

Тема:

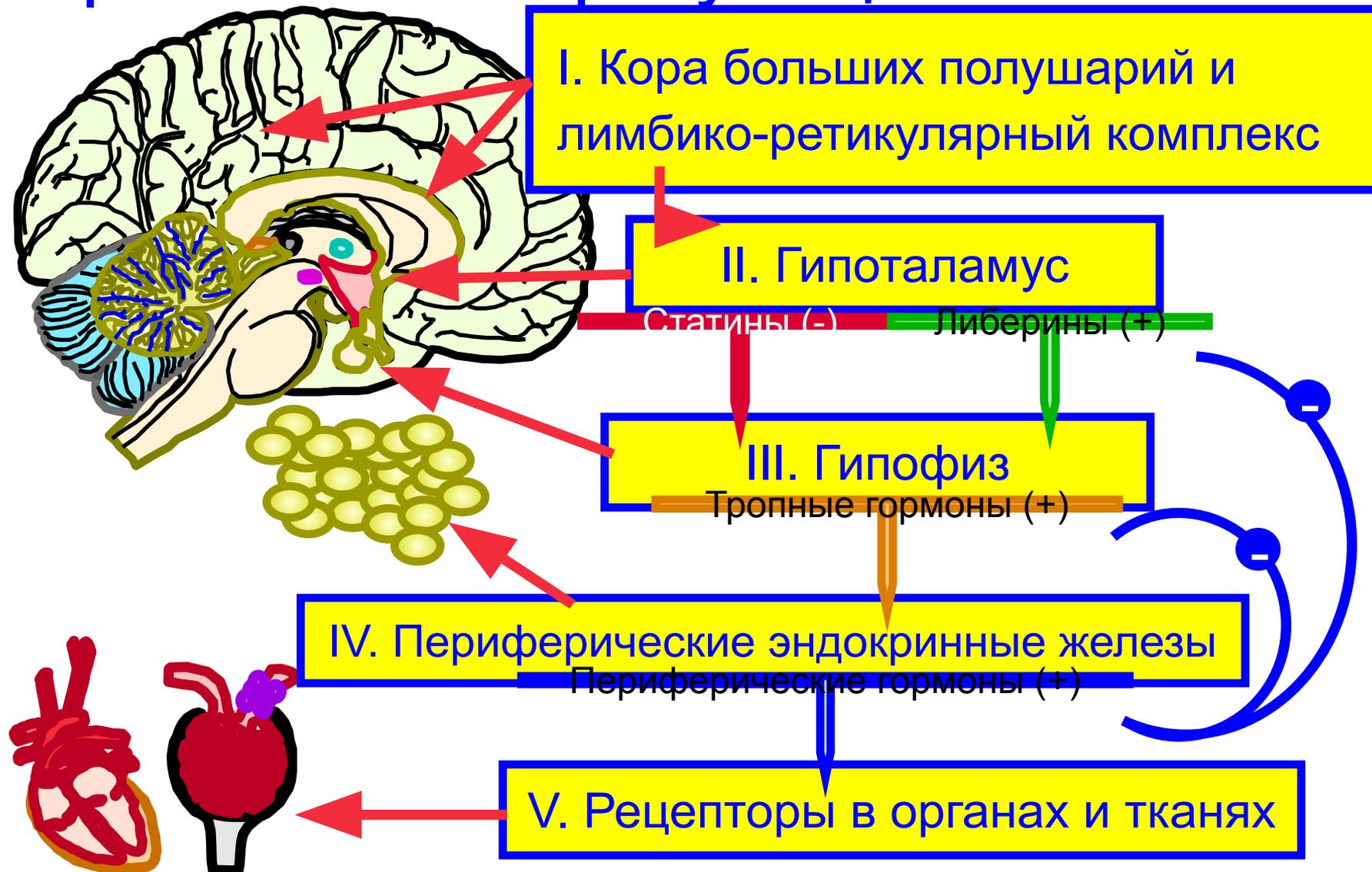
Гормональные препараты

Аналоги естественных гормонов.

Синтетические заменители естественных гормонов.

Средства стимулирующие

Основные связи между уровнями гормональной регуляции



Классификация гормонов

По химической структуре:

- Белковой природы - гормоны гипоталамуса, гипофиза, паращитовидной и поджелудочной желез, кальцитонин.
- Производные аминокислот - гормоны щитовидной железы (йодсодержащие).
- Стероидной структуры - гормоны надпочечников и половых желез

Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Группа гормонов роста:

□ Гормоны гипоталамуса:

 □ Соматотропин-релизинг гормон (СТРГ, Соматолиберин):
Серморелин - для диагностики снижения продукции соматотропина в гипофизе.

 □ Соматостатин:

Соматостатин, Октреотид, Ланреотид.



Показания: акромегалия; опухоли - глюкагонома, инсулома, гастринома (синдром Золлингера - Элиссона).

Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Группа гормонов роста:

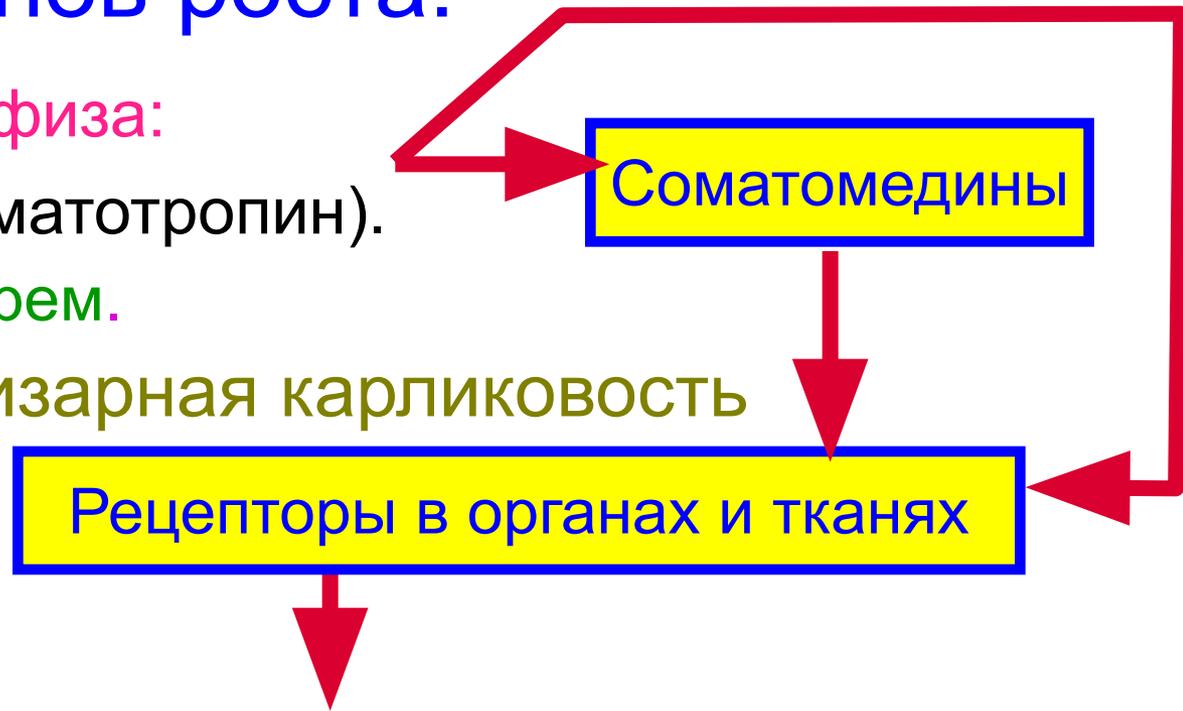
□ Передняя доля гипофиза:

Гормон роста (соматотропин).



Соматропин, Соматрем.

Показания: гипофизарная карликовость
(нанизм)



□ Стимулирует синтез белка, повышает концентрацию глюкозы в крови (контринсулярный гормон), стимулирует липолиз, уменьшает вторичные половые признаки (антагонист половых гормонов).

□ Ингибитор продукции гормона роста - Бромокриптин

Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Группа тиреоидных гормонов:

□ Гормоны гипоталамуса:

 □ Тиротропин-релизинг гормон - Тиролиберин.

→ Рифатироин [Протирелин].

Показания: диагностика степени гипотиреоза.

□ Гормоны передней доли гипофиза:

 □ Тиреотропный гормон (ТТГ) - Тиротропин:

→ Тиротропин.

Показания: недостаточность функции щитовидной железы (как дополнение к заместительной терапии гормонами щитовидной железы).

Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Группа адренокортикотропного гормона:

□ Гормоны гипоталамуса:

□ Кортикотропин-релизинг гормон - Кортиколиберин.

□ Гормоны передней доли гипофиза:

□  адренокортикотропный гормон (АКТГ) - Кортикотропин:

Кортикотропин, Тетракозактид.



Показания: диагностика недостаточности коры надпочечников, гормональная зависимость к глюкокортикоидным гормонам.

Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Группа половых гормонов:

□ Гормоны гипоталамуса:

┌ Гонадотропин-релизинг гормон (ГРГ) - Гонадорелин.

→ **Гонадорелин** быстро инактивируется.

Показания: диагностика функции передней доли гипофиза.

Препараты короткого действия - Бузерелин, Трипторелин, Нафарелин.

→ Ретардные формы - Гозерелин, Леупролид, Суперфакт депо (Бузерелин), Декапептил депо (Трипторелин).

Показания зависят от ритма введения:

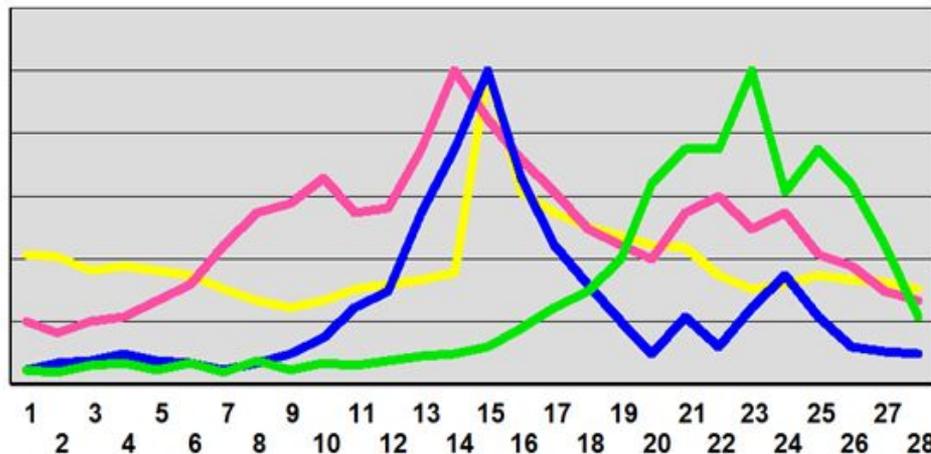
В прерывистом (физиологическом) режиме для стимуляции продукции гормонов гипофиза - лечение бесплодия в результате гипоталамического гипогонадизма.

