

# Farmakologie endokrinního systému

Jan Strojil

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc



7. května 2005

# Obsah

## 1 Úvod

Fyziologie

## 2 Hypotalamus

## 3 Hypofýza

Adenohypofýza

Neurohypofýza

## 4 Nadledviny

Glukokortikoidy

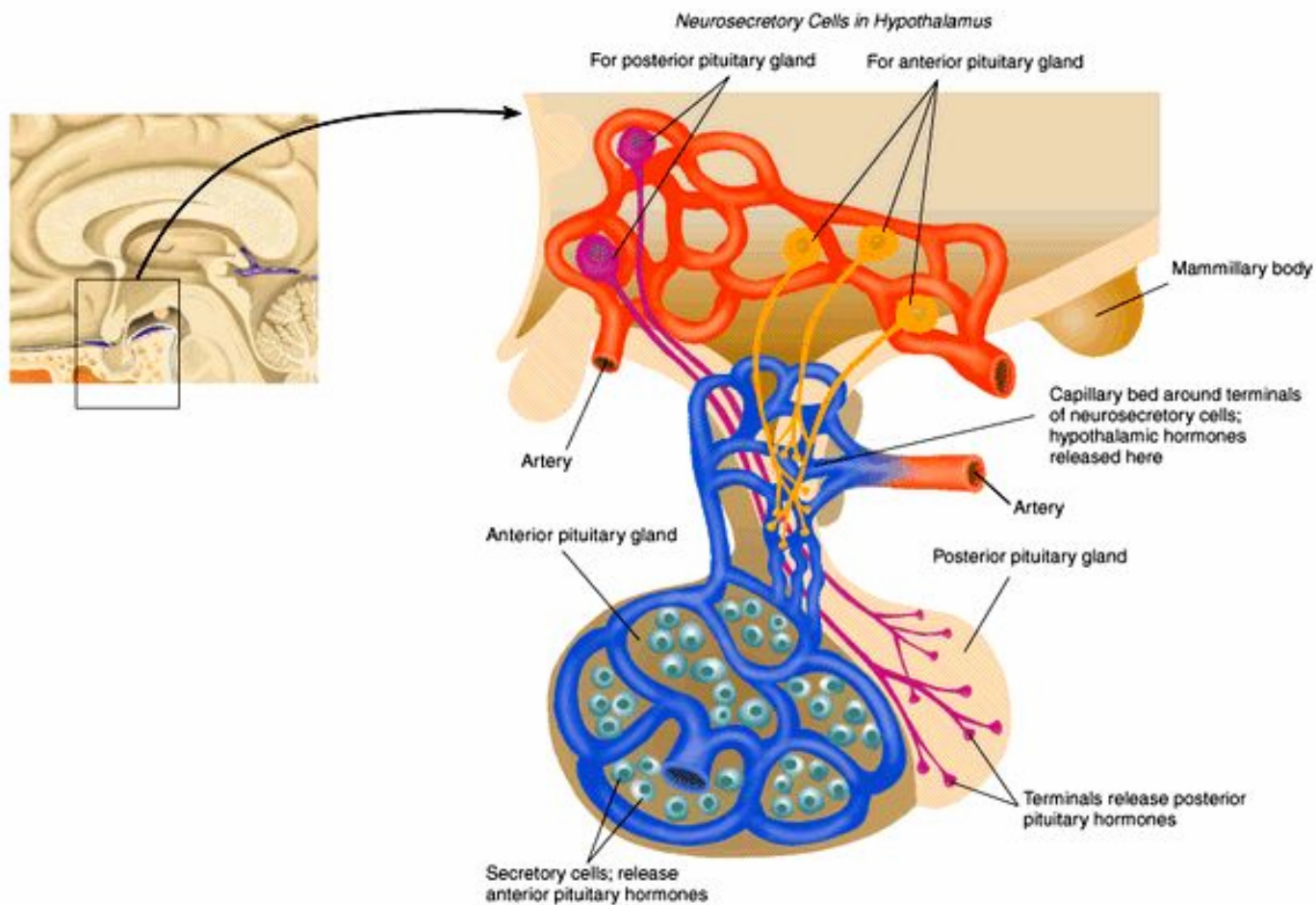
Mineralokortikoidy

## 5 Štítná žláza

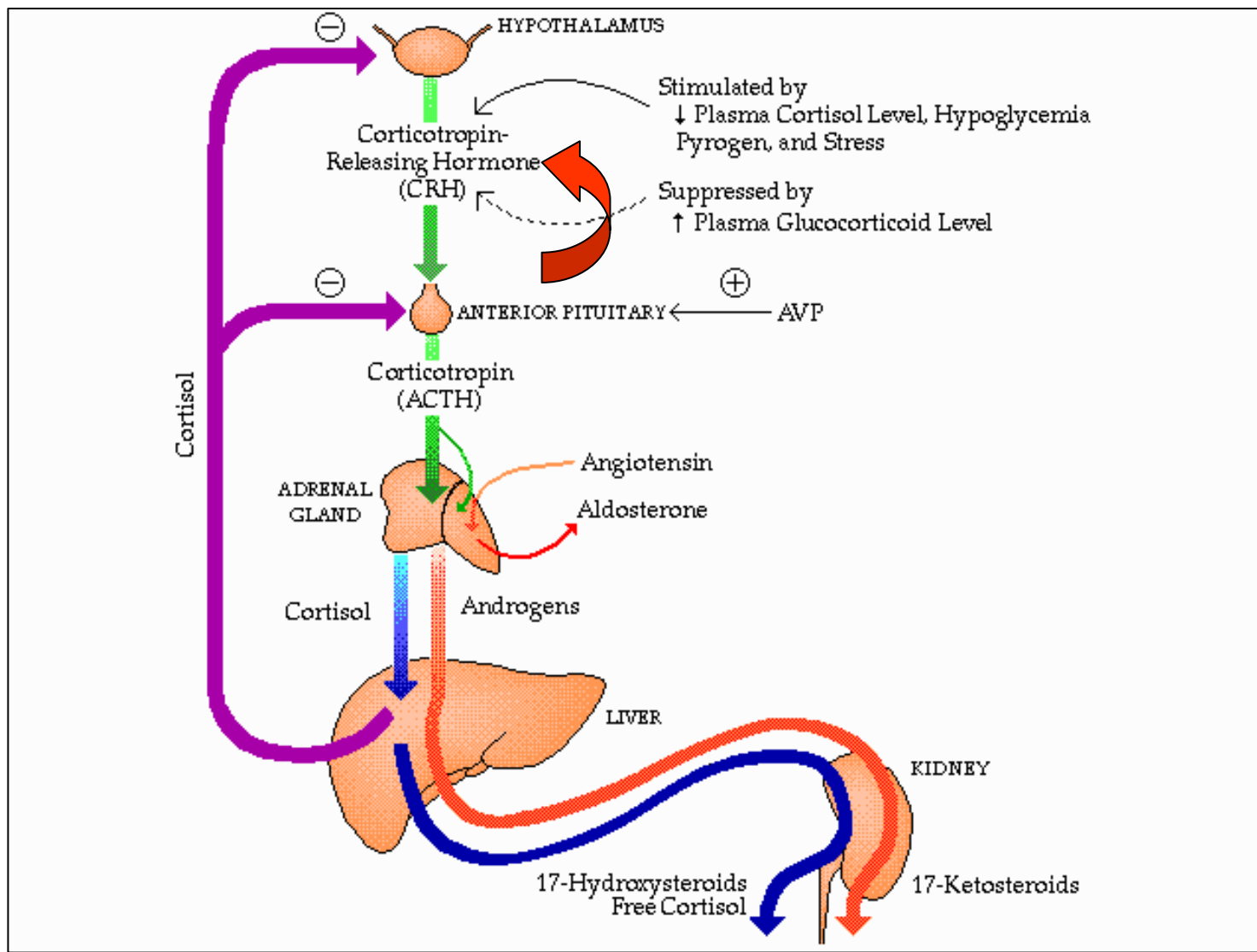
## 6 Pohlavní hormony

## Fyziologie

## ► The Pituitary Gland



## Fyziologie



# Obsah

## 1 Úvod

Fyziologie

## 2 Hypotalamus

## 3 Hypofýza

Adenohypofýza

Neurohypofýza

## 4 Nadledviny

Glukokortikoidy

Mineralokortikoidy

## 5 Štítná žláza

## 6 Pohlavní hormony

## GHRF a somatostatin

- **growth hormone releasing factor**
    - vede k uvolnění růstového hormonu
  - **sermorelin**
    - analog
    - diagnostické testy
- 
