>Активные формы D₃:</u>
Нерастворимые соли кальция - Кальция апатит	1α-(ОН)-D ₃ (Альфакальцидол)
	1,25(ОН) ₂ -D ₃ (Кальцитриол)

Препараты содержащие Ca²⁺ и витамин D

Са-содержащий препарат	Действующее вещество	Формула выпуска	Показания	Способ применения и дозы
Кальция глюконат	Кальция глюконат	Таб. 0,5	-гипокальциемия -повышенное потребление Ca ²⁺ ? -усиленное выделение Ca ²⁺	Перед едой или за 1-1,5 ч.до еды, запивая молоком. Взрослым 1-3 г. 1 р/день. Детям до 1 года – 0,5 г. 2 – 4 года – 1 г. 5 – 6 лет – по 1-1,5 г. 7 – 9 лет – 1,5-2 г. 10 – 14 лет – 2-3 г. ПРИМЕЧАНИЕ: необходимо присутствие витамина D
Кальция глицерофосфат		Таб. по 0,3 и 0,5 г.	-гипотрофия -переутомление -истощение нервной системы -рахит	Назначают внутрь по 0,2-0,5г. взрослым. Детям – по 0,05-0,2 г. 2-3 раза в день.
Аквадетрин	Холекальциферол 15000 МЕ	Капли для приема внутрь		От 3-4 нед. до 2 – 3 лет по 1-2 капли. Недоношенным – 2-3 капли. Беременным – 1 капля. При рахите – 4-10 капель
Миакальцик	Синтетический кальцитонин лосося 100 МЕ	Раствор для инъекций 5 ампул по 1 мг		п/к или в/м 5-10 МЕ /кг в 1 или 2 вливания при хронической гиперкальциемии

Препараты на основе витамина D

Торговое название	МНН	Лекарственная форма	Содержание витамина D
1. Альфа D ₃ -Тева	Альфакальцидол	Капс. по 0.25 мкг	1 мкг
2. Альфа D ₃ -Тева	Альфакальцидол	Капс. по 1 мкг	1 мкг
3. Этальфа	Альфакальцидол	Р-р для в/в введения; в амп. по 0.5 мл № 10	В 1 мл – 2мкг
4. Этальфа	Альфакальцидол	Капс. по 0.25 мкг	1.мкг
5. Этальфа	Альфакальцидол	Капс. по 1 мкг	1.мкг
6. Этальфа	Альфакальцидол	Капли для приема внутрь во фл. по 20 мл.	В 1 мл. – 2 мкг
7. А. Т. 10	Дигидротахистерол	Р-р для приема внутрь во фл.- капельницах по 15 мл.	В 1 мл. – 1 мг
8. Кальцитриол	Кальцитриол	Капс. по 0.25 мкг	0.25 мкг
9. Кальцитриол	Кальцитриол	Капс. по 1 мкг	1 мкг
10. Рокальтрол	Кальцитриол	Капс. по 0.25 мкг	0.25 мкг
11. Рокальтрол	Кальцитриол	Капс. по 0.5 мкг	0.5 мкг
12. Эргокальциферол	Эргокальциферол	Драже по 500 МЕ	500 МЕ
13. Эргокальциферол	Эргокальциферол	Р-р в масле по 500 или 1000 МЕ	500 МЕ; 1000 МЕ
14. Эргокальциферол	Эргокальциферол	0.5 % р-р в спирте	В 1 мл. – 200000 МЕ
15. Вигантол	Холекальциферол	Масл. р-р для приема внутрь во фл. по 10 мл	В 1 мл. – 200000 МЕ
16. D ₃ -водный раствор	Холекальциферол	Во фл.-капельницах по 10 мл	В 1 мл. – 150000 МЕ