В стабильном режиме для угнетения продукции гормонов гипофиза - лечение рака предстательной железы, фибромиомы

Гормоны передней доли гипофиза (женщины):

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)

Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

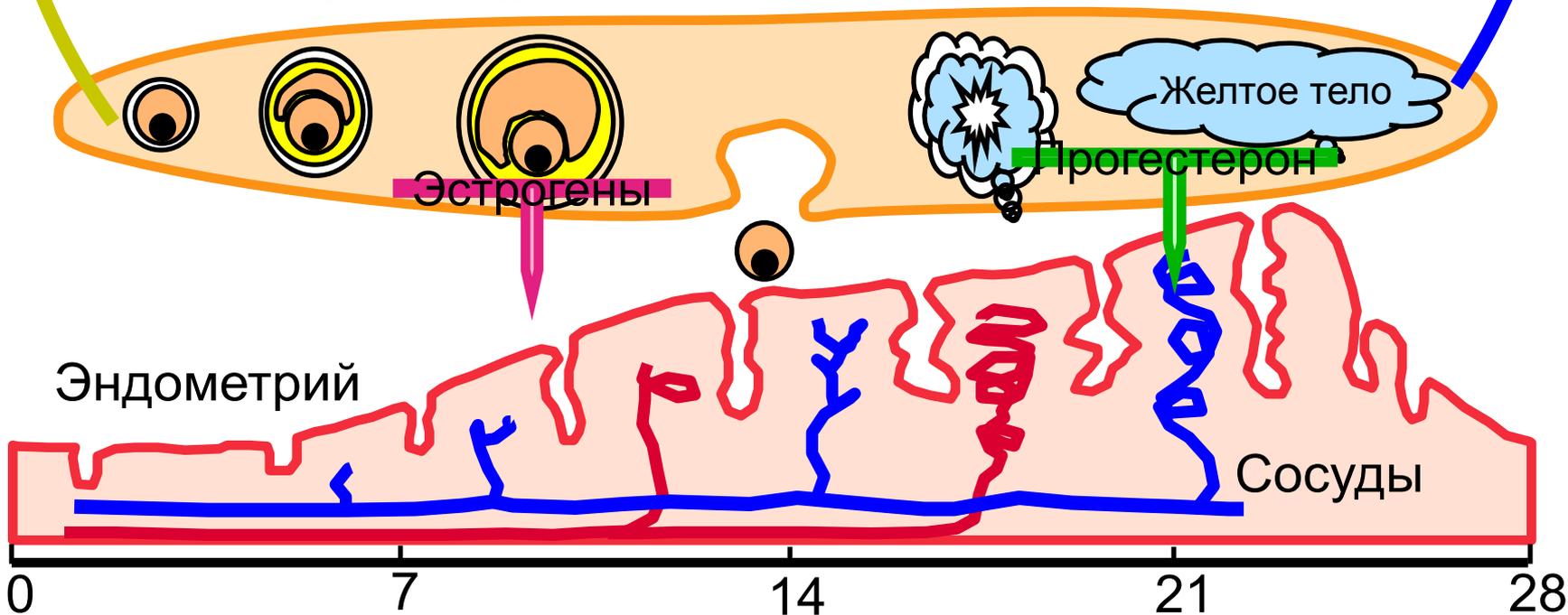


ФСГ

ЛГ

Эстрогены

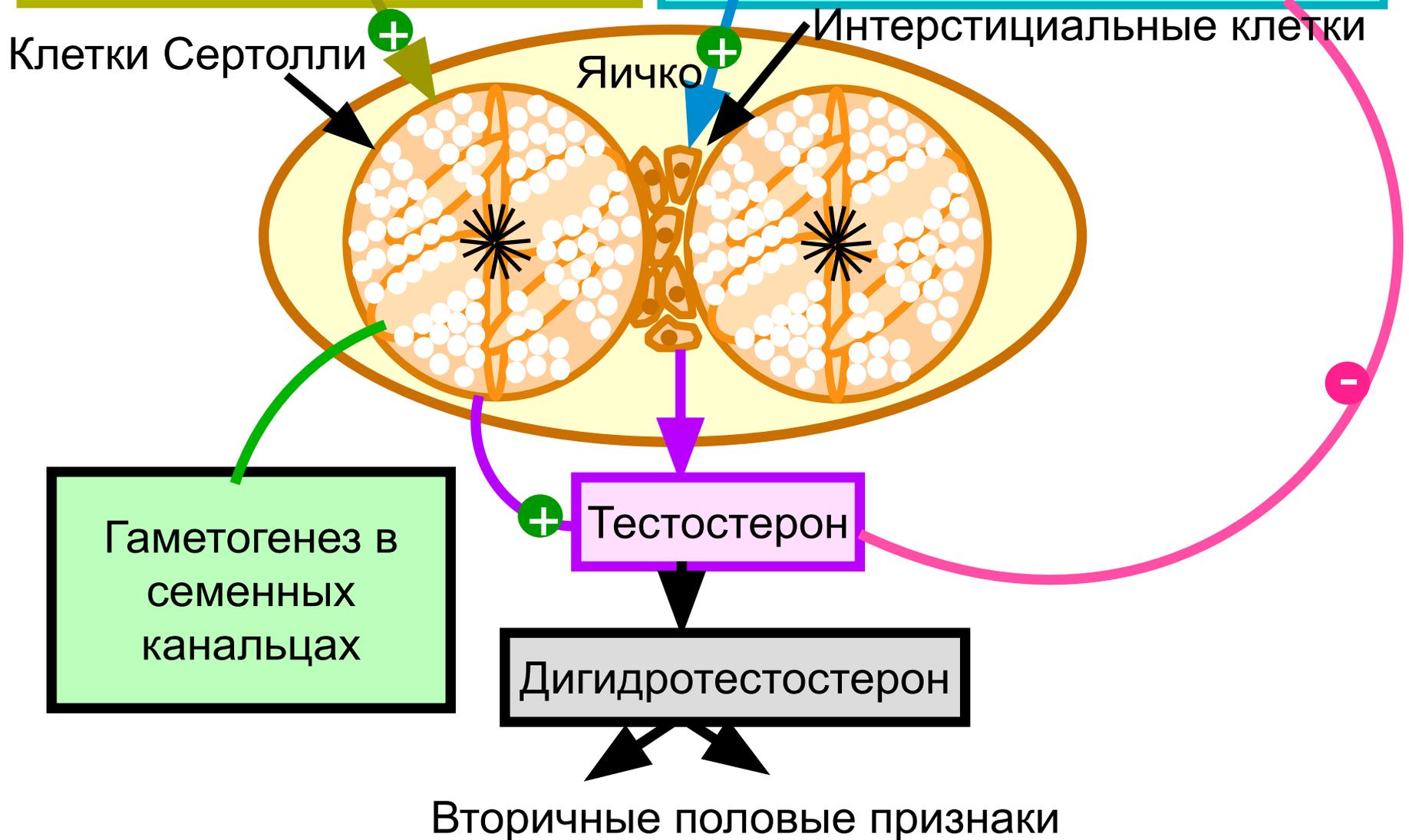
Прогестерон



Гормоны передней доли гипофиза (мужчины):

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)

Гормон, стимулирующий интерстициальные клетки (ГСИК)



Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Группа половых гормонов:

□ Гормоны передней доли гипофиза (препараты):

□ Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)

Гонадотропин менопаузный, Урофоллитропин,
Фоллитропин α , Фоллитропин β .

Показания: лечение гипофизарного и гипоталамического гипогонадизма.

□ Лютенизирующий гормон (ЛГ)

Человеческий гонадотропин хорионический.

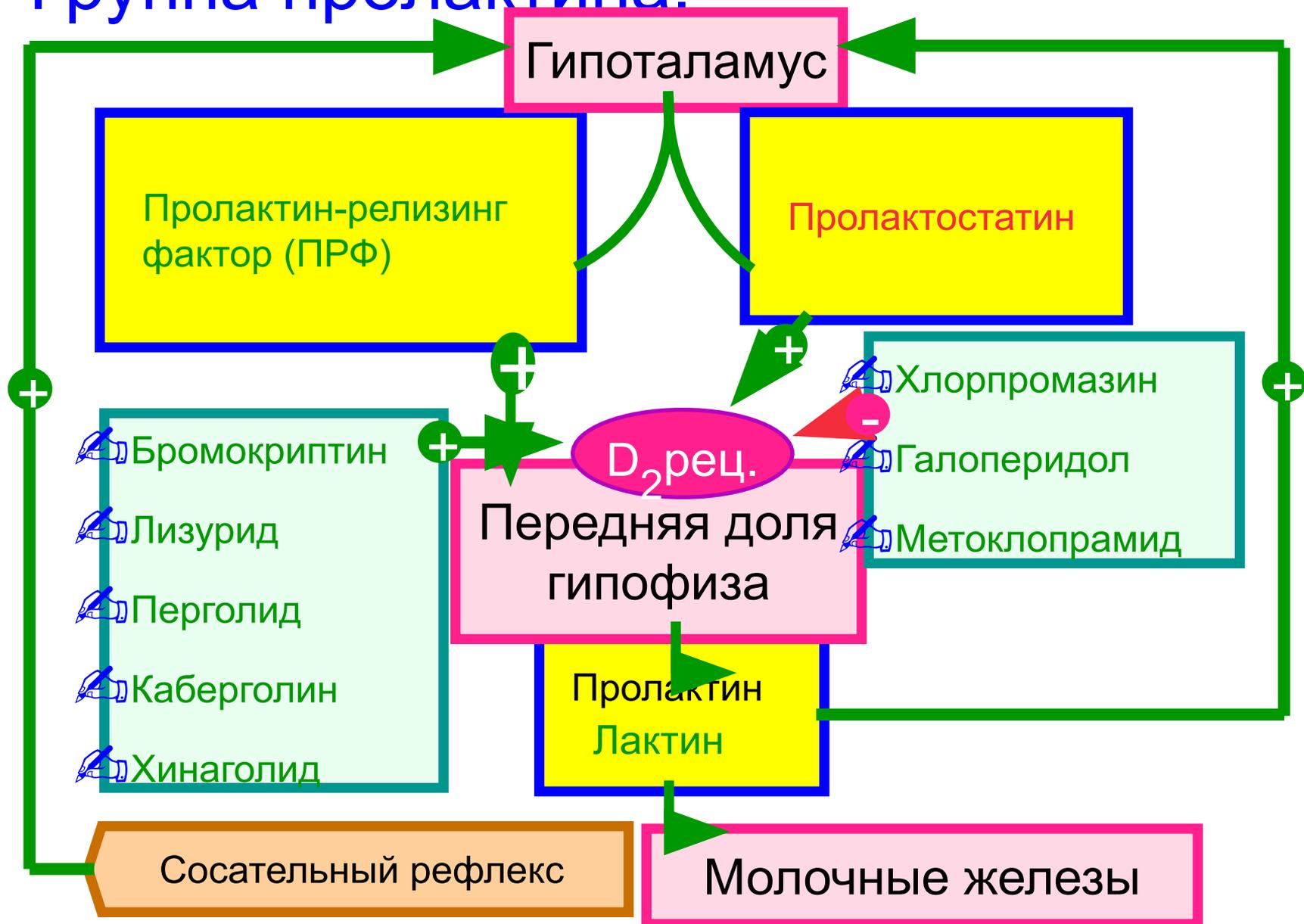
Показания: вместе с препаратами ФСГ для улучшения овуляции и имплантации у женщин и продукции тестостерона у мужчин.