- **somatostatin**
    - inhibuje GH, TSH, inzulin a glukagon
  - **octreotid**
    - léčba akromegalie, tumorů, krvácení do GIT, akutní pankreatitidy

## TRH, CRF a GnRH

- thyrotrophin-releasing hormone
  - vede k uvolnění TSH
- protirelin
  - syntetický analog TRH
  - diagnostické testy

---
- corticotrophin-releasing factor
  - vede k uvolnění ACTH, diagnostika

---
- gonadotrophin-releasing hormone
  - GnRH, gonadorelin

# Obsah

- 1 Úvod
  - Fyziologie
- 2 Hypotalamus
- 3 Hypofýza**
  - Adenohypofýza
  - Neurohypofýza
- 4 Nadledviny
  - Glukokortikoidy
  - Mineralokortikoidy
- 5 Štítná žláza
- 6 Pohlavní hormony

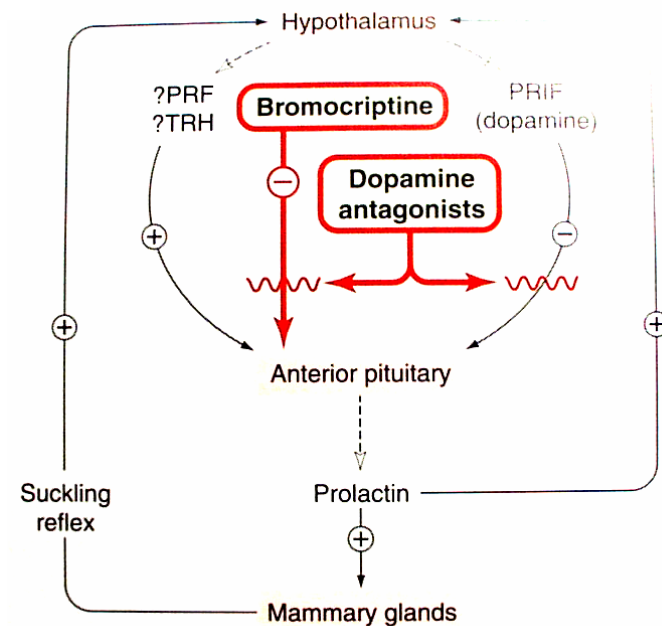


# Růstový hormon

- v největším množství
  - nejvíce po narození
- analog somatotropin
  - rekombinantní DNA technologie
  - negativní zpětná vazba přes IGF-1
- nanismus při deficitu
- gigantismus či akromegalie při nadbytku
  - léčba octreotidem či bromocriptinem

# Prolactin

- laktotrofní buňky adenohypofýzy
- inhibice z hypotalamu přes dopamin ( $D_2$ )
- bromokriptin
  - tlumí sekreci (agonista dopaminu)
  - léčba prolaktinomu
- antagonisté dopaminu
  - vyvolávají galaktorrhoeu (antipsychotika)



## ACTH (kortikotropin)

- polypeptid s 39 aminokyselinami
- neužívá se terapeuticky
- rychle účinkuje
  - vyvolává sekreci glukokortikoidů z nadledvin
  - trofický vliv na buňky nadledvin

# ADH

- neurohypofýza
- vylučování řízeno osmolalitou
  - hypovolemie
  - angiotenzin
- $V_2$  receptory
  - distální tubuly
  - NSAIDs a karbamazepin zvyšují
  - litium, kolchicin, vinka alkaloidy, demeklocyklin snižují
- $V_1$  receptory
  - vazokonstrikce, agregace, koagulace

