

Тема:

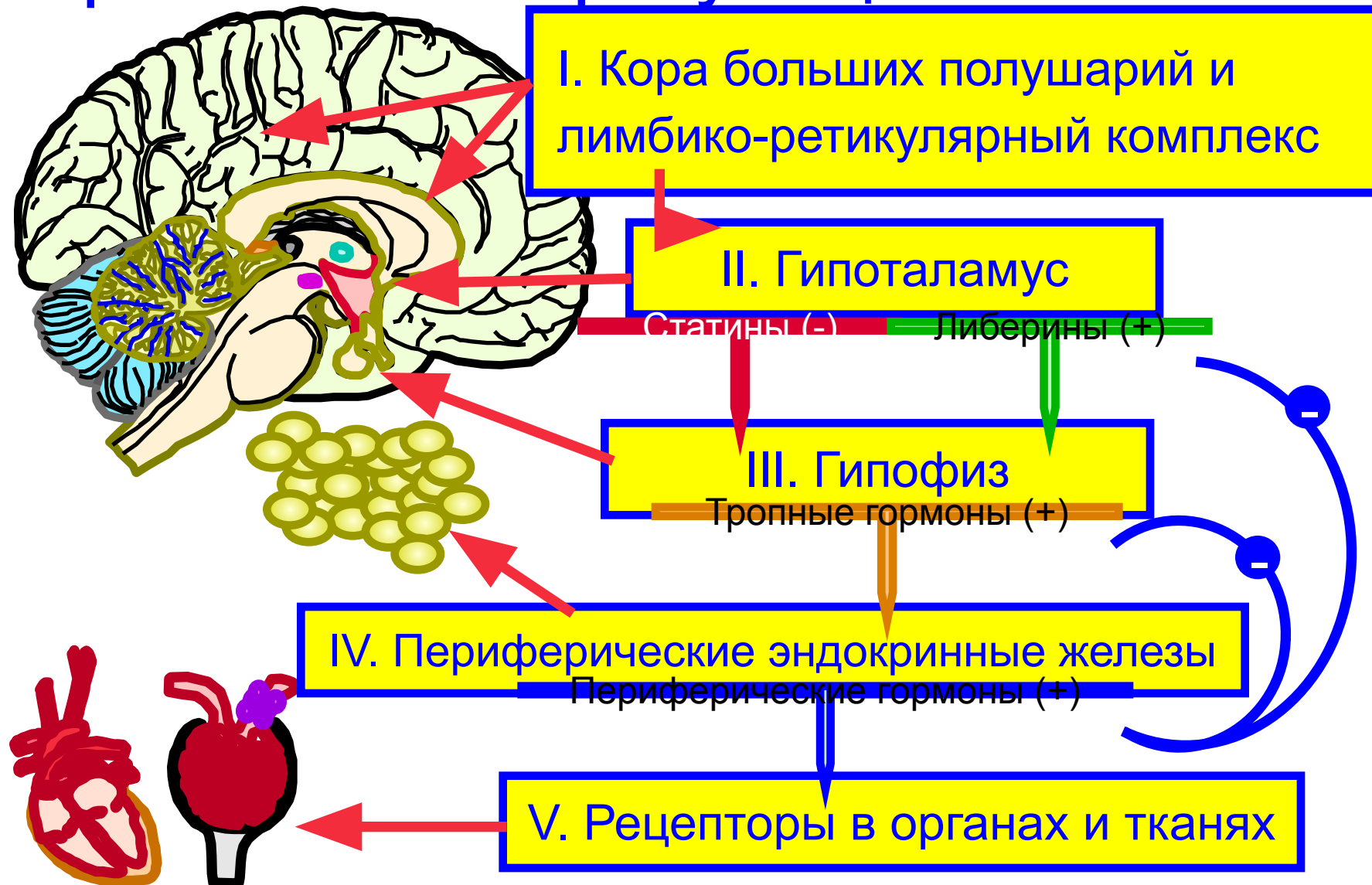
# Гормональные препараты

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:

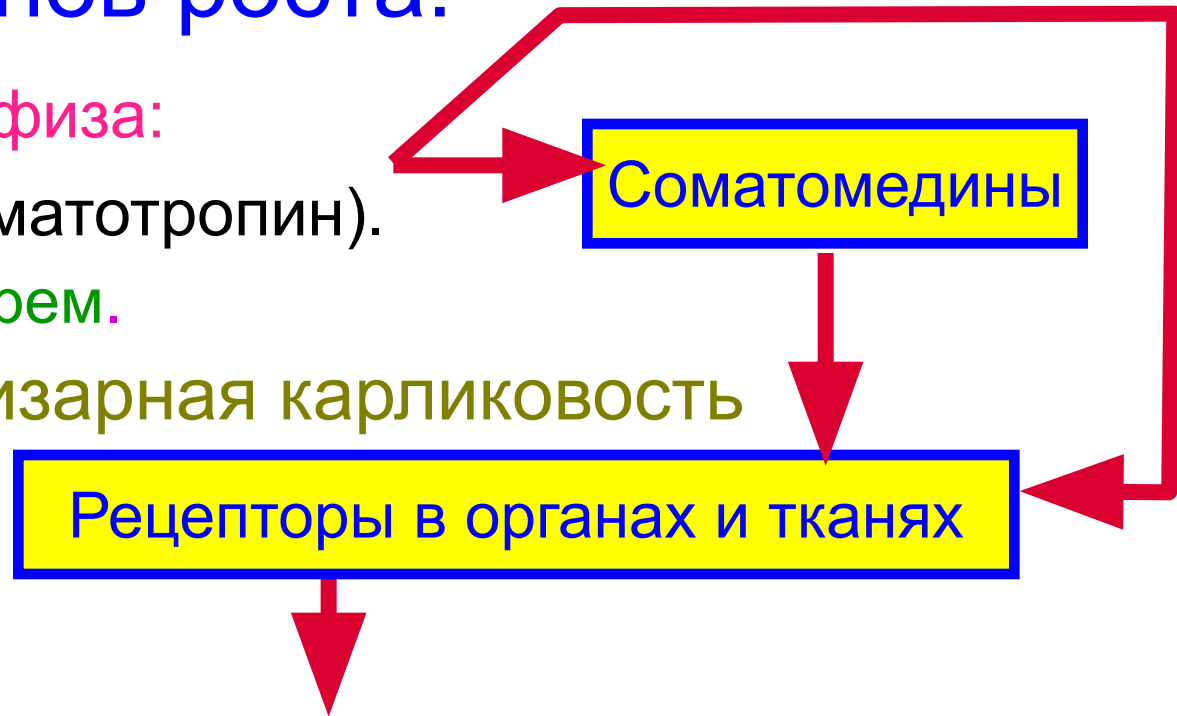
### □ Передняя доля гипофиза:

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.