Антагонист продукции гонадотропинов - Даназол.

Показания: эндометриоз, гинекомастия, менорагия.

Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Группа пролактина:



Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Группа меланоцитстимулирующего гормона:

□ Гормоны гипоталамуса:

□ Меланолиберин (+), Меланостатин (-).

□ Гормоны средней доли гипофиза:

□ Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ).



→ Интермедин.

Показания: лечение дегенеративных поражение сетчатки и гемералопии.

Гормоны задней доли (нейрогипофиза)

ОКСИТОЦИН

Окситоцин.

Дезаминокситоцин [Демокситоцин].

Матка

Питуитрин

Адиурекрин

а

В малых дозах
- стимуляция
ритмических
сокращений

В больших
дозах -
стимуляция
тонических
сокращений

Вазопрессин

Вазопрессин (агонист V_1 и V_2 рецепторов)

Десмопрессина ацетат
(агонист V_2 рецепторов)

Фелипрессин (агонист V_1 рецепторов)

Почки V_2

Повышение
реабсорбции
 Na^+ и H_2O

Гладкие мышцы V_{1a}

Повышение тонуса
сосудов и АД

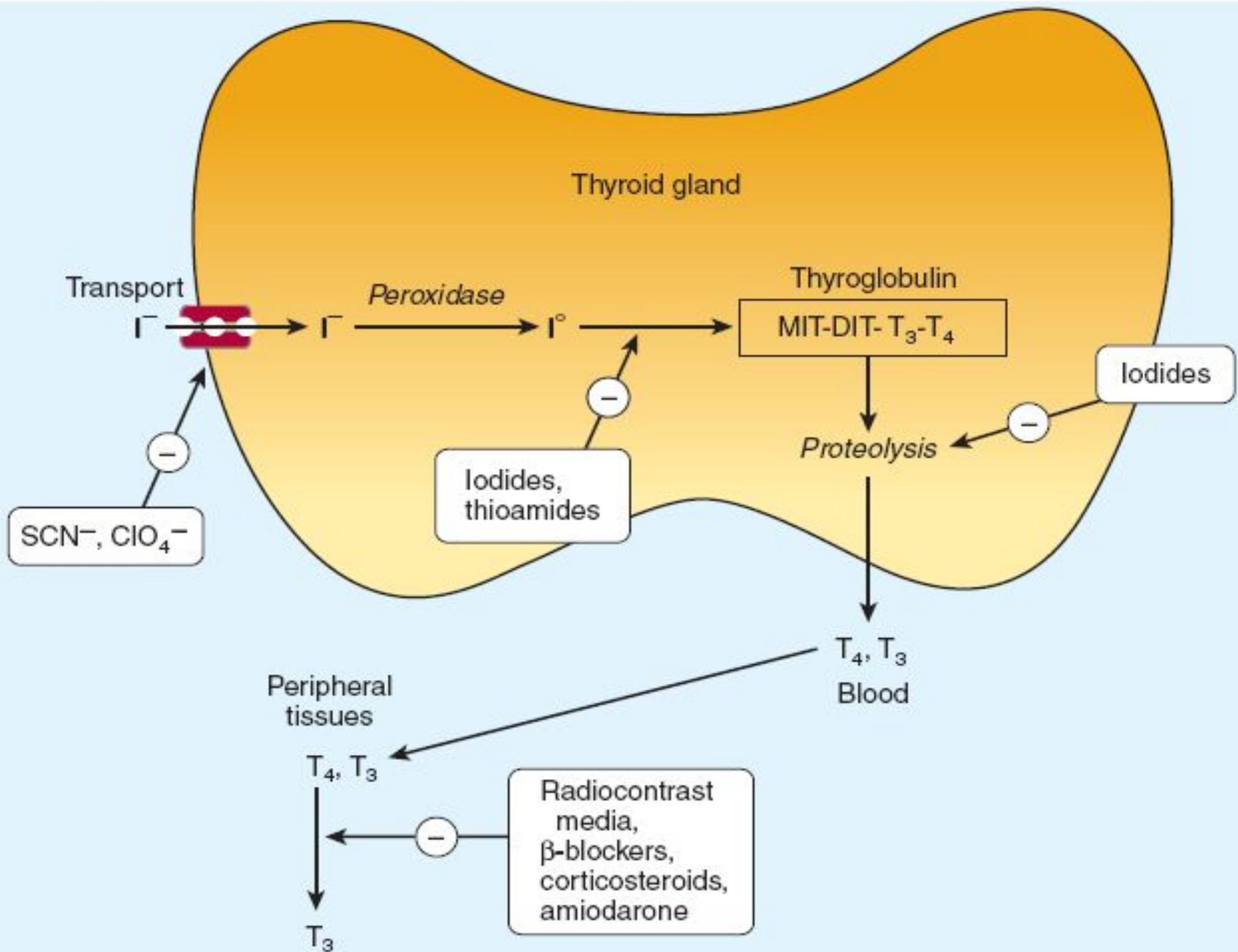


Препараты гормонов щитовидной железы

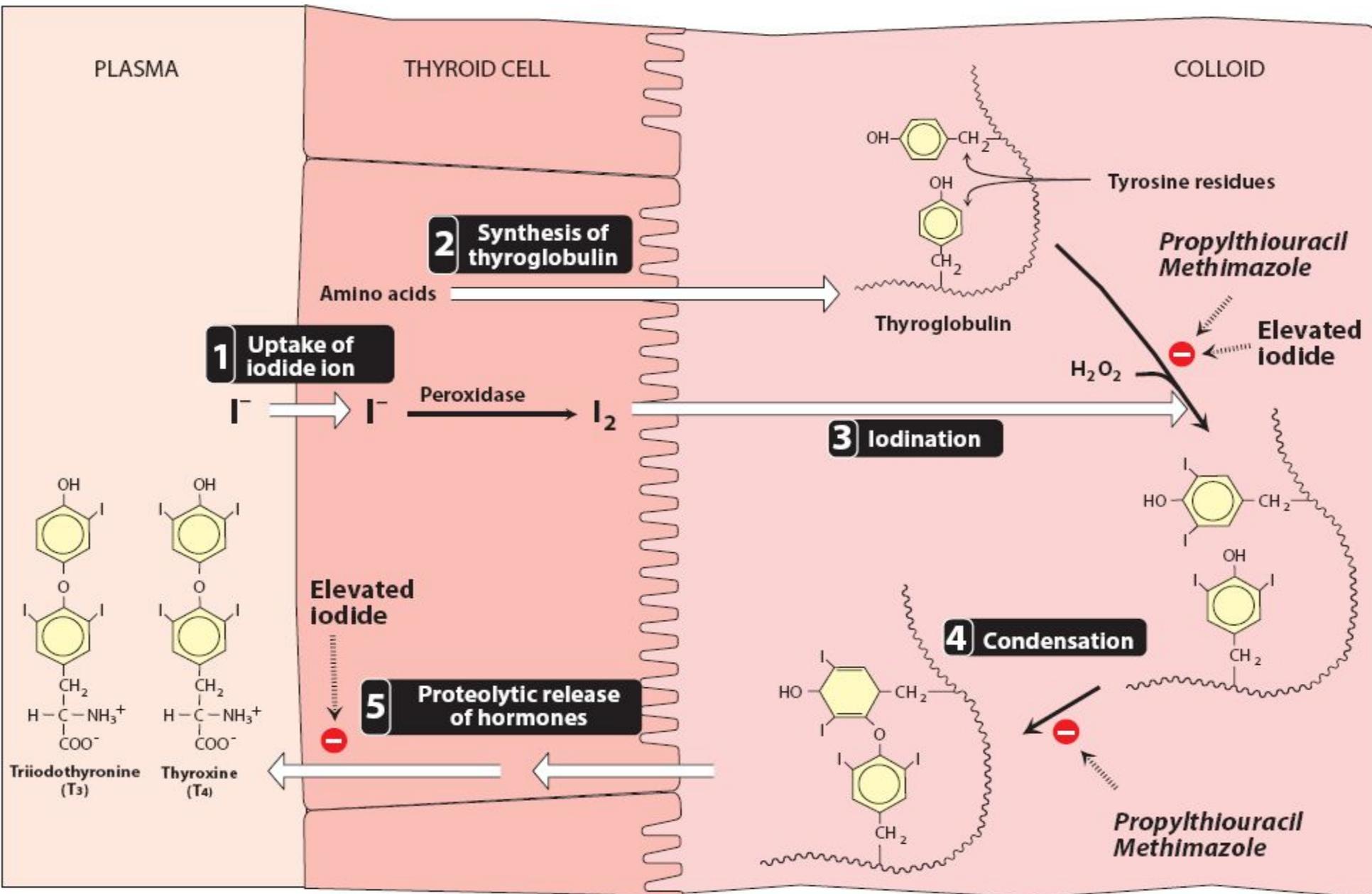
Синтез гормонов проходит следующие этапы:

- 1) поглощение йодидов из крови и окисление их до йода;
- 2) присоединение йода к аминокислоте тирозин белка тиреоглобулина и образование моно- и дийодтирозина в составе тиреоглобулина;
- 3) конденсирование моно- и дийодтирозина и образование трийодтиронина и тироксина в составе белка тиреоглобулина.
- 4) протеолитическое отщепление T_3 и T_4 от тиреоглобулина и выделение в кровь

Указанные процессы регулируются тиреотропным гормоном гипофиза и тиролиберином гипоталамуса.