# ADH

- **analoga**
  - **vasopresin** – krátce, i.v., málo  $V_2$
  - **desmopresin** – delší,  $V_2$ , nosní sprej (diabetes insipidus, nykturie)
  - **terlipresin** – minim. antidiuretické vlastnosti, dlouhá vazokonstrikce
  - **felypresin** – krátký, spolu s lok. anestetiky

# Obsah

- ① Úvod
  - Fyziologie
- ② Hypotalamus
- ③ Hypofýza
  - Adenohypofýza
  - Neurohypofýza
- ④ **Nadledviny**
  - Glukokortikoidy
  - Mineralokortikoidy
- ⑤ Štítná žláza
- ⑥ Pohlavní hormony

# glukokortikoidy

- sekrece řízena ACTH
- koncentrace nejvyšší ráno (8 hod) a nejnižší o půlnoci
- syntéza z cholesterolu
  
- metyrapon
  - blokuje beta-hydroxylaci a tím tvorbu kortizonu
  - vzestup ACTH
- trilostan, ketokonazol

# glukokortikoidy

- fyziologické účinky
  - intracelulární receptory – regulace transkripce
  - 10-100 steroid-responsive genů
  - represivní či indukativní účinek
  - předpokládá se i negenomický účinek
  - snížení uptake a utilizace glukózy, zvýšení glukoneogeneze -> hyperglykemie
  - katabolismus
  - redistribuce tuku



# glukokortikoidy

- protizánětlivý účinek
  - tlumí akutní i pozdní fázi imunitní odpovědi
  - snížená celulární aktivita
  - snížená egrese neutrofilů
  - snížená aktivita fibroblastů
  - snížená produkce IL a TNF
  - snížené uvolňování histaminu
  - snížená produkce IgG

# glukokortikoidy

- **vedlejší účinky** (nejsou u substituční terapie)

- častější infekce
- zhoršení hojení ran
- peptické vředy
- atrofie nadledvin  
nebezpečí při vysazení
- Cushingův syndrom
- osteoporóza
- steroidní diabetes
- poruchy růstu u dětí
- změny nálady