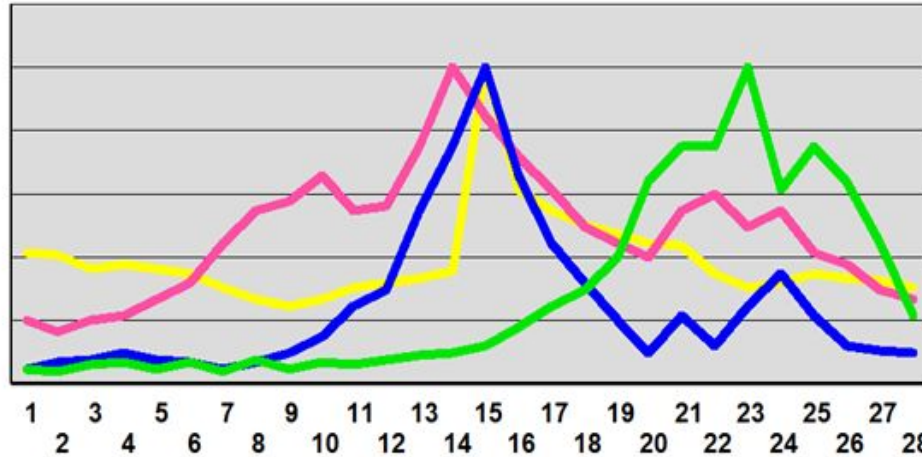
В стабильном режиме для угнетения продукции гормонов гипофиза - лечение рака предстательной железы, фибромиомы



# Гормоны передней доли гипофиза (женщины):

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)

Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

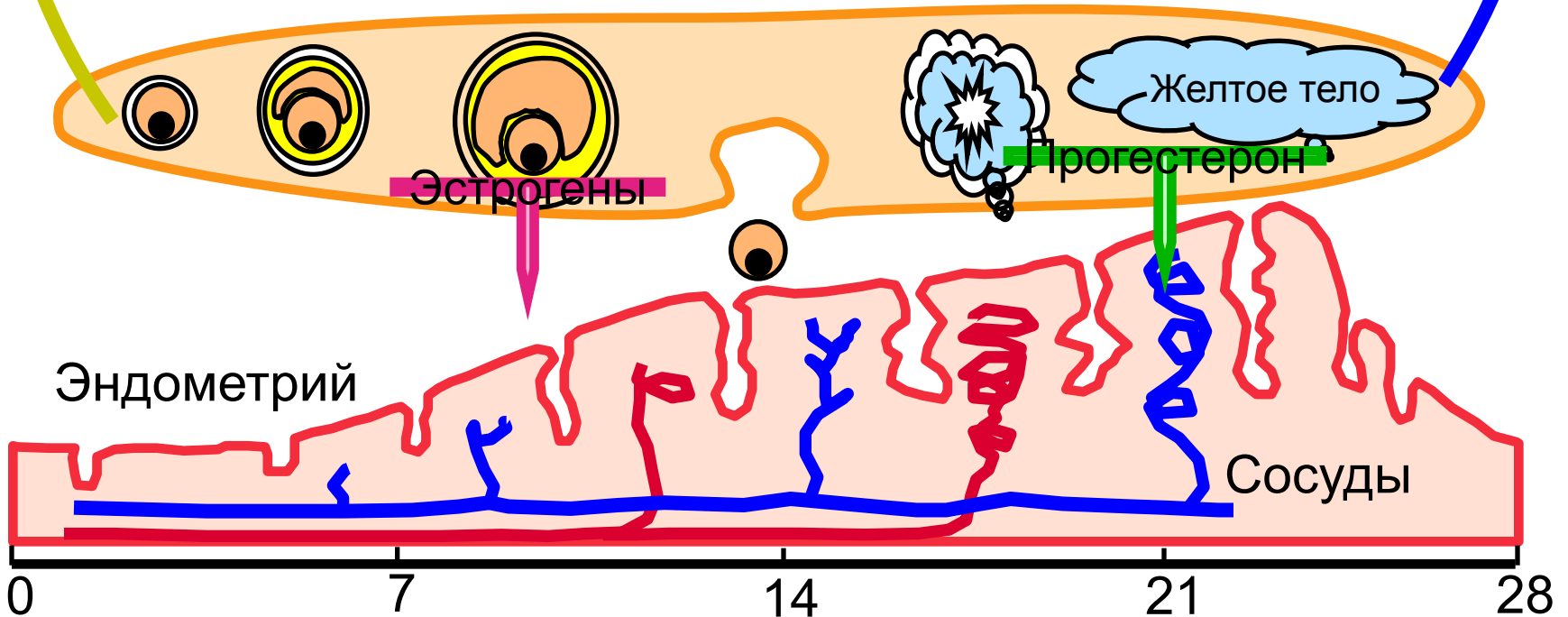


ФСГ

ЛГ

Эстрогены

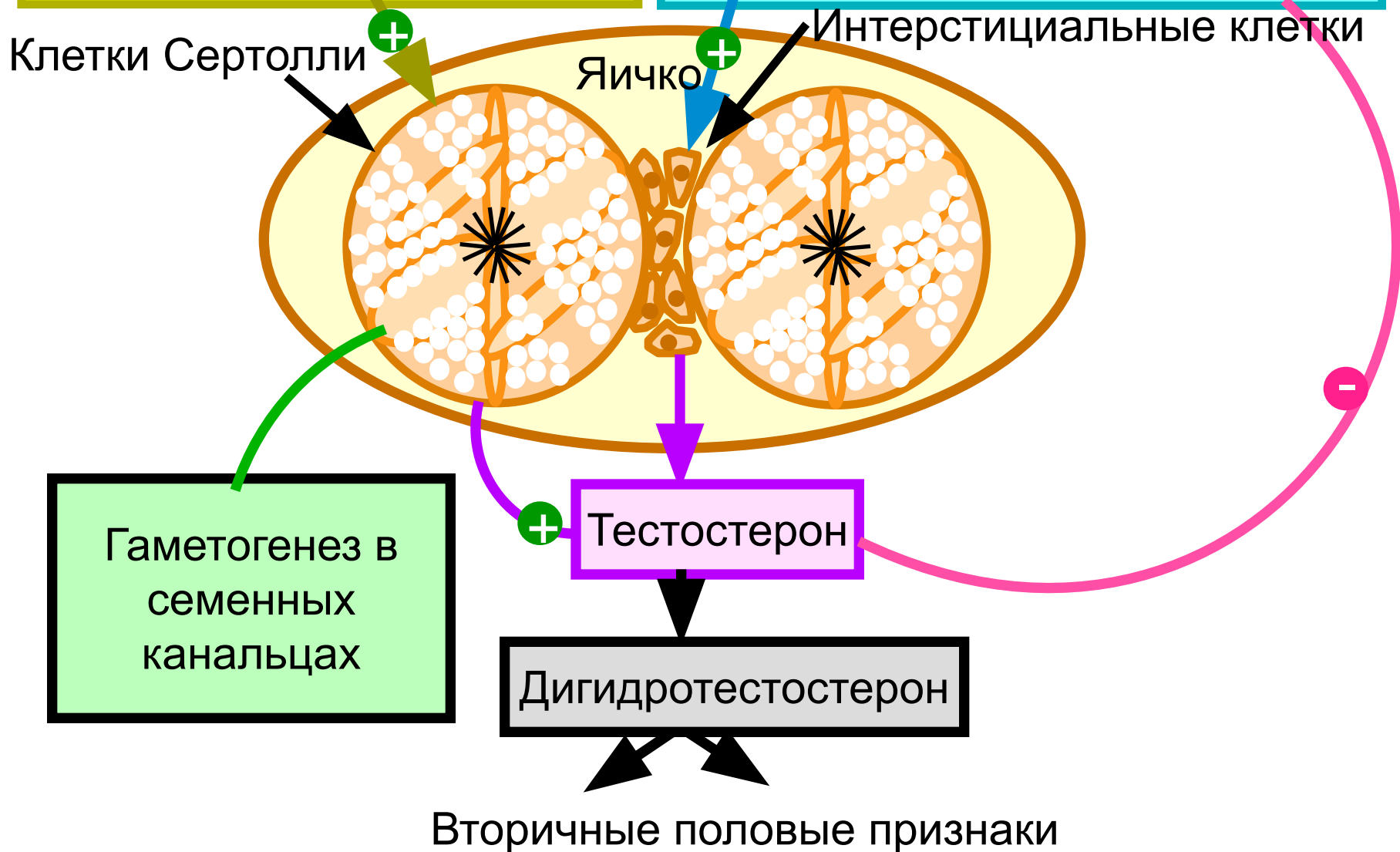
Прогестерон



# 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  $\alpha$ , Фоллитропин  $\beta$ .

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 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

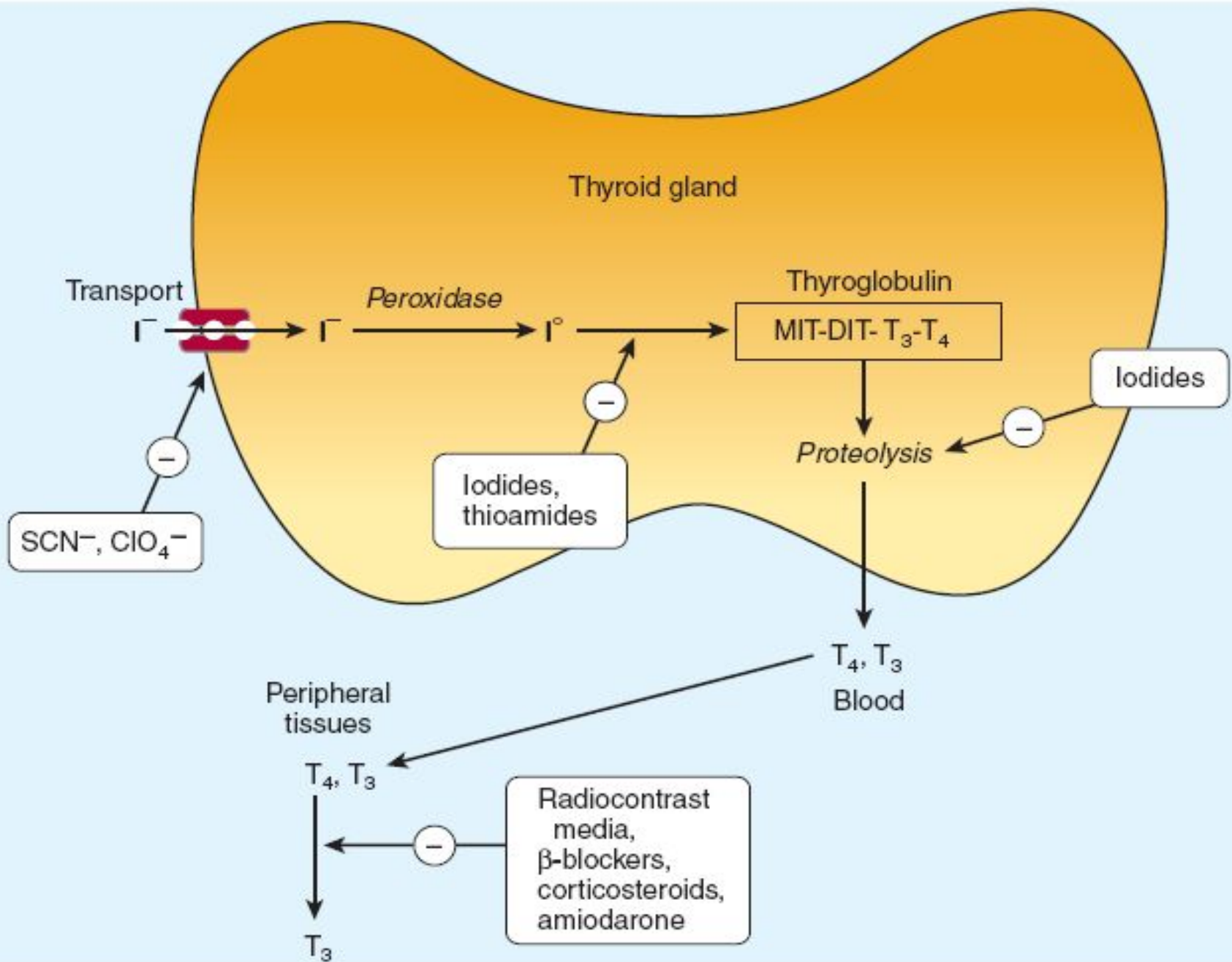


# Препараты гормонов щитовидной железы

Синтез гормонов проходит следующие этапы:

