

Гормональные препараты

Часть I

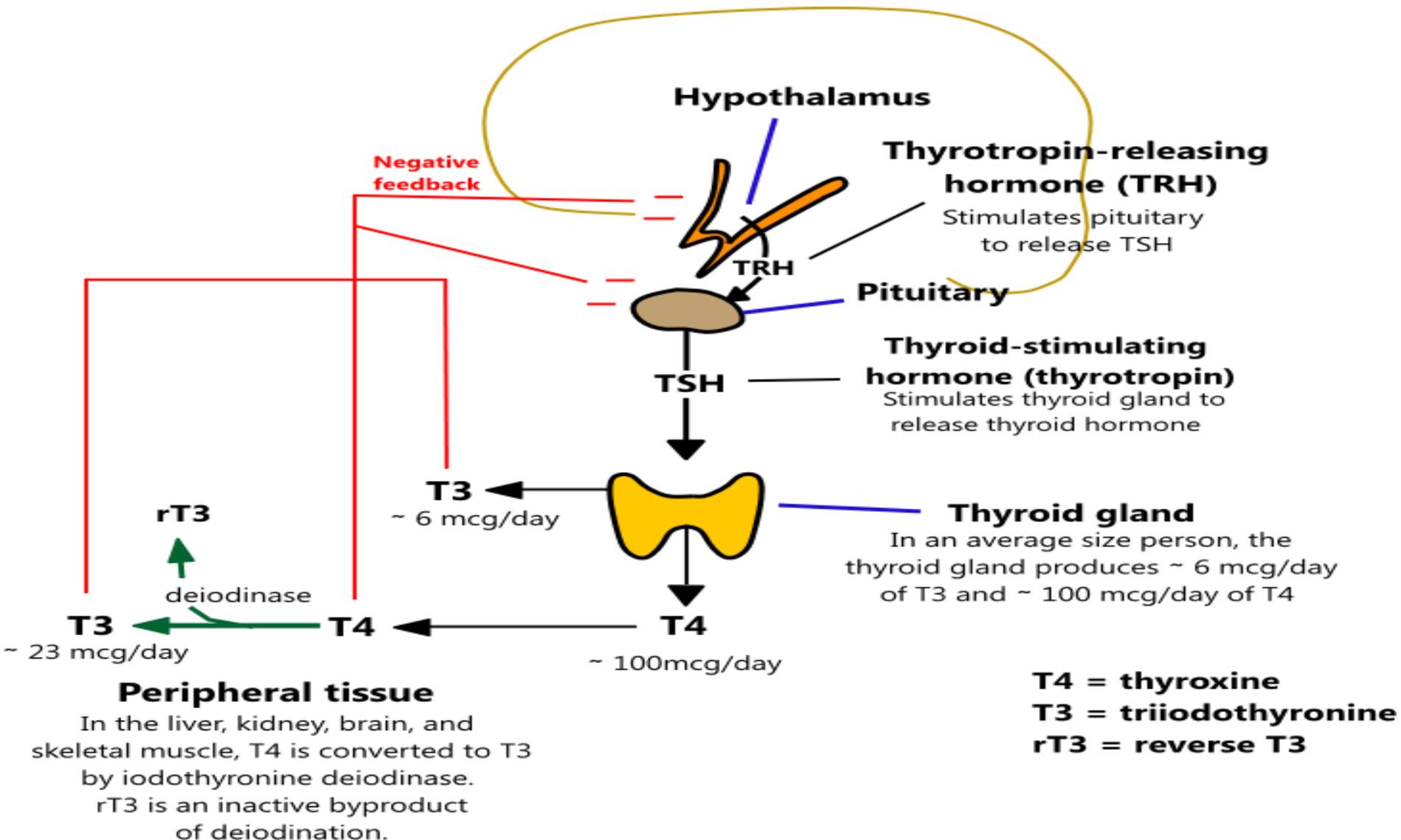


Определения

- **ГОРМОН** – биологически активные вещества секретируемые эндокринными железами и оказывающие свое действие вдали от места выработки.
- **ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ** – вещества полученные из эндокринных желез животных или синтетические аналоги оказывающее специфическое действие на метаболизм и функции различных органов.
- **АНТИГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ** – синтетические вещества нарушающие синтез и освобождение гормонов или проявляют антагонизм на уровне специфических рецепторов.

Принципы регуляции секреции гормонов

Hypothalamic-pituitary-thyroid axis



Классификация по химической структуре

А. Белковые и полипептидные

- Гормоны и гормональные препараты гипоталамуса (statine și liberine) и гипофиза ;
- Гормоны и гормональные препараты поджелудочной железы (insulina, glucagonul) ;
- Гормоны и гормональные препараты паращитовидной (paratirina) и щитовидной железы (tirocalcitonina).