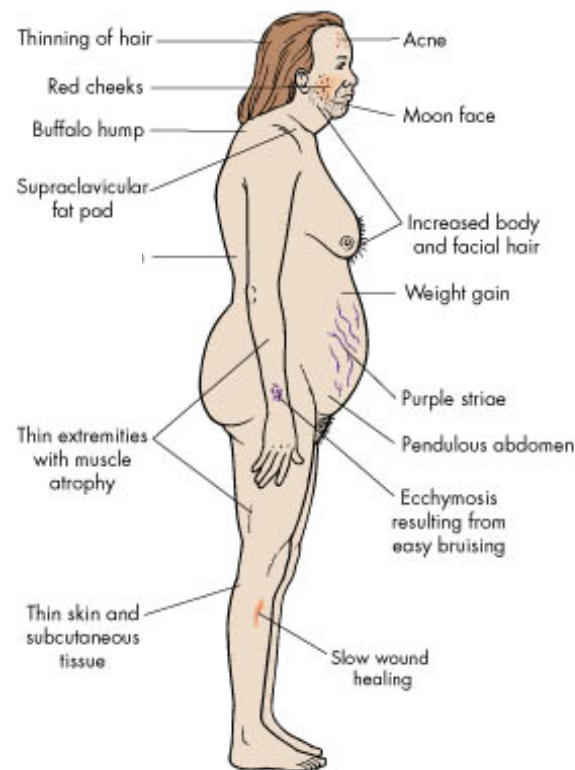
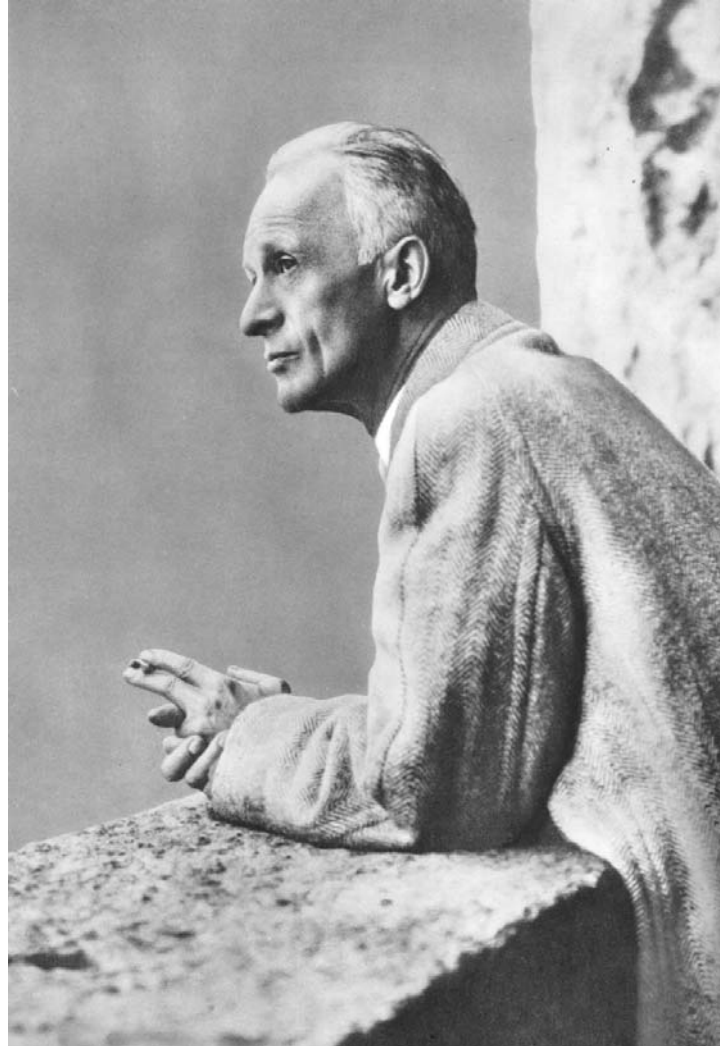


Figure 47-9 Common characteristics of Cushing's syndrome.

Copyright © 2000 by Mosby, Inc.

# Harvey Cushing - 1912



# glukokortikoidy

- **látky**
  - **hydrokortizon** – substituční terapie
  - **kortizon** – levnější, neaktivní, konverze na HC
  - **prednisolon** – lék volby pro imunosupresi a protizánětlivou léčbu
  - **metylprednison** – protizánětlivá léčba (silnější)
  - **triamcinolon** – lokálně, toxický
  - **dexametazon** – diagnosticky, protizánětlivě, otok CNS
  - **budesonid** – lokálně ve spreji

## mineralokortikoidy

- tvoří se v zona glomerulosa
- hlavní je aldosteron
- nadbytek – Connův syndrom
- receptory jsou jen někde (ledviny, střevo, m. měchýř)
  - 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenáza

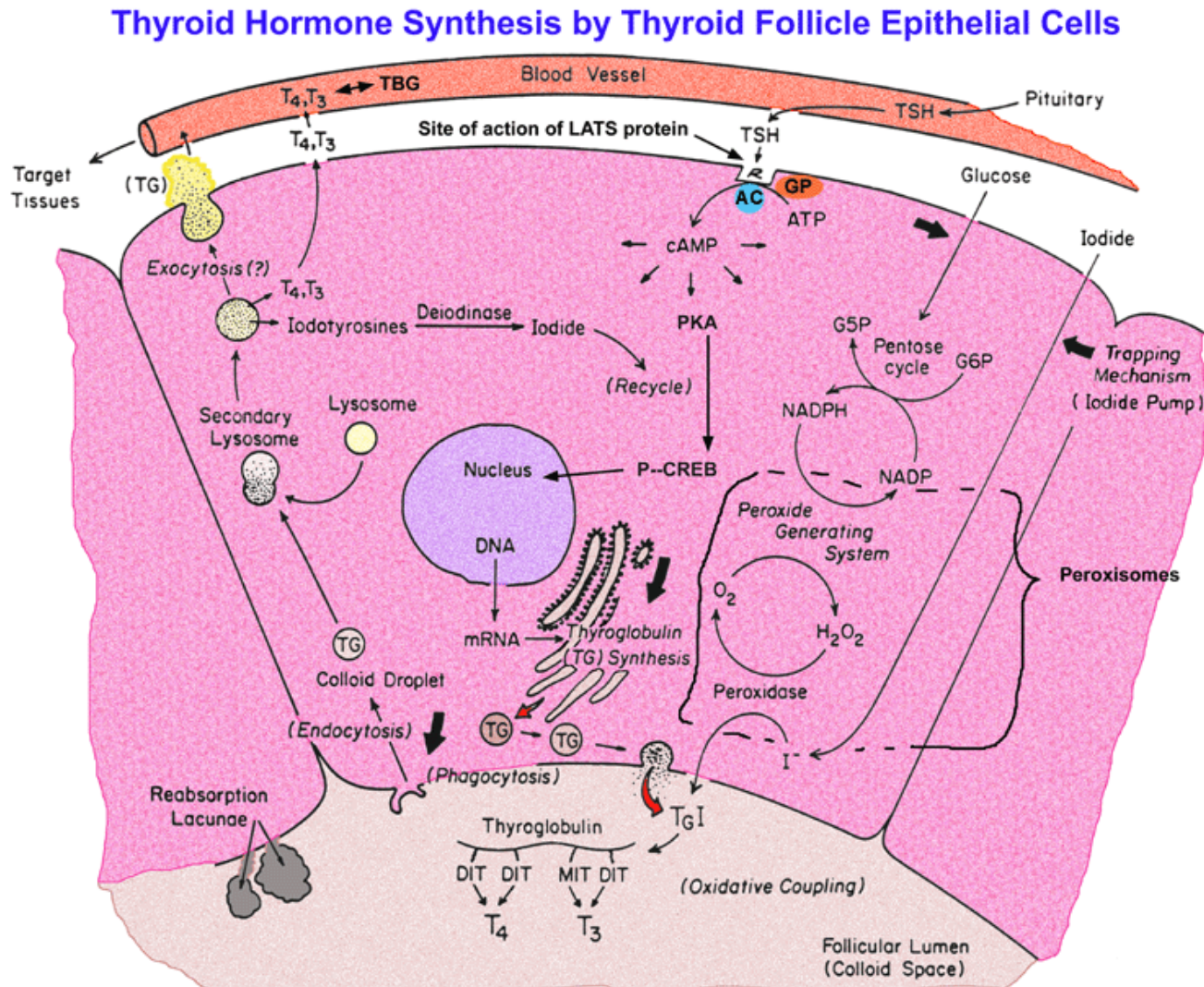
# mineralokortikoidy

- antagonisté
  - spironolakton
  - eplerenon
- agonisté
  - fludrokortizon
  - substituce u insuficience nadledvin

# Obsah

- ① Úvod
  - Fyziologie
- ② Hypotalamus
- ③ Hypofýza
  - Adenohypofýza
  - Neurohypofýza
- ④ Nadledviny
  - Glukokortikoidy
  - Mineralokortikoidy
- ⑤ Štítná žláza
- ⑥ Pohlavní hormony

## Štítná žláza



(Modified from Hadley, *Endocrinology*, 4th Ed, Prentice Hall: Upper Saddle River, NJ, 1996.)



# Štítná žláza

- **hypertyreóza**

- **radiojód** -  $^{131}\text{I}$

- $\beta$ -záření a  $\chi$ -záření
    - poločas 8 dní
    - za 2 měsíce beze stop radioaktivity
    - účinek s odstupem měsíců
    - diagnostické využití

# Štítná žláza

- **hypertyreóza**

- **karbimazol** – ze skup thiokarbamidů
  - v těle konvertován na metimazol
  - inhibuje jodizaci tyrosinu
  - poločas cca 12 hod
  - dlouhá latence, nejprve je třeba deplece již existujících
- **propyltiouracil** – stejná skupina
  - rychlejší, inhibuje konverzi  $T_4$  na  $T_3$
- **$\beta$ -blokátory**
  - tlumí příznaky

# Štítná žláza

- hypothyreóza
  - **substituční terapie**
    - tyroxin a trijodtyronin
    - lékem volby je tyroxin
    - NÚ: příznaky hyperthyreózy při předávkování, může zhoršit AP, při chronickém předávkování osteoporóza
  - Euthyrox, Thyreotom, ...