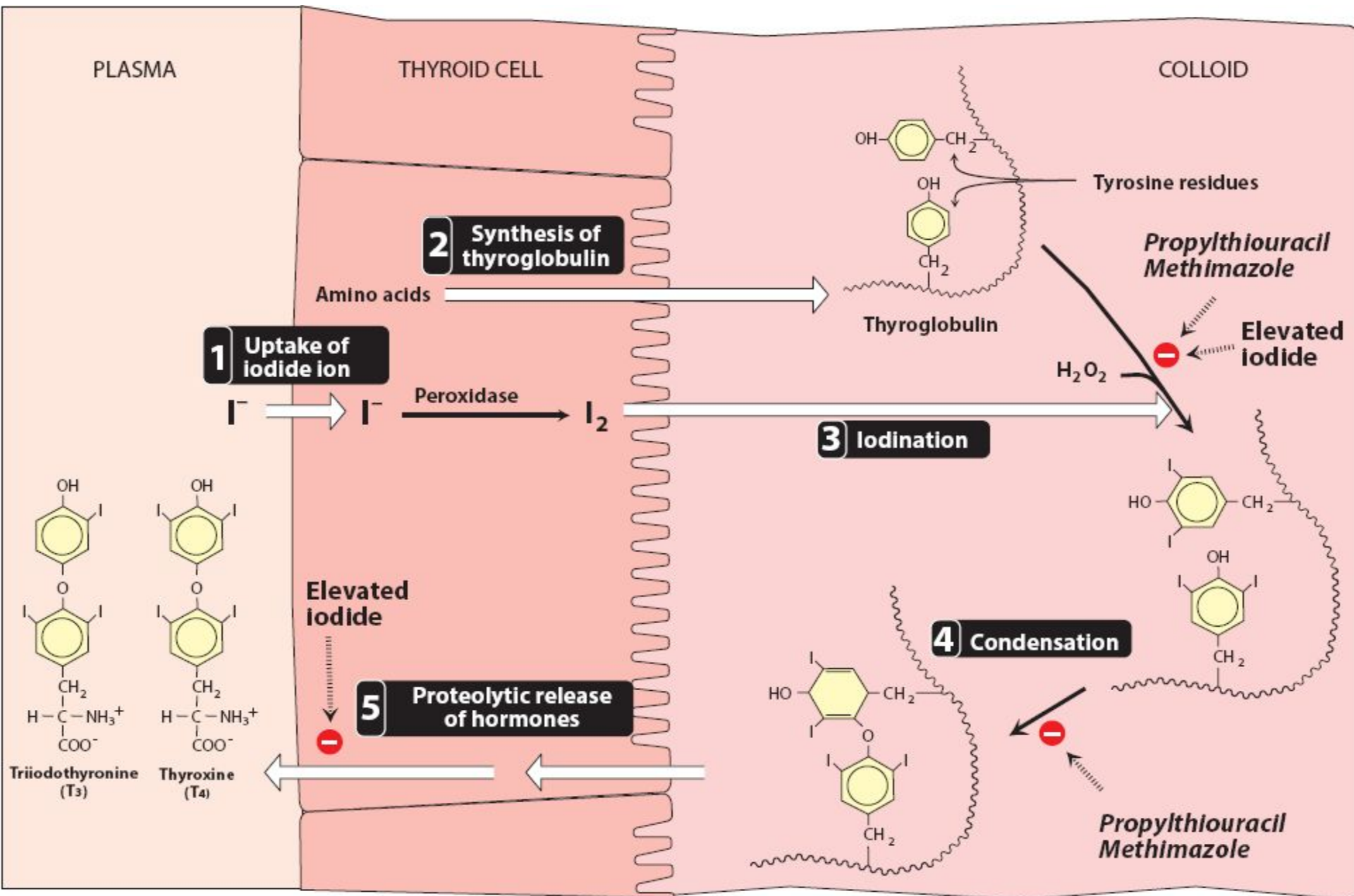
- 1) поглощение йодидов из крови и окисление их до йода;
- 2) присоединение йода к аминокислоте тирозин белка тиреоглобулина и образование моно- и дийодтирозина в составе тиреоглобулина;
- 3) конденсирование моно- и дийодтирозина и образование трийодтиронина и тироксина в составе белка тиреоглобулина.
- 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:

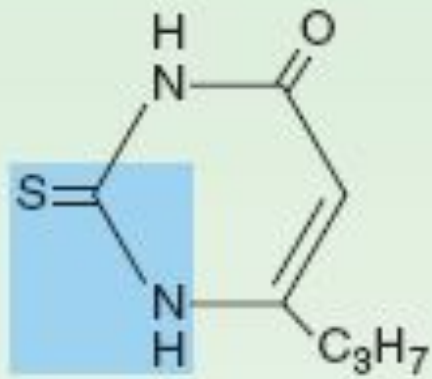
- 1) ЛС, угнетающие выработку тиреотропного гормона гипофиза  
**ПРЕПАРАТЫ ЙОДА, ДИЙОДТИРОЗИН**
- 2) ЛС, угнетающие синтез гормонов щитовидной железы  
**ТИОАМИДЫ: ТИАМАЗОЛ, КАРБИМАЗОЛ, ПРОПИЛТИОУРАЦИЛ**
- 3) ЛС, нарушающие поглощение йода щитовидной железой  
**КАЛИЯ ПЕРХЛОРАТ**
- 4) Препараты, угнетающие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

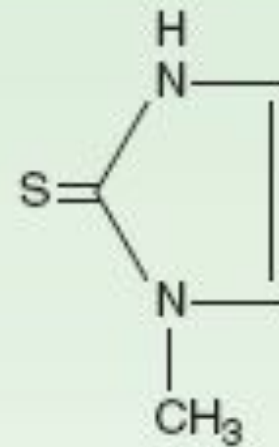
**ТИОАМИДЫ** - назначают внутрь под контролем состава крови, т.к. могут вызвать лейкопению и агранулоцитоз. Они вызывает также увеличение железы в связи с повышением синтеза ТТГ по принципу обратной связи. Для предупреждения "зобогенного эффекта" применяют препараты йода.

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

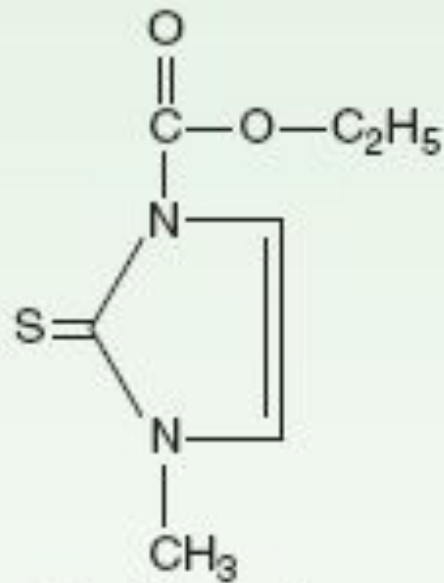
**РАДИОАКТИВНЫЙ ЙОД** - используют для разрушения клеток железы и угнетения их митоза. Эффект развивается медленно (через 1-2 мес). При избыточном д-вии может возникнуть микседема.