BIOSYNTHESIS OF THYROID HORMONES



ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Тиреоидные гормоны обеспечивают:

- Развитие плода (физическое и умственное).
- Скорость метаболических процессов.
- Регуляцию температуры тела.
- Частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда.
- Расширение периферических сосудов.
- Количество эритроцитов и объем циркулирующей крови.
- Частота дыхания.
- Функцию периферических нервов (рефлексы).
- Активность ферментов печени.
- Процессы окостенения.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

ПРЕПАРАТЫ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

ТИРЕОИДИН (из высушенной железы убойного скота),

L-ТИРОКСИН НАТРИЙ [ЛЕВОТИРОКСИН – T_4],

ТРИИОДТИРОНИН ГИДРОХЛОРИД [ЛИОТИРОНИН – T_3]

“ЛИОТРИКС” (комбинированный препарат T_3 и T_4)

МД: гормоны проникают внутрь клетки, где T_4 – в результате ферментативного дейодирования – превращается в T_3 , который взаимодействует со специфическими тиреоидными рецепторами, находящимися в ядре клетки, что приводит к активации синтеза РНК и далее белков, ответственных за эффекты тиреоидных гормонов.

ПЭ: нервозность, тахикардия, потливость, потеря веса, непереносимость жары.

Предпочтение отдается **L-тироксину** в связи с более длительным, мягким и стабильным эффектом, а также с меньшим риском развития сердечных аритмий. **Трийодтиронин** и «**Лиотрикс**» можно применять при тиреотоксическом кризе при условии строгого контроля дозы.

Антитиреоидные ЛС

Используют для лечения тиреотоксикоза, связанного с гиперфункцией щитовидной железы.

Подразделяют на:

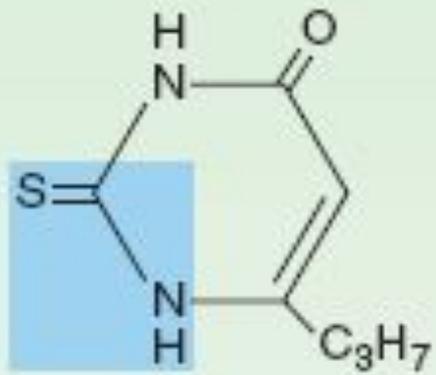
- 1) ЛС, угнетающие выработку тиреотропного гормона гипофиза
ПРЕПАРАТЫ ЙОДА, ДИЙОДТИРОЗИН
- 2) ЛС, угнетающие синтез гормонов щитовидной железы
ТИОАМИДЫ: ТИАМАЗОЛ, КАРБИМАЗОЛ, ПРОПИЛТИОУРАЦИЛ
- 3) ЛС, нарушающие поглощение йода щитовидной железой
КАЛИЯ ПЕРХЛОРАТ
- 4) Препараты, угнетающие митоз и разрушающие клетки фолликулов щитовидной железы - **РАДИОАКТИВНЫЙ ЙОД**

ЙОД И ДИЙОДТИРОЗИН - снижают образование тиреотропного гормона (ТТГ), уменьшают массу щитовидной железы и ее васкуляризацию. Это используют, главным образом, при подготовке к операции струмэктомии. Эффект наблюдается 2-3 недели.

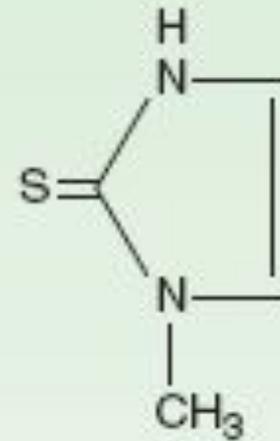
ТИОАМИДЫ - назначают внутрь под контролем состава крови, т.к. могут вызвать лейкопению и агранулоцитоз. Они вызывает также увеличение железы в связи с повышением синтеза ТТГ по принципу обратной связи. Для предупреждения "зобогенного эффекта" применяют препараты йода.

КАЛИЯ ПЕРХЛОРАТ применяют крайне редко при нетяжелых формах тиреотоксикоза. Он угнетает кроветворение и хуже переносится.

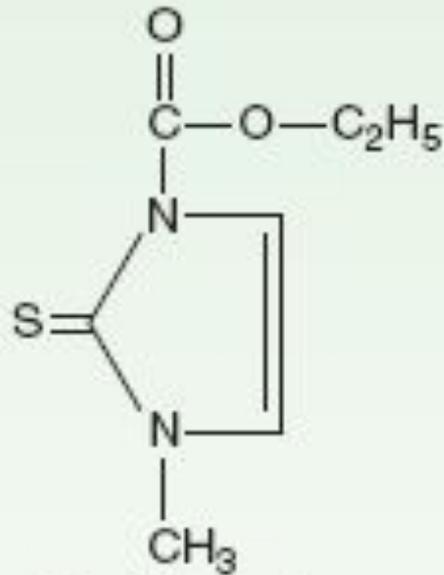
РАДИОАКТИВНЫЙ ЙОД - используют для разрушения клеток железы и угнетения их митоза. Эффект развивается медленно (через 1-2 мес). При избыточном д-вии может возникнуть микседема.



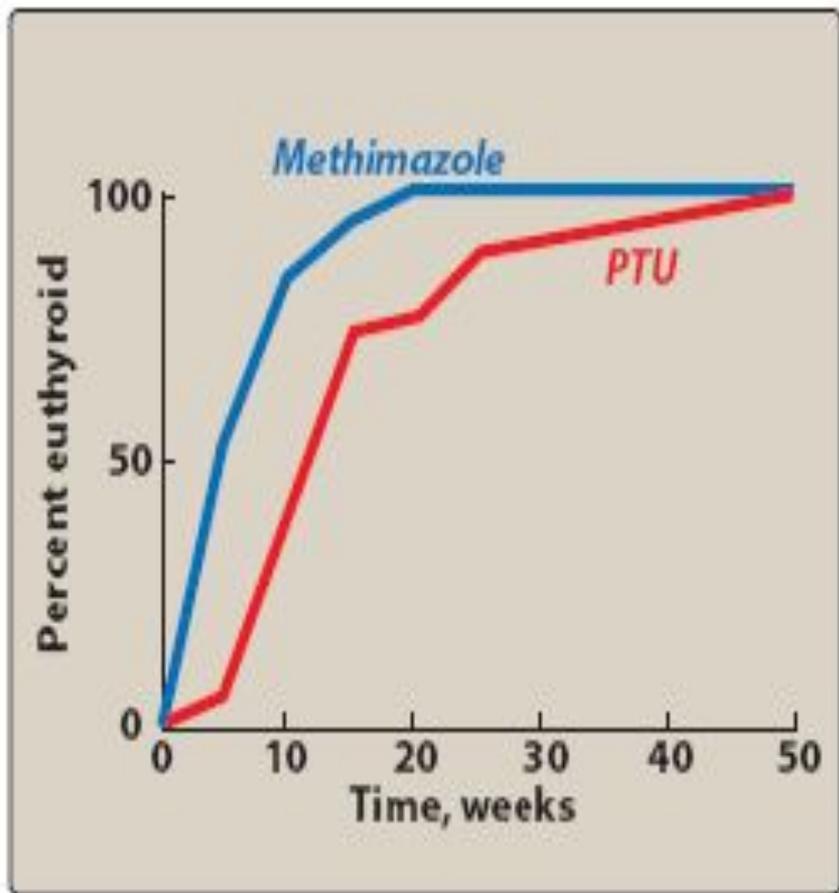
Propylthiouracil



Thiamazole



Carbimazole



Чаще используют **ТИАМАЗОЛ**, т.к. его действие продолжительнее (применяется 1 р/д) и реже вызывает побочные эффекты. **ПРОПИЛТИОУРАЦИЛУ** предпочтение отдается у беременных в 1-м триместре, т.к. он хуже проникает через плацентарный барьер.

ПЭ: поражение печени, агранулоцитоз, тошнота, аллергические реакции, артралгия.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

КАЛЬЦИТОНИН - полипептид, участвующий в регуляции обмена кальция. Он способствует фиксации кальция в костях, снижая содержание кальция в крови.

МИАКАЛЬЦИК (кальцитонин лосося, активнее человек. в 30-40 раз),
ЦИБАКАЛЬЦИН (синтет. аналог человеческого кальцитонина)

МД: взаимодействуя со специфическими рецепторами остеокластов понижает их активность и угнетает резорбцию костной ткани.

Применяется для лечения: 1.остеопороза у женщин после 5 лет от начала менопаузы (является препаратом резерва, т.к. потенциально опасен в плане развития злокачественных новообразований);
2.свежих переломов позвоночника в связи с остеопорозом (отдается предпочтение, т.к. обладает болеутоляющим действием) 3. нефрокальциноза;

ПАРАЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

ПАРАТИРЕОИДИН (ПАРАТГОРМОН)

Регулирует обмен кальция и фосфора, повышая в крови содержание кальция и снижая содержание фосфора. Уровень кальция возрастает в результате декальцификации костей, улучшения всасывания кальция в кишечнике и реабсорбции в почках. Снижение фосфора связано с уменьшением реабсорбции в почках.

Применяют **паратиреоидин**, получаемый из паращитовидных желез скота при остром гипопаратиреоидизме. Дозируют в ЕД и вводят п/к и в/м. Д-вие начинается через 4 ч. и продолжается до 24 ч, поэтому при возникновении тетании для быстрого эффекта вводят в/в кальция хлорид в сочетании с паратиреоидином.