# Obsah

- ① Úvod
  - Fyziologie
- ② Hypotalamus
- ③ Hypofýza
  - Adenohypofýza
  - Neurohypofýza
- ④ Nadledviny
  - Glukokortikoidy
  - Mineralokortikoidy
- ⑤ Štítná žláza
- ⑥ Pohlavní hormony

# Pohlavní hormony

- **Hormonální antikoncepce**
  - **orální antikoncepce**
    - kombinace estrogeneru a gestageru
    - jen gestagen
- - depotní

# Pohlavní hormony

- **Perorální antikoncepce**
  - **1. generace**
    - vysoký obsah estrogenů (až 150  $\mu\text{g}$ )
    - nežádoucí účinky
  - **2. generace**
    - nižší dávky (30  $\mu\text{g}$ )
    - kombinace s progestinem (levonorgestrel)
  - **3. generace**
    - nízký obsah estrogenů
    - nové progestiny (norgestimát, desogestrel, gestoden)

# Pohlavní hormony

- Perorální antikoncepce
  - tzv. „minipilulky“
    - jednosložkové, jen progestin
  - postkoitální
    - Yuspeho metoda
    - levonorgestrel
  - depotní
    - nitroděložní tělíska
    - implantáty
  - TTS
    - Evra - kombinovaná

# Pohlavní hormony

- Perorální antikoncepce
  - Pearlův index
    - počet selhání na 100 žen
    - pro PA 0,8 až 2,0
    - coitus interruptus 10-38
    - spermicidní pěny 3-24
    - nitoděložní tělíška 0,5
    - implantáty 0,1



# Pohlavní hormony

- Nežádoucí účinky

- závažné

- kardiovaskulární – TE, IM, CMP
- kancerogenita – endometrium a ovaria o 60 % méně, naopak děložní čípek více

- středně závažné

- migréna
- deprese
- intrakanalikulární cholestáza

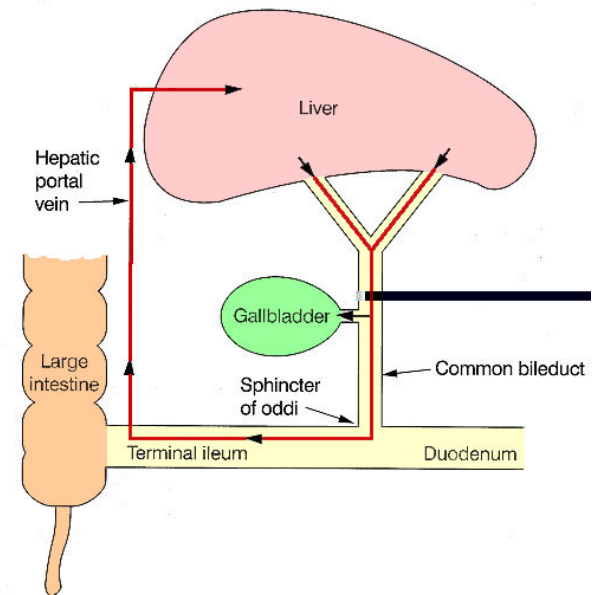
- méně závažné

- napětí prsů
- snížení libida, nevolnost, zvýšení hmotnosti

# Pohlavní hormony

## • Interakce

- degradace na P450
  - induktory – rifampicin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, griseofulvin, HIV antivirotika
- enterohepatální oběh
  - širokospektrá antibiotika
  - průjemy
- zvyšují toxicitu některých léků
  - cyklosporin, kortikoidy, benzodiazepiny



# Konec

Děkuji za pozornost