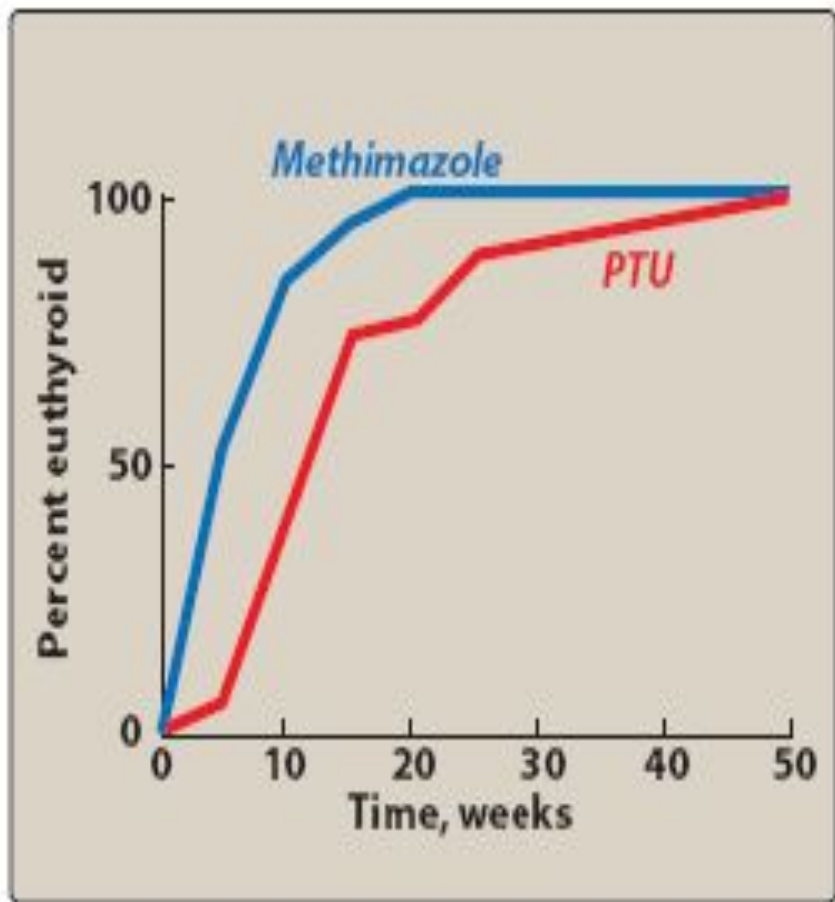
**Propylthiouracil**



**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**

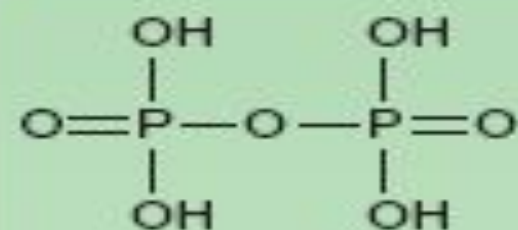
**1 пок.** ЭТИДРОНАТ (1), ТИЛУДРОНАТ (10), **2 пок.**  
ПАМИДРОНАТ (100), АЛЕНДРОНАТ (1000), ИБАНДРОНАТ (1000),  
**3 пок.** ЗОЛЕНДРОНОВАЯ К-ТА (1000), РИЗЕДРОНАТ (5000),

**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).

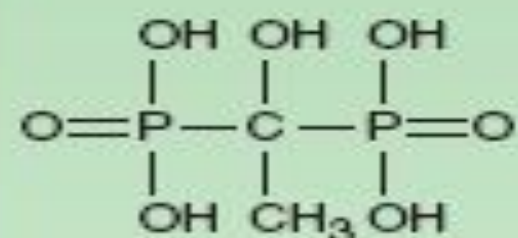
ИБАНДРОНАТ и ЗОЛЕНДРОНОВАЯ К-ТА вводятся в/в и применяются при непереносимости пероральных бисфосфонатов.

**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).

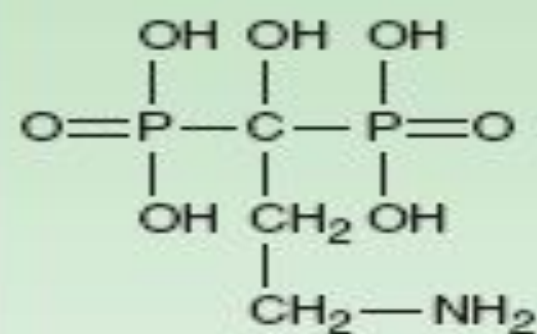
**Применяют** при остеопорозе, б. Педжета, при метастазах в кости и гиперкальциемии