ТЕРИПАРАТИД – рекомбинантная форма части молекулы паратгормона, применяют для лечения остеопороза, т.к. стимулирует активность остеобластов и кальцификацию костей (в отличие от других средств, которые угнетают остеокласты и костную резорбцию). Может вызывать остеосаркому у крыс, поэтому также

ДРУГИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

1. БИСФОСФОНАТЫ
2. СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ
3. МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА
4. ПРЕПАРАТЫ СТРОНЦИЯ
5. ОССЕИНГИДРОКСИАПАТИНЬНЫЙ КОМПЛЕКС

БИСФОСФОНАТЫ – производные пирофосфорной кислоты

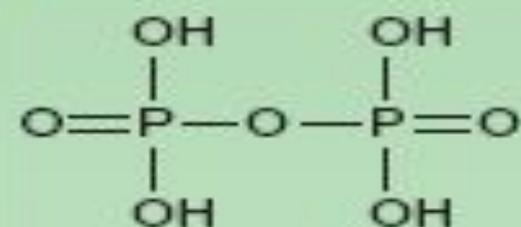
1 пок. ЭТИДРОНАТ (1), ТИЛУДРОНАТ (10), **2 пок.**
ПАМИДРОНАТ (100), АЛЕНДРОНАТ (1000), ИБАНДРОНАТ (1000),
3 пок. ЗОЛЕНДРОНОВАЯ К-ТА (1000), РИЗЕДРОНАТ (5000),

МД: угнетают костную резорбцию в связи с ускорением апоптоза остеокластов и угнетением фарнезил-пирофосфат-синтазы (фермента мевалонатного пути синтеза холестерина, играющего важную роль в функции остеокластов).

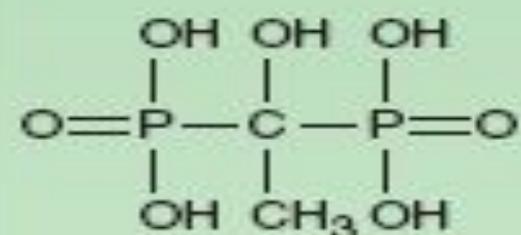
ИБАНДРОНАТ и ЗОЛЕНДРОНОВАЯ К-ТА вводятся в/в и применяются при непереносимости пероральных бисфосфонатов.

АЕ: диарея, боль в животе, мышцах и костях. *Алендронат, ризедронат и ибандронат* вызывают эзофагит и изъязвление пищевода (после приема следует находиться в вертикальном положении 30-60 мин).

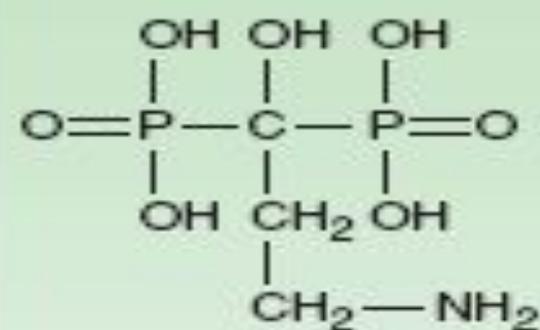
Применяют при остеопорозе, б. Педжета, при метастазах в кости и гиперкальциемии



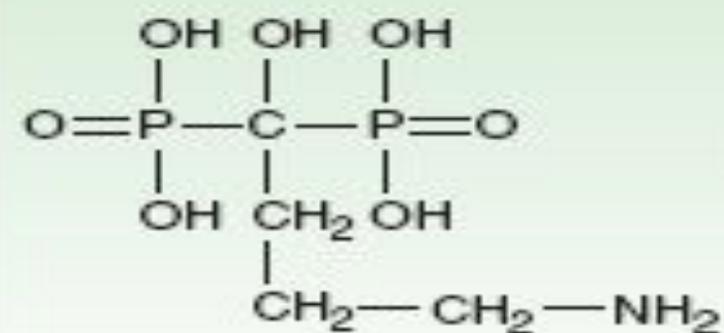
Inorganic pyrophosphoric acid



Etidronate: ethane-1-hydroxy-1,1-bisphosphonate



Pamidronate: 3-Amino-1-hydroxy-propylidene bisphosphonate



Alendronate: 4-Amino-1-hydroxy-butylidene bisphosphonate

СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

РАЛОКСИФЕН

Оказывает эстрогеноподобное действие на костную ткань и антагонистическое действие на ткани молочной железы и эндометрий. Является резервным препаратом для лечения постменопаузного остеопороза у лиц нечувствительных к бисфосфонатам (эстрогенные препараты повышают риск развития рака молочной железы и матки, а также инсульта, венозной тромбоэмболии и инфаркта миокарда)

ПЭ: приливы, судороги ног, венозная тромбоэмболия

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА - ДЕНОЗУМАБ

МД: человеческое моноклональное антитело (IgG2) к RANKL, или TNFSF11 (лиганд RANK – рецепторы на мембранах остеокластов и остеобластов). Предотвращая взаимодействие RANKL/RANK угнетает развитие остеокластов и резорбцию костной ткани

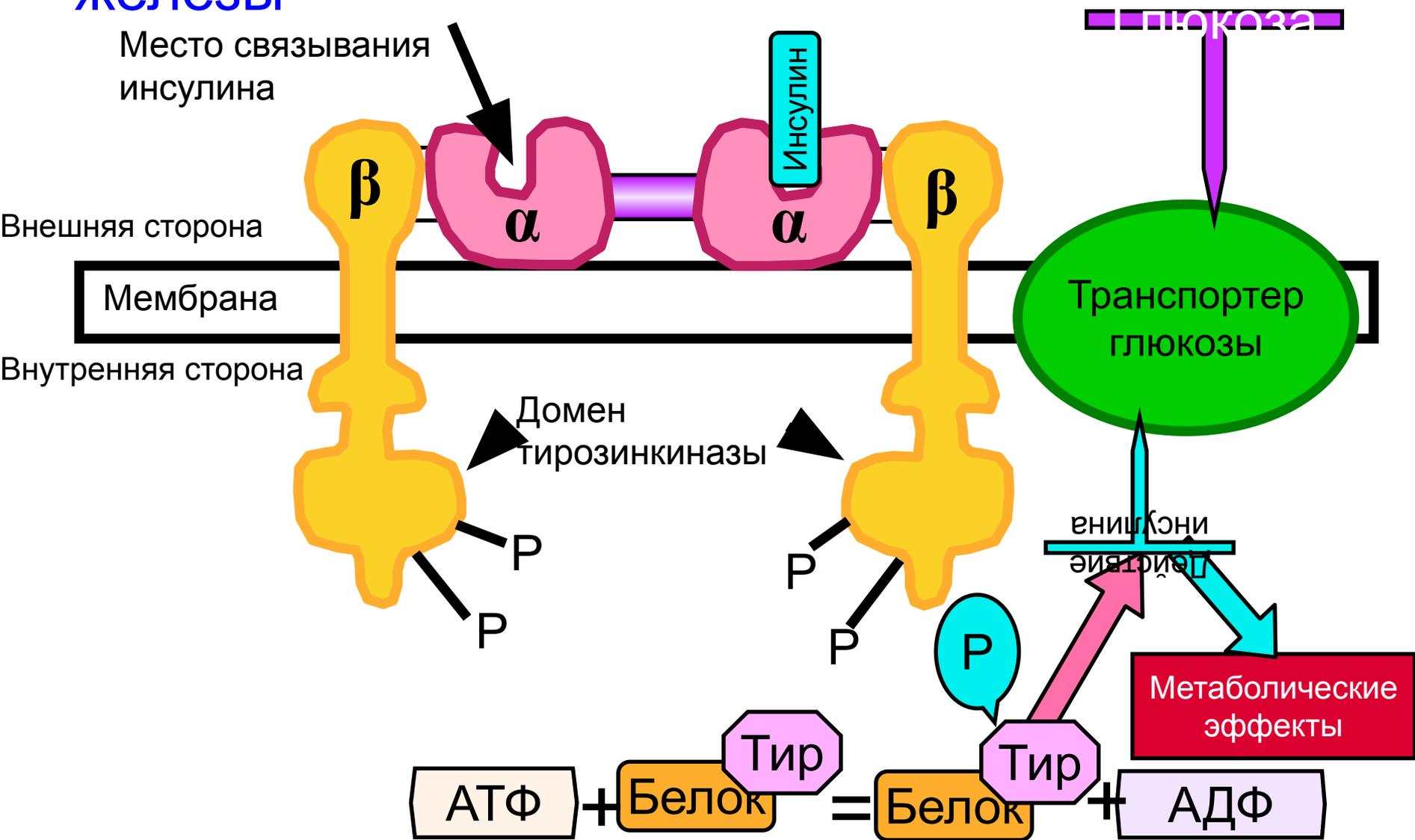
ПРЕПАРАТЫ СТРОНЦИЯ – СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ

МД: активирует апоптоз остеокластов и, таким образом, понижает их общую активность и угнетает резорбцию костной ткани; появляются данные о том, что препарат напрямую активирует остеобласты и способствует формированию кости.

В отличие от бисфосфонатов, денозумаба и терипаратида увеличивает количество маркеров формирования кости и уменьшает маркеры костной резорбции.