В. стероидные

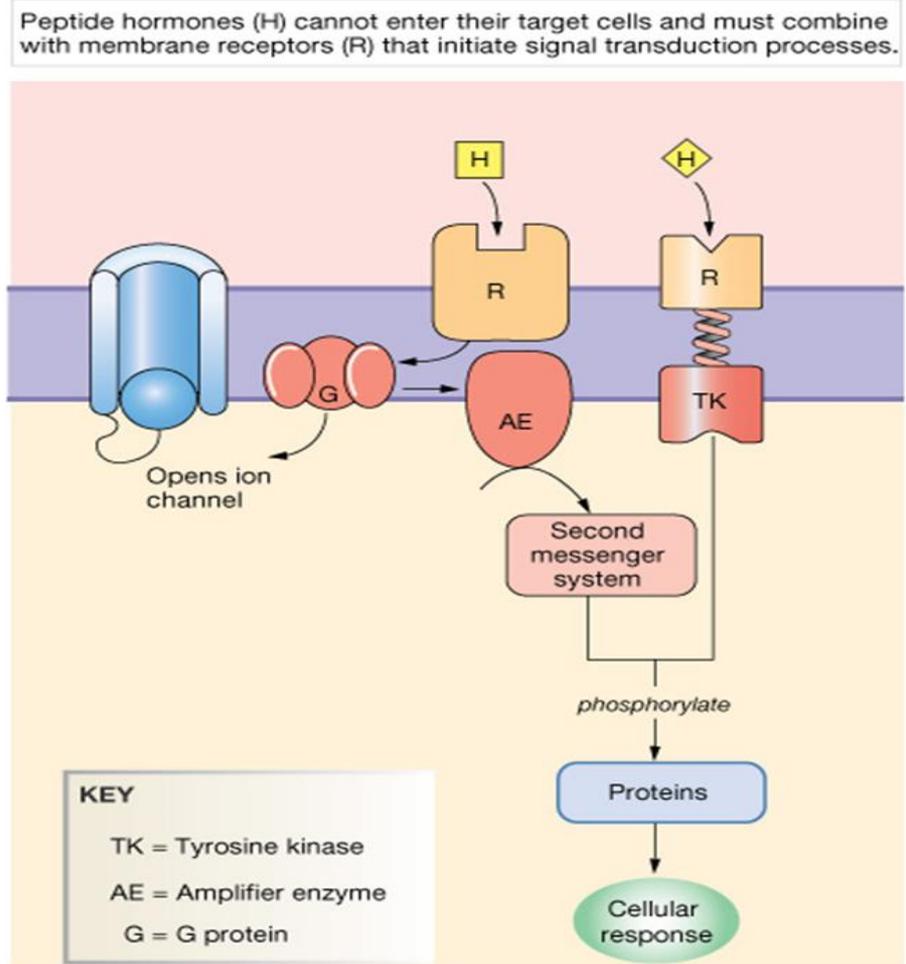
- Гормоны и гормональные препараты коркового вещества надпочечников (glucocorticoizii și mineralocorticoizii);
- Гормоны и гормональные препараты половых желез (androgenii, estrogenii, progestativele).

С. Производные аминокислот (tirozinei și metioninei)

- Гормоны и гормональные препараты мозгового вещества гадпочечников (adrenalina, noradrenalina);
- Гормоны и гормональные препараты щитовидной железы (levotiroxina și liotironina);
- Гормоны и гормональные препараты эпифиза(melatonina)