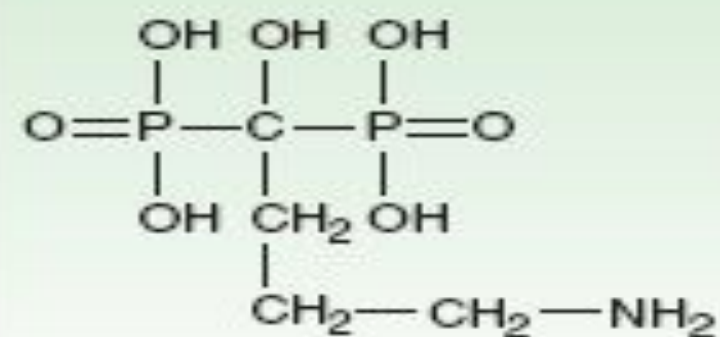
Inorganic pyrophosphoric acid



**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

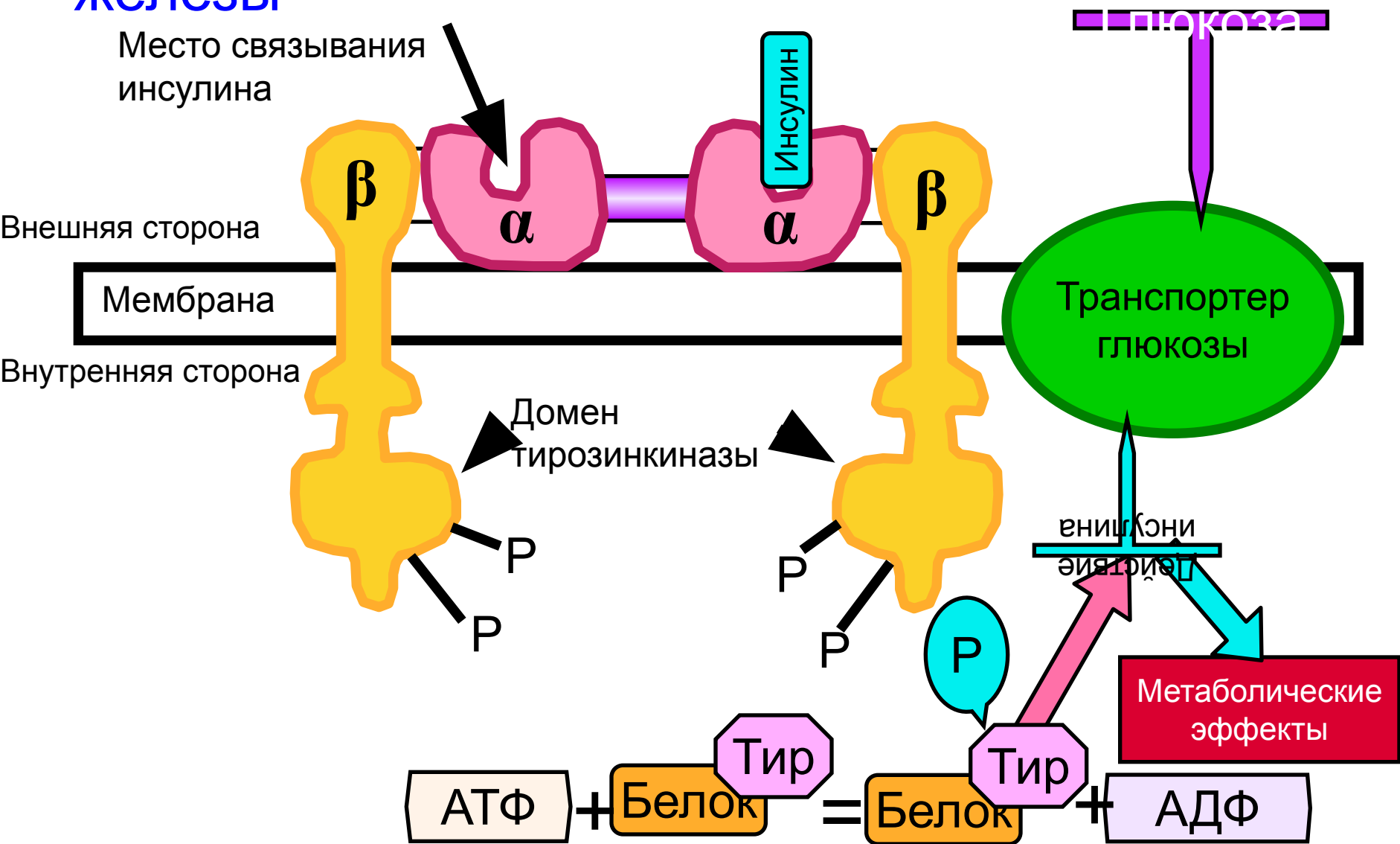
## **ПРЕПАРАТЫ СТРОНЦИЯ – СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ**

**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 $\beta$ -клеток поджелудочной железы



# Типы транспортеров глюкозы

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

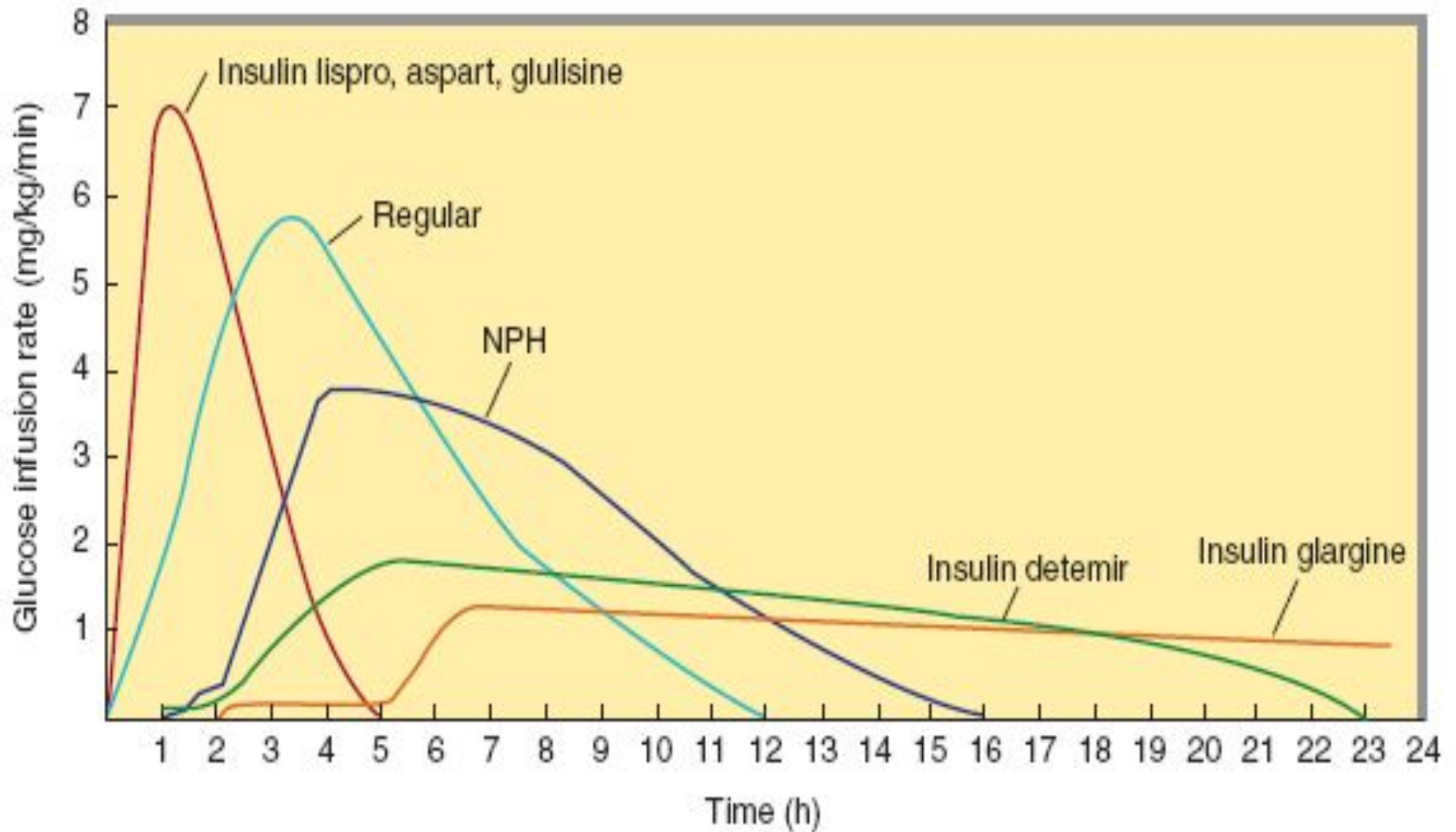
**✓ длительного действия**

**✓ 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:**
  - $\beta$ -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 $\beta$ -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. - ХЛОРПРОПАМИД, 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\gamma$ -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом ( $\gamma$ -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<sub>A1c</sub>**)