Препараты содержащие Ca²⁺ и витамин D

Са-содержащий препарат	Действующее вещество	Формула выпуска	Показания	Способ применения и дозы
Кальцинова	Ретинол – 1000 МЕ Холекальциферол – 100 МЕ Кальция фосфат–430,4 мг	Таб. с фруктовым вкусом	-состояние дефицита Ca ²⁺	2–4 года по 2-3 таб. От 4 лет по 4-5 таб.
Нитекаль Д₃	Холекальциферол 400 МЕ Кальция карбонат–1,5 мг	Таб. жевательные	-нарушение минерального обмена (мышечная слабость, остеопороз, ограничение подвижности)	Только взрослым для профилактики по 1-2 таб.
Кальций–D₃ никомед	Холекальциферол 200 МЕ Кальция карбонат 1,25 г	Таб. жевательные с апельсиновым вкусом	-состояние дефицита Ca ²⁺	Взрослым и детям от 12 лет по 2 таб. в/сут. До 12 лет индивидуально.
Кальций–D₃ никомед форте	Кальциферол 400 МЕ Кальция карбонат 1,25 г	Таб. жевательные с лимонным вкусом	-состояние дефицита Ca ²⁺	Взрослым и детям от 12 лет по 2 таб. в/сут. До 12 лет индивидуально.
Кальций–сандоз форте	Кальция карбонат 300 мг Кальция лактат (глюконат) 2,94	Шипучие таблетки	-состояние дефицита Ca ²⁺	По 1-2 таблетки растворить в стакане воды.

Препараты сложного состава

Торговое название	Лекарственная форма	Содержание витамина D
1. Алтивит	Таб. п. о. во фл. по 50 шт.	1.МЕ
2. Алтивит	Сироп во фл. по 150 мл.	150 МЕ
3. Алфавит	Таб. в комплекте (3 шт. разного цвета) в упак. по 75 шт.	100 МЕ
4. Алфавит Мамино здоровье	Таб. в комплекте (4 шт. разного цвета) в упак. по 75 шт.	1.МЕ
5. Алфавит для детей	Таб. в комплекте (3 шт. разного цвета) в упак. по 75 шт.	25 МЕ
6. Больше чем поливитамины Кидс формула	Таб. жеват. во фл. по 40 шт.	200 МЕ
7. Больше чем поливитамины Менс формула	Капс. во фл. по 60 шт.	В 2 капс. – 400 МЕ
8. Ви. Ай. Пи. Лайф формула	Таб. во фл. по 120 шт.	В 4 таб. – 400 МЕ
9. Витабс для всей семьи Витаминно-минеральный комплекс	Таб. в комплекте «Утро+Вечер»	В 2 таб. – 6 мкг
10.Витаминминерал	Таб. в комплекте, 2 шт.	100 МЕ
11. Витамишки Кидс формула	Пастилки жеват.	В 2 паст. – 60 МЕ
12. Витрум Бьюти Элит	Таб. п. о. во фл. по 30, 60 или 100 шт.	67.2 МЕ
13. Витрум Пренатал Форте	Таб. п. о. во фл. по 30, 60, 75, 100 или 120 шт.	400 МЕ
14. Для беременных и кормящих Ледис формула	Таб. во фл. по 10 шт.	400 МЕ

Препараты сложного состава

Торговое название	Лекарственная форма	Содержание витамина D
15. Для волос, кожи и ногтей Ледис формула	Таб. по 60 шт.	100 МЕ
16. Кальций – D ₃ Никомед	Таб. жеват. по 25, 50, 100 шт.	200 МЕ
17. Кальций – D ₃ Никомед Форте	Таб. жеват. по 30, 60, 100 шт.	400 МЕ
18. Мульти – Табс Юниор	Таб. жеват. по 30, 60 шт.	5 мкг
19. Мульти – Табс Актив	Таб. п. о. по 30, 60 шт.	5 мкг
20. Мульти–Табс Бэби	Капли для приема внутрь во фл. по 30 мл.	10 мкг
21. Мульти – Табс Интенсив	Таб. п. о. по 30, 60, 90 шт.	10 мкг
22. Мульти – Табс Кальций D ₃ Форте	Таб. жеват. по 30, 40, 60, 100 шт.	3 мкг
23. Мульти – Табс Классик	Таб. п. о. по 30, 100 шт.	5 мкг
24. Мульти – Табс Макси	Таб. п. о. по 30, 90 шт.	5 мкг
25. Мульти – Табс Малыш	Таб. жеват. по 30, 60 шт.	10 мкг
26. Мульти – Табс Малыш Кальций +	Таб. жеват. по 30, 60, 90 шт.	10 мкг
27. Мульти – Табс Перинатал	Таб. п.о. по 50, 100 шт.	5 мкг
28. Поливитамины Кидс формула	Таб. жеват. по 60 шт.	400 МЕ
29. Укрепление костной ткани Ледис формула	Таб. по 60 шт.	В 2 таб. – 50 МЕ