OSSEIN HYDROXYAPATITE COMPLEX - OSTEOGENON

Инсулин - гормон β -клеток поджелудочной железы



Типы транспортеров глюкозы

Транспортер	Ткань	Концентрация глюкозы (ммоль/л)	Функция
GLUT 1	Все ткани, особенно эритроциты и головной мозг	1-2	базальный захват глюкозы, транспорт через гемато-энцефалический барьер
GLUT 2	Бета-клетки поджелудочной железы, печень, почки, кишечник	15-20	регуляция освобождения инсулина, другие стороны обмена
GLUT 3	Головной мозг, почки, плацента, другие ткани	< 1	захват глюкозы в нейроны и клетки других тканей
GLUT 4	Мышцы, жировая ткань	5	инсулинзависимый захват глюкозы
GLUT 5	Кишечник, почки	1-2	всасывание фруктозы в кишечнике

Метаболические эффекты инсулина

- **Снижает уровень глюкозы в крови посредством:**
 - усиления поглощения клетками глюкозы и других веществ;
 - активации ключевых ферментов гликолиза;
- **Анаболические эффекты:**
 - повышает интенсивность синтеза гликогена (запас глюкозы);
 - усиливает поглощение клетками аминок-т (особенно лейцина и валина) и синтез белков;
 - усиливает транспорт в клетку ионов калия, а также магния и фосфата;
 - усиливает репликацию ДНК и биосинтез белка;
 - усиливает синтез жирных кислот и триглицеридов;
- **Антикатаболические эффекты**
 - уменьшает интенсивность глюконеогенеза (не расходуются аминок-ты)

Препараты инсулина

□ По происхождению:

Человеческий

Свиной (отл.от чел. 1 аминок-той)

Крупного рогатого скота (отл. 3 аминок-тами)

Китовый (отл. более, чем на три аминокислоты)

□ По степени очистки

Традиционные (не достаточно очищенные от примесей других гормонов, содержащихся в поджелудочной железе)

Монопиковые (МР – содержание примесей не более $1 \cdot 10^{-3}$)

Монокомпонентные (МС - содержание примесей не более $1 \cdot 10^{-6}$)

Препараты инсулина

□ По началу действия, «пику» и продолжительности

- короткого действия
- пролонгированного действия:

✓ среднего срока действия

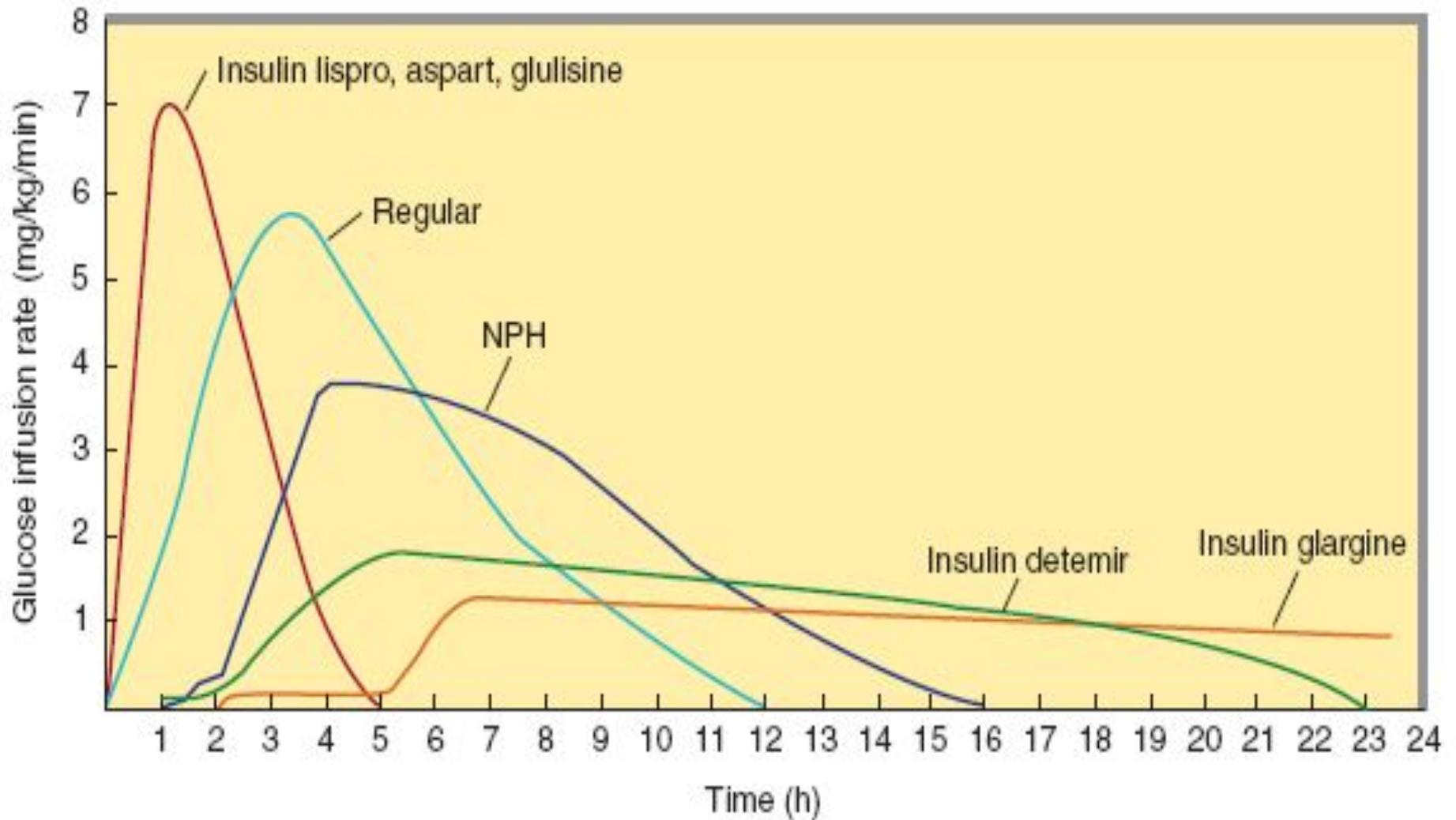
✓ длительного действия

✓ сверхдлительного действия

□ Аналоги человеческого инсулина

- ультракороткого действия — имитируют **панкреатическую секрецию инсулина**

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ И НАЛИЧИЕ ПИКА У ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА



Препараты инсулина

БЫСТРО ДЕЙСТВУЮЩИЕ АНАЛОГИ ИНСУЛИНА: начало эффекта - через 5-15 мин после инъекции, максим. эффект - через 1 час, длительность действия – 3-4 час.

ЛС: ИНСУЛИН ЛИСПРО (ХУМАЛОГ), АСПАРТ (НОВОРАПИД), ГЛЮЛИЗИН (АПИДРА)

ПРЕПАРАТЫ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ: начало эффекта - через 30 мин после инъекции, максим. эффект - через 1-2 час, длительность действия – 5-8 час.

ЛС: АКТРАПИД, РЕГУЛЯРНЫЙ ХУМУЛИН, ХУМОДАР П, ФАРМАСУЛИН Х

ПРЕПАРАТЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ: начало эффекта - через 1-1,5 час после инъекции, максим. эффект - через 4-12 час, длительность действия – 12-20 час

Препараты инсулина

ПРЕПАРАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ: начало эффекта - через 1 - 2 час, длительность эффекта – около 24 час без пиков.

ЛС : ИНСУЛИН ГЛАРГИН (ЛАНТУС - беспиковый),
ИНСУЛИН АСПАРАГИН (НОВОМИКС ФЛЕКС ПЕН)

ПРЕПАРАТЫ СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ: начало эффекта – через 30-90 мин, длительность действия - более 24 час.

ЛС: УЛЬТРАЛОНГ, ДЕТЕМИР (ЛЕВЕМИР ФЛЕКС ПЕН),
ИНСУЛИН ДЕГЛЮДЕК (ТРЕСИБА)

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ - смеси инсулинов короткого и длительного действия:

Поскольку препараты инсулина применяют пожизненно, следует иметь в виду, что их гипогликемический эффект может **изменяться** под действием других препаратов.

- **Усиливают гипогликемическое действие инсулина:**

- β -адреноблокаторы;
- сульфаниламиды;
- анаболические стероиды;
- ингибиторы МАО.

- **Ослабляют гипогликемическое действие инсулина:**

- тиазидные диуретики;
- глюкокортикоиды;
- тиреоидные гормоны;
- гепарин.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- I.** Средства, стимулирующие секрецию эндогенного инсулина
- II.** Средства, активирующие транспорт глюкозы в клетки и угнетающие глюконеогенез (действующие как инсулин)
- III.** Средства, понижающие резистентность клеток к инсулину
- IV.** Средства, угнетающие всасывание глюкозы в кишечнике
- V.** Средства, угнетающие секрецию глюкагона
- VI.** Средства, усиливающие выведение глюкозы с мочой
- VII.** Прочие противодиабетические средства (ингибитор

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

I. Средства, стимулирующие секрецию эндогенного инсулина

1. Блокаторы АТФ-зависимых K^+ -каналов мембран β -клеток островков поджелудочной железы

- а) Производные сульфонилмочевины
- б) Меглитиниды (глиниды) – регуляторы постпрандиальной гликемии

2. Инкретиномиметики

- а) аналоги ГПП -1 (глюкагоноподобного полипептида - 1)
- б) ингибиторы фермента ДПП-IV (дипептидилпептидаза)

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

I.1.a) Производные СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ:

1-е пок. - ХЛОПРОПАМИД, КАРБУТАМИД, ТОЛАЗАМИД, ТОЛБУТАМИД

2-е пок. - ГЛИБЕНКЛАМИД, ГЛИКЛАЗИД, ГЛИКВИДОН, ГЛИПИЗИД, ГЛИБУРИД, ГЛИМЕПИРИД

I.1.b) МЕГЛИТИНИДЫ (ГЛИНИДЫ) – регуляторы прандиальной гликемии

Производные бензойной к-ты - РЕПАГЛИНИД

Производные D-фенилаланина – НАТЕГЛИНИД

МД: блокада АТФ-зависимых K^+ -каналов, приводящая к деполяризации мембраны, активации входа Ca^{2+} , что приводит к секреции инсулина β -клетками.

Пр. сульфанилмочевины также несколько уменьшают продукцию глюкозы гепатоцитами и повышают чувствительность клеток к инсулину.

Для глинидов характерно быстрое и короткое действие

ПЭ: гиперинсулинемия (С), повышение массы тела, гипогликемия

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

I.2.a) аналоги ГПП-1

ЭКЗЕНАТИД, ЛИРАГЛУТИД (п/к инъекц.)

МД: ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид) и ГИП (глюкозозависимый инсулиотропный пептид) являются инкретинами - гормонами, которые секретируются особыми клетками кишечника, они усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина и угнетают секрецию глюкагона, снижают аппетит (уменьшают массу тела), задерживая эвакуацию пищи из желудка, и способствуют пролиферации β -клеток

ПЭ: тошнота, рвота, поносы, запоры, панкреатит.

I.2.b) ингибиторы фермента ДПП-IV (дипептидилпептидаза)

ГЛИПТИНЫ - СИТАГЛИПТИН, ВИЛДАГЛИПТИН, САКСАГЛИПТИН,
АЛОГЛИПТИН, ЛИНАГЛИПТИН (применяются внутрь)

МА: угнетая фермент, разрушающий ГПП-1 и ГИП, усиливают активность естественных инкретинов; в отличие от аналогов ГПП-1 не влияют на аппетит и не изменяют массу тела. **ПЭ:** возникают редко

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

II. Средства, действующие как инсулин (активирующие транс-порт глюкозы в клетки и угнетающие глюконеогенез)

Бигуаниды – МЕТФОРМИН, БУФОРМИН

МД: не ясен; основными ФЭ являются угнетение глюконеогенеза в печени и всасывания глюкозы в кишечнике, а также активация поглощения и утилизации глюкозы клетками.