# 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.**

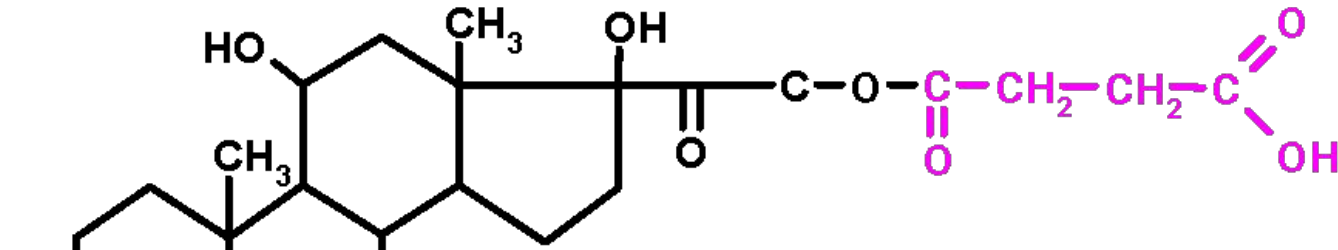
Глюкокортикоиды для ингаляционного (в том числе интраназального) применения - **БЕКЛОМЕТАЗОН, БУДЕЗОНИД,  
ФЛУНИЗОЛИД, ФЛУТИКАЗОН, МОМЕТАЗОН.**



# 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*

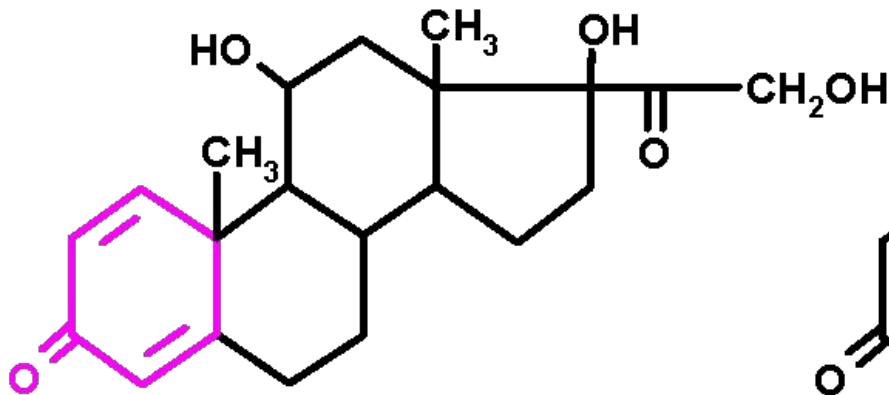
# Структуры ГК препаратов



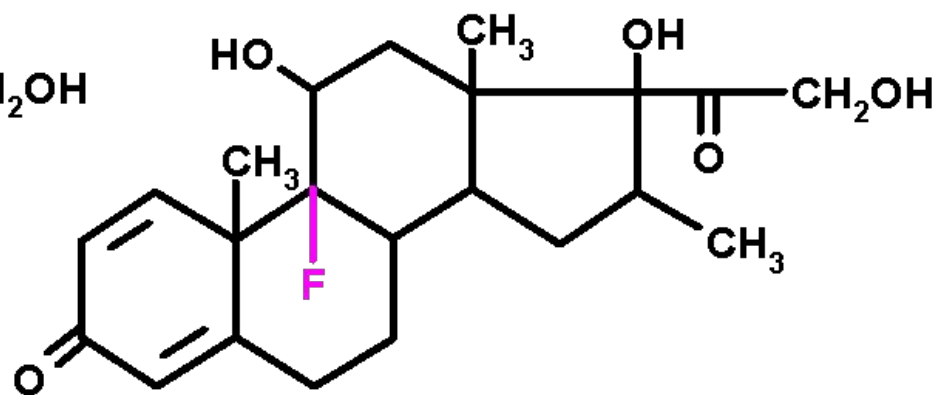
гидрокортизона  
гемисукцинат



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<sup>++</sup> 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  $\text{Na}^+$  (увеличение реабсорбции в почках) -  
возрастают - объём плазмы,  
- гидрофильность тканей,  
- повышается АД
2. Повышение секреции  $\text{K}^+$

# ГК

## противовоспалительный эффект

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

# **ГК противовоспалительный эффект**

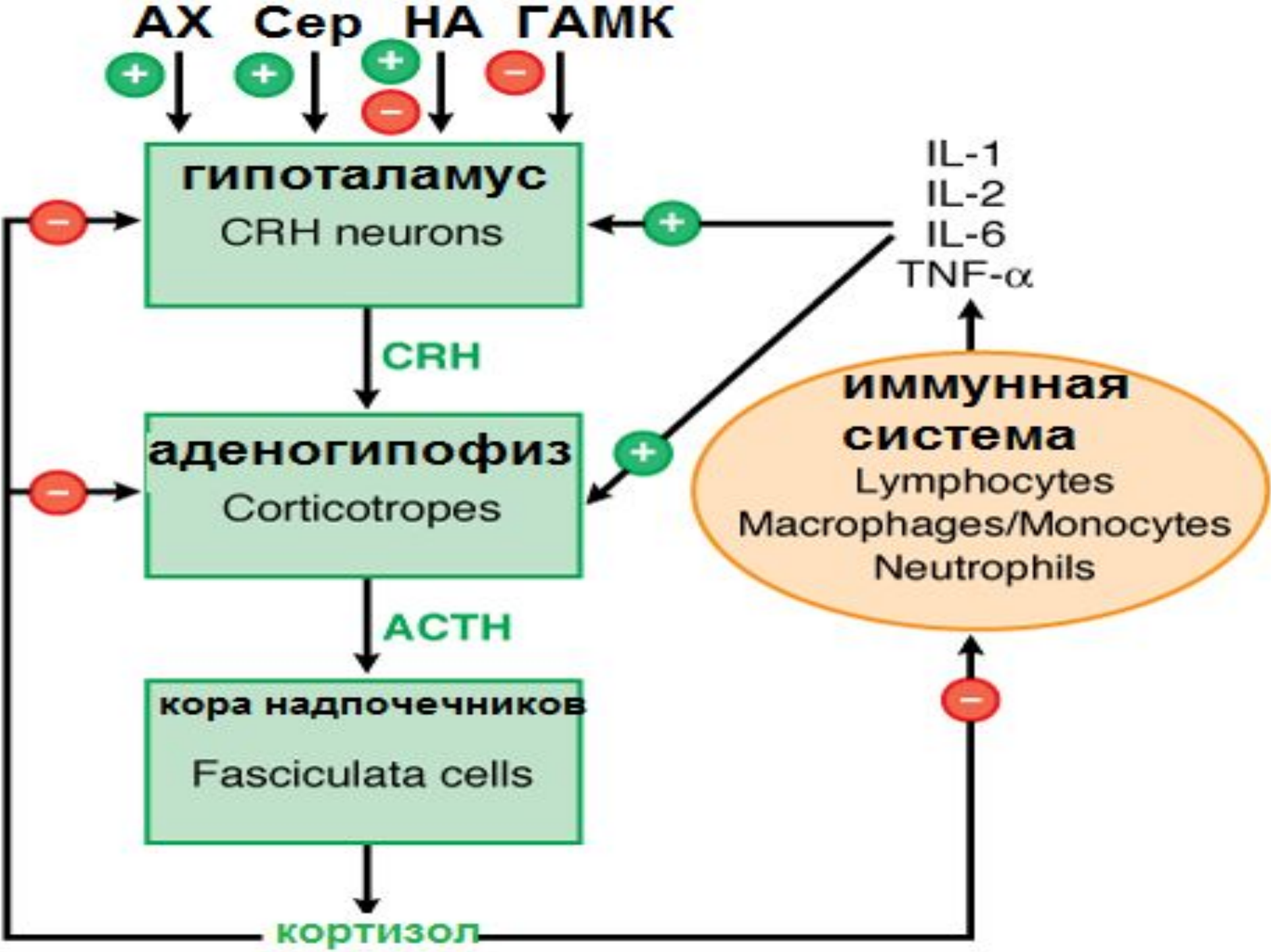
**суживаются мелкие  
сосуды и уменьшается  
экссудация жидкости.  
(повышение сердечного  
выброса)**