Препараты сложного состава

Торговое название	Лекарственная форма	Содержание витамина D
30. Церневит	Лиофилизат для пригот. р-ра для в/в введ., в однораз.фл. по 5 мл	В 747 мг – 220 МЕ
31. Биовиталь гель для детей	Гель для приема внутрь, 175 мл в тубе	В 10 г – 600 МЕ
32. Ван-э-Дэй 55 Плюс	Таб. в упак. 30, 60 шт.	400 МЕ
33. Ван-э-Дэй для женщин	Таб. в упак. 30, 60 шт.	400 МЕ
34. Ван-э-Дэй для мужчин	Таб. в упак. 30, 60 шт.	400 МЕ
35. Ван-э-Дэй Максимум	Таб. в упак. 30, 60 шт.	400 МЕ
36. Вибовит	Сух. в-во для пригот. р-ра для приема внутрь, в пакетах по 15 шт. в упак.	В 1 пак. сух. в-ва – 1000 МЕ
37. Видайлин – М	Сироп, 90 мл. во фл.	В 5 мл. – 400 МЕ
38. Витамин 15 Солко	Таб. п. о. в упак. 30, 50, 100 шт.	400 МЕ
39. Витанова –Д	Гранулят для пригот. р-ра для приема внутрь, 200 г. во фл.	В 5 г – 50 МЕ
40. Витацитрол	Сироп, 100 мл во фл. с мерной ложкой на 5 мл.	В 5 мл. – 250 МЕ
41. Геровит	Р-р для приема внутрь, 200 мл. во фл.	В 5 мл. – 40 МЕ
42. Гравинова Гранулят	Гранулят для пригот. р-ра для приема внутрь, 90 г. в упак.	В 30 г – 100 МЕ
43. Джунгли	Таб жеват. по 100 шт.	400 МЕ
44. Джунгли с минералами	Таб жеват. по 60 шт.	400 МЕ
45. Дуовит	Драже по 40 шт.	200 МЕ (в драже красн. цв.)

Препараты сложного состава

Торговое название	Лекарственная форма	Содержание витамина D
46. Ипкавит	Сироп, 120 мл во фл.	В 5 мл – 500 МЕ
47. Ипкавит	Капли для приема внутрь, 15 мл во фл.	В 15 кап. – 400 МЕ
48. Ипкавит	Капс., 21 или 30 шт.	270 МЕ
49. Кальцевита	Таб. шип., 10 шт.	300 МЕ
50. Кальцинова	Таб., 27 шт.	100 МЕ
51. Кальцинова	Гранулят для пригот. р-ра, внутрь, 90 г. в упак.	В 30 г – 100 МЕ
52. Кидди Фарматон	Сироп, 100 или 200 мл во фл.	В 15 мл – 600 МЕ
53. Лайфпак Мультивитамин	Капс., 30 шт.	200 МЕ
54. Макровит	Пастилки, 30 шт.	100 МЕ
55. Матерна	Таб., 100 шт.	400 МЕ
56. Мультивит	Р-р для приема внутрь, 200 мл во фл.	В 15 г – 12 МЕ
57. Нутримакс	Капс., 60 шт.	200 МЕ
58. Ол – Амин	Таб. п. о., 30 шт.	600 МЕ
59. Олиговит	Драже, 30 шт.	500 МЕ
60. Педивит Форте	Капс., 21 шт.	270 МЕ
61. Пиковит	Сироп, 100 или 150 мл во фл.	100 МЕ
62. Пиковит	Пастилки, 30 шт.	80 МЕ
63. Прегнавит	Капс., 30 шт.	200 МЕ