ПЭ: частые но незначительные желудочно-кишечные расстройства

Применяются в качестве монотерапии, а также в комбинации с другими синтетическими противодиабетическими средствами и инсулином.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

III. Средства, понижающие резистентность клеток к инсулину

1. Тиазолидиндионы (ТЗД, глитазоны) - **ПИОГЛИТАЗОН, РОЗИГЛИТАЗОН**

МД: активируют γ -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (γ -PPAR), находящиеся в ядрах жировых и мышечных клеток, что приводит к усилению транскрипции ряда инсулин чувствительных генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов.

ПЭ: гепатотоксичность, кардиотоксичность (инфаркт миокарда, ХСН - Р), рак мочевого пузыря, повышение массы тела, остеопения (переломы костей)

Применяются в качестве монотерапии, а также в комбинации с другими синтетическими противодиабетическими средствами и инсулином.

2. Средства, понижающие резистентность клеток к инсулину путем нормализации дофаминергического контроля гипоталамусом циркадного ритма секреции гормонов (СТГ, АКТГ и др.)

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

IV. Средства, угнетающие всасывание глюкозы в кишечнике

1. Ингибиторы альфа-глюкозидазы – **АКАРБОЗА, ВОГЛИБОЗА, МИГЛИТОЛ**

2. **ГУАРЕМ (GUAR GUM** - клетчатка, которую получают из семян *Cyamopsis tetragonolobus*) образует вязкий гель в ЖКТ, замедляет опорожнение желудка и абсорбцию углеводов в тонком кишечнике

V. Средства, угнетающие секрецию глюкагона

Аналоги АМИЛИНА (islet amyloid polypeptide - IAPP, островковый панкреатический полипептид - угнетает выделение глюкагона и абсорбцию глюкозы в кишечнике, стимулирует выделение инсулина, уменьшает аппетит, замедляя опорожнение желудка)

ПРАМЛИНТИД

VI. Средства, усиливающие выведение глюкозы с мочой

ингибиторы **SGLT2** (Sodium–glucose cotransporter 2) -

КАНАГЛИФЛОЗИН

ДАПАГЛИФЛОЗИН

Epalrestat – ингибитор редуктазы альдозы, приводит к уменьшению образования и накопления в тканях сорбитола, вызывающего нейропатии и ангиопатии

Colesevelam - секвестрант желчных кислот, является антагонистом FX (farnesoid X) рецепторов клеточных ядер, имеющих отношение к метаболизму холестерина, жирных кислот и глюкозы, приводит к снижению сахара крови и гликированного гемоглобина (**Hb_{A1c}**)

Препараты глюкокортикоидов

□ Препараты естественных гормонов:

**ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТ, ГИДРОКОРТИЗОНА ГЕМИСУКЦИНАТ,
КОРТИЗОНА АЦЕТАТ.**

□ Синтетические препараты глюкокортикоидов:

Для резорбтивного применения:

Синтетические аналоги - **ПРЕДНИЗОЛОН, МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН.**
Фтор-содержащие производные - **ДЕКСАМЕТАЗОН,
ТРИАМСИНОЛОН.**

Для наружного применения:

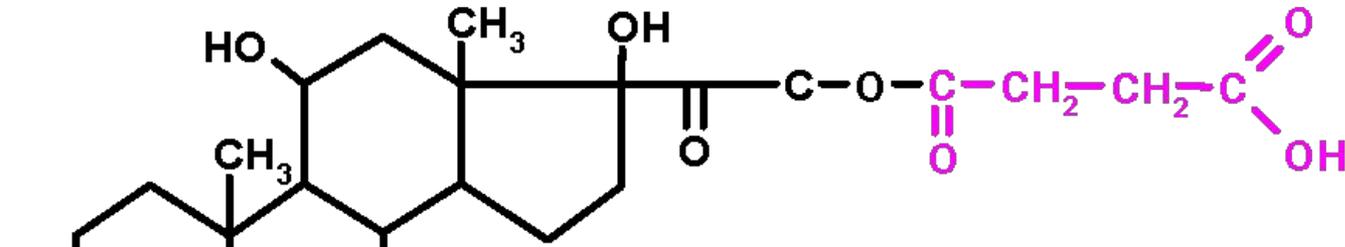
Производные преднизолона(содержащие 2 атома фтора и используемые в мазях - **ФЛУОЦИНОЛОН, ФЛУМЕТАЗОН.**

Глюкокортикоиды для ингаляционного (в том числе интраназального) применения - **БЕКЛОМЕТАЗОН, БУДЕЗОНИД,
ФЛУНИЗОЛИД, ФЛУТИКАЗОН, МОМЕТАЗОН.**

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ

- Кортикостероиды с низкой активностью (группа I)
Гидрокортизон, Преднизолон
- Умеренно активные кортикостероиды (группа II)
Гидрокортизон бутират, Триамцинолон, Алклометазон
- Активные кортикостероиды (группа III)
*Бетаметазон, Флуоцинолона ацетонид,
Мометазон, Метилпреднизолона ацепонат, Флутиказон,
Предникарбат*
- Высокоактивные кортикостероиды (группа IV)
Клобетазол

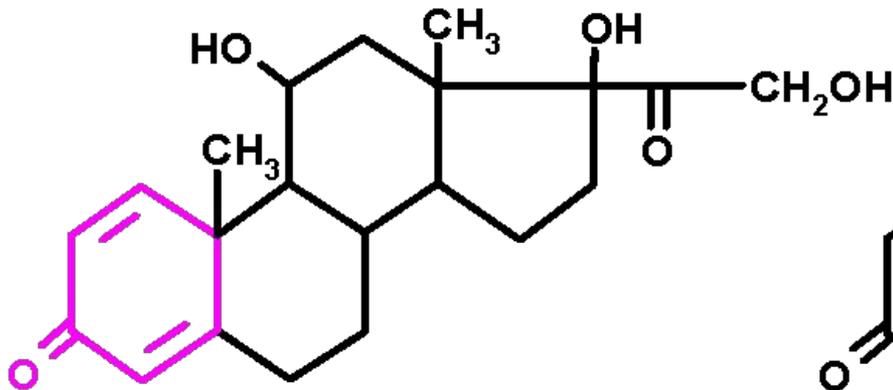
Структуры ГК препаратов



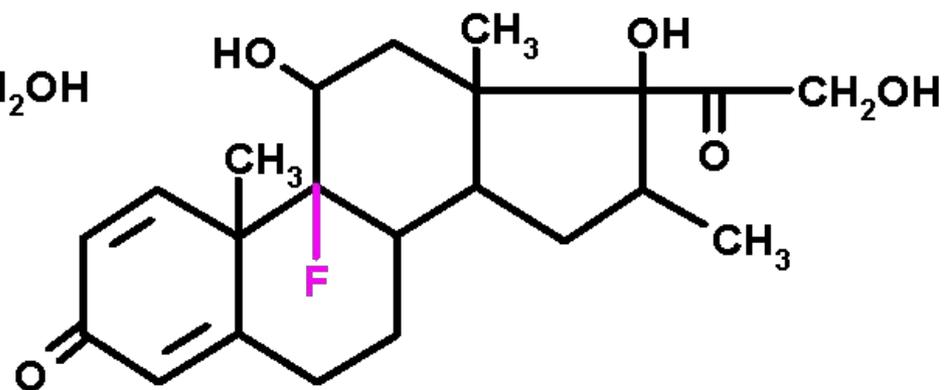
гидрокортизона
гемисукцинат



флуметазона
пивалат



преднизолон



дексаметазон

ГК и обмен веществ.

- **Углеводный обмен** - снижение захвата и утилизации ГЛЮ при активации глюконеогенеза - тенденция к гипергликемии
- **Протеины**: повышение катаболизма, снижение анаболизма
- **Липиды**: пермиссивное действие по отношению к липолитическим гормонам и перераспределение жира

ГК и обмен веществ

отрицательный азотистый баланс –
– задержка репаративных процессов
(клеточной пролиферации).

Повышение выделения ПТГ, экскреции
Ca⁺⁺ с мочой

***Снижение активности остеобластов,
повышение – остеокластов***

У детей нарушается формирование
тканей (в т. ч. костной), замедляется
рост

ГК

- **Блок витD-зависимой индукции гена остеокальцина в остеобластах;**
- **экспрессии генов MMP**

водно-солевой обмен

ГК обладают МК активностью:

1. Задерживают Na^+ (увеличение реабсорбции в почках) -
возрастают - объём плазмы,
- гидрофильность тканей,
- повышается АД
2. Повышение секреции K^+

ГК

противовоспалительный эффект

1. медиаторы воспаления
2. сосудистый компонент
3. клетки, участвующие в воспалении.