# Глюкокортикоиды

**снижают:**

- продукцию IL-1, IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ .
- экспрессию рецепторов IL-2



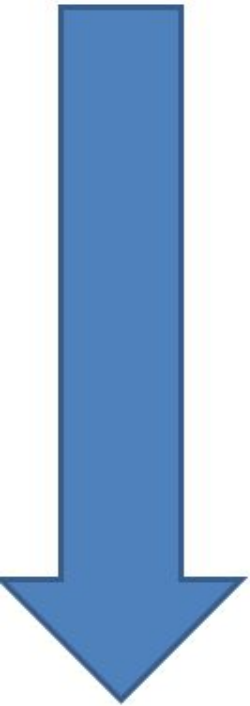
# Глюкокортикоиды снижают:

- активность ФЛ-А<sub>2</sub>  
( повышают синтез

Липокортина / аннексина-1 ),

- экспрессию гена ЦОГ-2,

# Медиаторы:

- 
- продукции и действия цитокинов (ИЛ, ФНО $\alpha$ , 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.

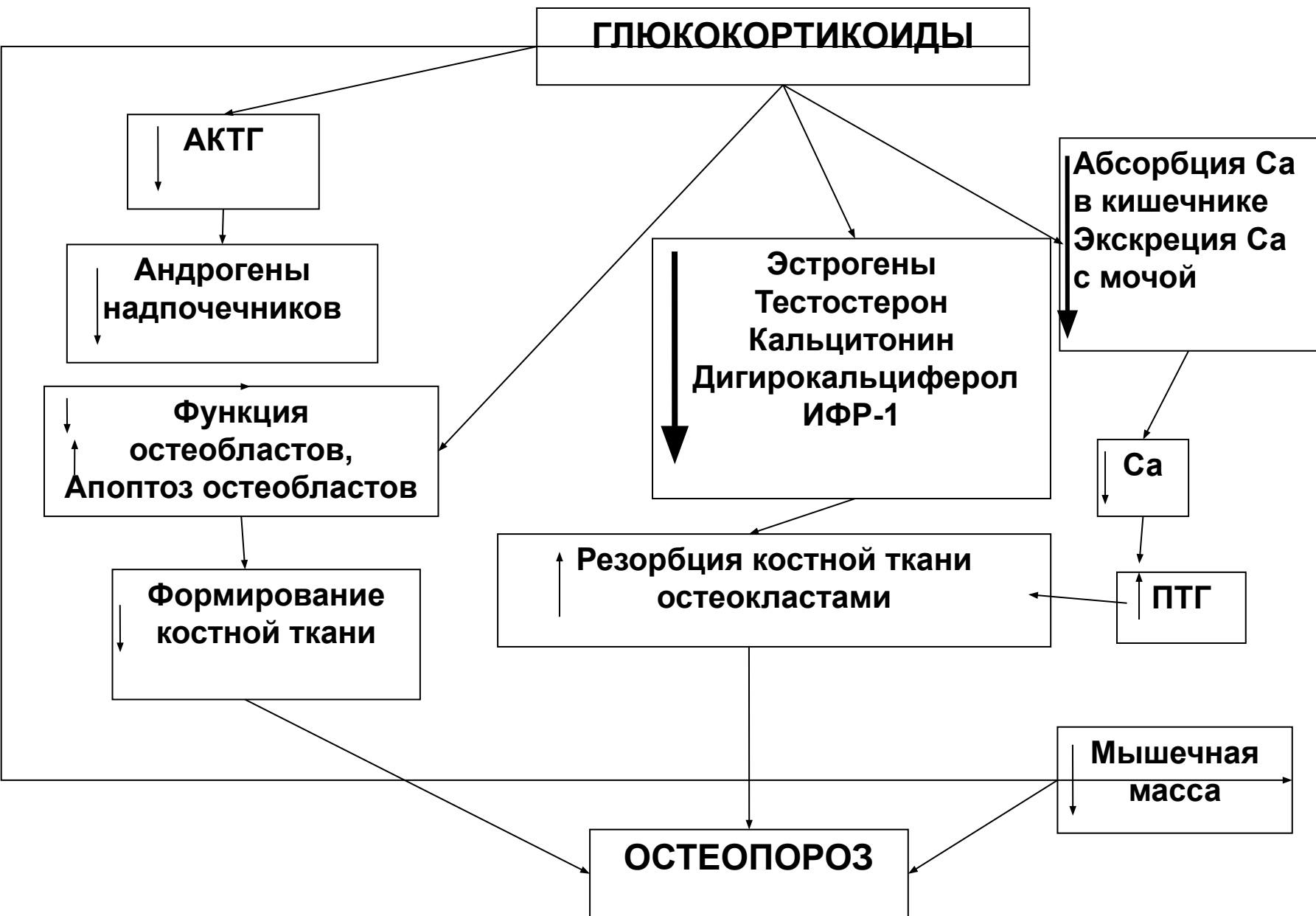
ПЭ после длительного системного введения:

**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 5 $\alpha$ -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 [*Норколют*].
  - 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 -