Препараты сложного состава

Торговое название	Лекарственная форма	Содержание витамина D
64. Прегнавит – Ф	Таб. шип., 10 или 20 шт.	200 МЕ
65. Ревайтл Гинсенг Плюс	Капс., 30 шт.	500 МЕ
66. Ревивона	Капс., 30 шт.	400 МЕ
67. Сана – Сол	Сироп, 250 или 500 мл во фл.	В 10 мл. – 400 МЕ
68. Специальное драже Мерц	Драже, 60 шт.	50 МЕ
69. Супрадин	Таб. шип., 10 шт.	500 МЕ
70. Супрадин	Драже, 30 шт.	200 МЕ
71. Теравит	Таб., 30 шт.	400 МЕ
72. Центрум	Таб. п. о., 30, 60, 100 шт.	400 МЕ
73. Центрум детский + экстра кальций	Таб. жеват., 30, 60 шт.	400 МЕ
74. Юнивит	Эмульсия для приема внутрь, 100 мл во фл.	В 10 мл – 400 МЕ

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Паращитовидные железы относятся к числу жизненно необходимых.

Паратиреоидин

Физиологическая роль - регуляция кальциевого обмена.

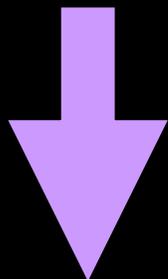
- ∅ **Повышает** всасывание кальция в кишечнике, усиливает его сорбцию в дистальных канальцах почек.
- ∅ **Способствует** всасыванию кальция опосредованно, за счет образования активной формы витамина Д.
- ∅ **Происходит** повышение концентрации кальция в плазме крови, а **фосфатов - снижение.**
- ∅ **При физиологических** концентрациях гормона усиливается новообразование и минерализация костей.
- ∅ **При высоком содержании** паратиреоидина происходит катаболическое (остеолитическое) действие, декальцификация костной ткани и освобождение кальция в кровь.

Баланс кальция

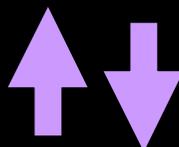
Витамин D₃



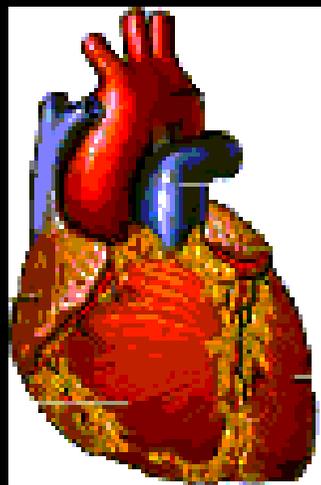
1000 мг



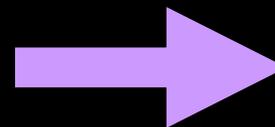
400 мг



400 мг



400 мг



Кальцитонин
при - Ca²⁺

ПТГ
при - Ca²⁺

+

-

ПРЕПАРАТЫ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

∅ Паратиреоидин получают из околощитовидных желез крупного рогатого скота.

∅ Вводится внутримышечно или подкожно.

Показания к применению:

∅ Гипопаратиреоз (для него характерны судороги отдельных групп мышц, часто генерализованные судороги, вегетативные расстройства - нарушение терморегуляции, нечеткость зрения)

Побочные эффекты:

∅ Гиперкальциемия при передозировке, внезапные переломы, отложение кальция в мягких тканях.