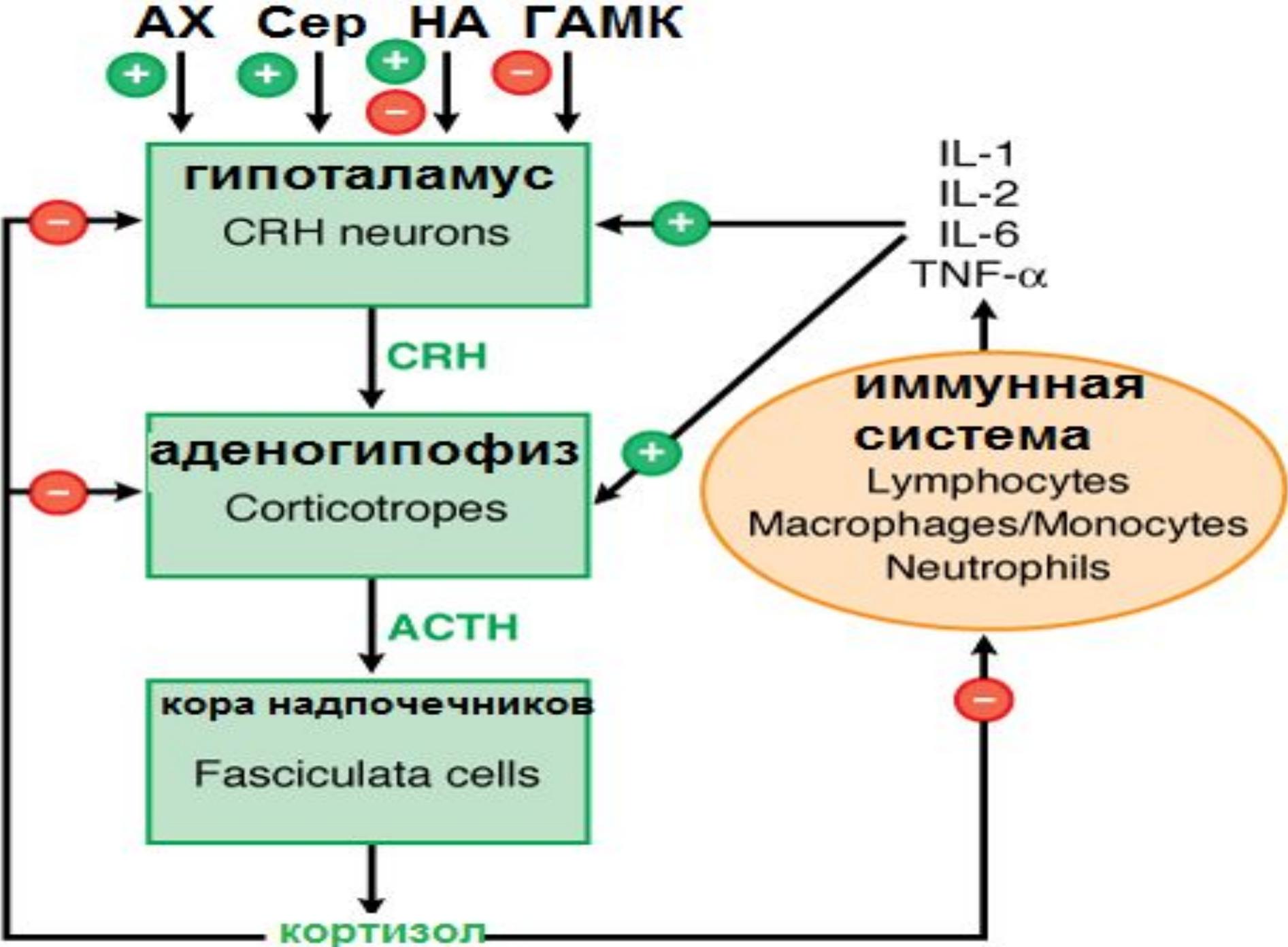
ГК противовоспалительный эффект

**суживаются мелкие
сосуды и уменьшается
экссудация жидкости.
(повышение сердечного
выброса)**

Глюкокортикоиды

снижают:

- продукцию IL-1, IL-2, IL-4, IFN- γ , TNF- α .
- экспрессию рецепторов IL-2



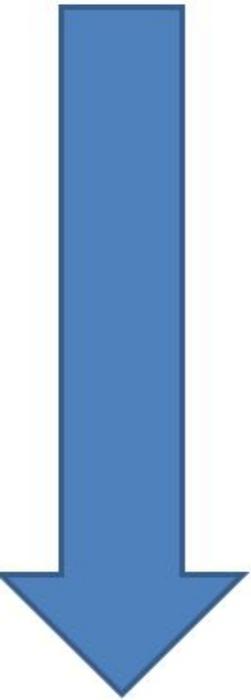
Глюкокортикоиды снижают:

- активность ФЛ-А₂
(повышают синтез

Липокортина / аннексина-1),

- экспрессию гена ЦОГ-2,

Медиаторы:

- 
- продукции и действия цитокинов (ИЛ, ФНОальфа, GM-CSF)
 - эйкозаноидов
 - IgG
 - Компонентов комплемента

-
- 
- антивоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и аннексина-1)

Иммунодепрессивный эффект ГК

- Острое воспаление – снижение мобилизации и активности лейкоцитов;
- Хроническое воспаление – снижение активности МНФК, торможение ангиогенеза, фиброза
- Лимфоидная ткань – снижение активности цитокинсекретирующих Т-клеток. Переключение Th1 на Th2

ГК и кроветворение

1. Снижение количества эозинофилов и лимфоцитов.
2. Одновременно повышается содержание эритроцитов, ретикулоцитов и **нейтрофилов**

ФКГК

Введение – п/о, местно и
парентерально

Метаболизм в печени.

ПЭ после длительного
системного введения:

**Побочные эффекты
являются проявлением
основных свойств ГК, но
степень их превышает
физиологические
нормы.**

Костно-мышечная система:

- миопатия;**
- остеопороз;**
- патологические переломы;**
- компрессионные переломы
позвонков;**
- асептический некроз головки
бедренной кости**



Кожа:

- кровоизлияния;
- угри;
- стрии;
- истончение кожи;
- атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу)
- гирсутизм

Желудочно-кишечный тракт:

- стероидные язвы желудка и кишечника;
- кровотечения, перфорации;
- эзофагит;
- диспепсия;
- панкреатит

ПЭ

- **Эндокринная система:**
 - задержка полового созревания;
 - угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
 - замедление роста у детей;
 - нарушение менструального цикла (вторичная аменорея);
 - стероидный диабет, манифестация латентного диабета

Водно-электролитный обмен:

- задержка натрия и воды;
- гипокалиемия;
- отёки;
- гиперосмолярная кома

Метаболические реакции:

- гипергликемия;
- гиперлипидемия;
- повышение аппетита;
- кушингоидный синдром;
- отрицательный азотистый баланс

эйфория (затем
депрессия/
эмоциональная
лабильность)

бычья холка

гипертензия

тонкая
кожа

мышечные потери -
тонкие конечности

внутричерепная
гипертензия

катаракта

лунообразное
лицо, красные щеки

увеличение
абдоминального
жира

аваскулярный
некроз шейки
берда

синяки

плохое
заживление
ран



Регенерация:

– нарушение заживления
ран

Сердечно-сосудистая система:

– гипертензия

ПЭ

- **Центральная нервная система:**
 - неустойчивое настроение;
 - психоз;
 - синдром псевдо опухоли мозга
 - эйфория

Иммунитет:

- «смазывание» клинической картины инфекций;
- активизация туберкулёза и иных инфекций

Глаза:

- глаукома;
- задняя субкапсулярная катаракта;
- экзофтальм

Препараты минералокортикоидов

- Препараты минералокортикоидов -
ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОНА
АЦЕТАТ, ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОНА
ТРИМЕТИЛАЦЕТАТ,
ФТОРГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТ.
- Антагонисты минералокортикоидов:
 - Ингибиторы синтеза - МЕТИРАПОН.
 - Блокаторы тканевых рецепторов -
СПИРОНОЛАКТОН, ЭПЛЕРЕНОН.

Половые гормоны, их синтетические заменители и антагонисты

Женские половые гормоны

- Средства с эстрогенной активностью:
 - Естественные эстрогены стероидной структуры - ЭСТРАДИОЛ (дипропионат, бензоат, валериат), ЭСТРОН, ЭСТРИОЛ.
 - Синтетические эстрогены стероидной структуры - ЭТИНИЛ- ЭСТРАДИОЛ, МЕСТРАНОЛ.
 - Синтетические эстрогены нестероидной структуры - СИНЕСТРОЛ [*Гексестрол*], ДИЭТИЛСТИЛЬБЕСТРОЛ, СИГЕТИН.
- Антиэстрогенные средства - КЛОМИФЕНА ЦИТРАТ, ТАМОКСИФЕН ТОРЕМИФЕН

Половые гормоны, их синтетические заменители и антагонисты

Женские половые гормоны

- Средства с прогестиновой активностью:
 - Естественные гормоны - ПРОГЕСТЕРОН.
 - Синтетические производные прогестерона - ОКСИПРОГЕСТЕРОНА КАПРОНАТ, ДИДРОГЕСТЕРОН, ПРЕГНИН [*Этистерон*], МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОН.
 - Синтетические производные тестостерона с прогестиновой активностью - НОРЕТИСТЕРОН, АЛЛИЛЕСТЕРОНОЛ, ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ, ДЕЗОГЕСТРЕЛ, ЛИНЕСТРЕНОЛ.

Половые гормоны, их синтетические заменители и антагонисты

Мужские половые гормоны

- Средства с андрогенной активностью:
 - Естественные гормоны - **ТЕСТОСТЕРОН** (пропионат, энантат, ципионат).
 - Синтетические аналоги - **МЕТИЛТЕСТОСТЕРОН, ДРОСТАНОЛОН, МЕСТЕРОЛОН.**
- Антиандрогены:
 - Блокаторы андрогеновых рецепторов:
 - Стероидные соединения - **ЦИПРОТЕРОНА АЦЕТАТ.**
 - Нестероидные соединения (производные карбоксинанилида)-**ФЛУТАМИД, БИКАЛУТАМИД, НИЛУТАМИД.**
 - Ингибиторы синтеза:
 - Ингибиторы 5α-редуктазы - **ФИНАСТЕРИД, АНАСТРОЗОЛ, ЛЕТРОЗОЛ.**
- Анаболические стероиды:

Половые гормоны, их синтетические заменители и антагонисты

Гормональные контрацептивы

□ Пероральные контрацептивы:

□ Содержащие эстрогены и прогестины:

□ Монофазные комбинированные таблетки - РИГЕВИДОН, МИНИСИСТОН, МАРВЕЛОН, МЕРЦИЛОН, ЛОГЕСТ, НОВИНЕТТЕ.

□ Двухфазные комбинированные таблетки - АНТЕОВИН.

□ Трехфазные комбинированные таблетки - ТРИКВИЛАР, ТРИСИСТОН, ТРИРЕГОЛ.

□ Средства, содержащие микродозы прогестинов - ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ [Микролют], ЛИНЕСТРЕНОЛ [Экслютон], НОРЕТИСТЕРОН [Норколут].

□ Посткоитальные контрацептивы - ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ [Постинор].

□ Парентеральные контрацептивы - МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОНА АЦЕТАТ [Депо-Провера].

□ Имплантируемые контрацептивы - ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ [Норплант система].

Половые гормоны, их синтетические
заменители и антагонисты

Средства для лечения
климактерических расстройств:

□ Средства, содержащие эстроген и прогестин:

□ Монофазные комбинированные таблетки -
КЛИОГЕСТ.

□ Двухфазные комбинированные таблетки -
АНТЕОВИН, ФЕМОСТОН, КЛИМОНОРМ, ДИВИНА
ДИВИТРЕН, ЦИКЛО-ПРОГИНОВА.

□ Трехфазные комбинированные таблетки -
ТРИСЕКВЕНС.

□ Средства, содержащие эстроген и антиандроген -