Классификация по механизму действия

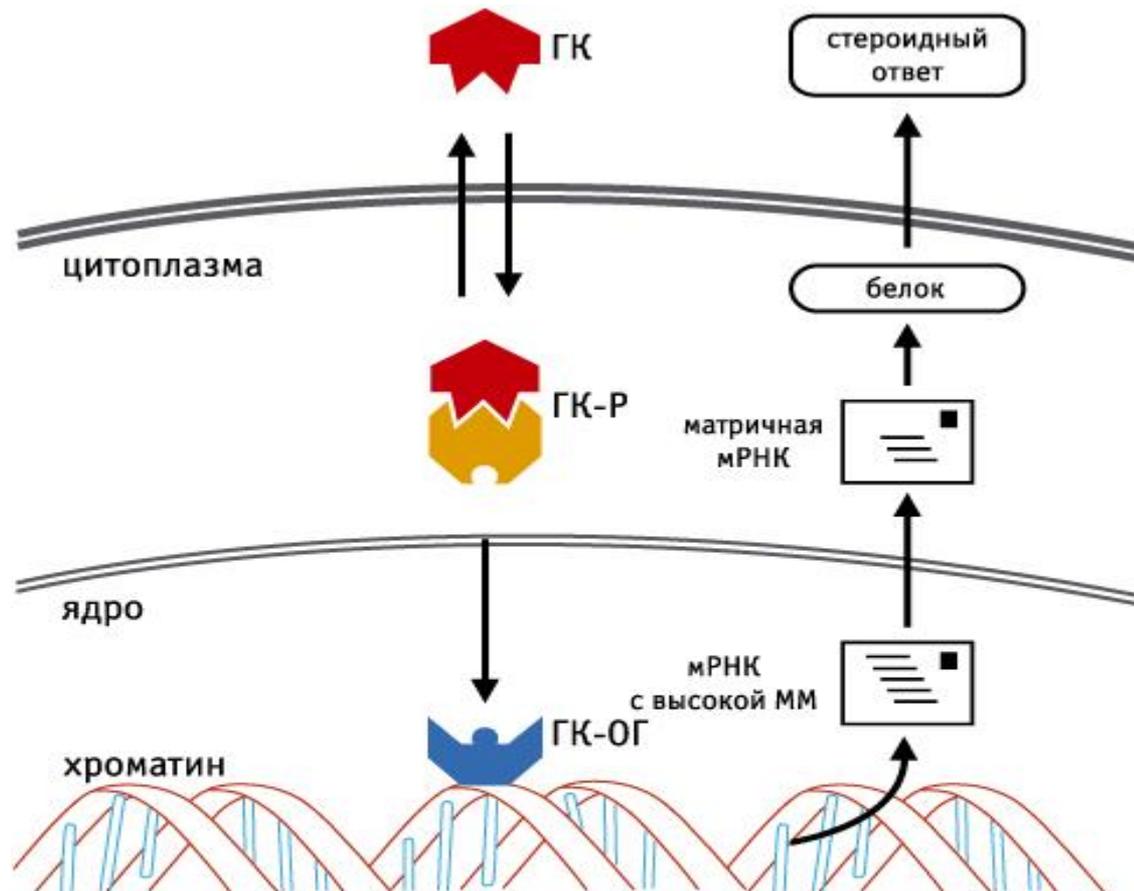
I. Белково-полипептидные и катехоламины – трудно проникают внутри клетки и взаимодействуют с рецепторами на поверхности клетки с запуском различных ферментных систем способствующие образованию вторичных медиаторов (АМРс, GMPc), изменением проницаемости для ионов и различных метаболитов



Классификация по механизму действия

I. Стероидные и частично йодированные гормоны щитовидной железы —

относительно легко проникают внутри клетки где взаимодействуют с цитозольными рецепторами и далее проникают в ядро с изменением синтеза нуклеиновых кислот, белков или экспрессией или депрессией генов ответственные за длительные изменения метаболизма.



ГК — глюкокортикоиды
ГК-Р — цитозольный рецептор глюкокортикоидов
ГК-ОГ — глюкокортикоид – отвечающий ген
ММ — молекулярная масса

Гормональные препараты гипоталамуса

А. ЛИБЕРИНЫ

- **Аналоги фолликулостимулирующего и лютеинизирующего релизинг гормонов.**
- gonadorelina și analogii ei sintetici: buserelina (suprefact etc) goserelina, nafarelina (sinarel etc) leuprorelina (lupron)
- **Аналоги соматотропного релизинг гормона**
- sermorelina (geret, groliberina)
- **Аналоги кортикотропного релизинг гормона - corticoliberina**
- **Аналоги тиреотропного релизинг гормона - protirelina (relefact etc).**
- **Аналоги меланотропного релизинг гормона – melanoliberina (intermedina)**
- **Аналоги лактотропного релизинг гормона (prolactinei) – lactotropina (lactina)**
- **СТАТИНЫ**
- **Аналоги соматостатина - somatostatina , octreotid (sandostatina), lanreotid**
- **Аналоги пролактостатина: bromocriptină (parlodel, serocriptina etc), lizurid (lizenil), hinagolid (norprolac), carbegolina**
- **Аналоги меланостатина**

Гормональные препараты гипоталамуса

Механизм действия.

- **Gonadorelina și protirelina** + мембранными рецепторами связанные с белком-G → ↑ вход Ca^{2+} → переход фосфатидилинозитола в инозитол трифосфат → ↑ Ca^{2+} активации кальмодулина и протеинкиназы C → ↑ биосинтез гонадотропинов (транскрипция, трансляция, асамбляция, гликозилирование), синтез и освобождение тиротропина.
- **Sermorelina și corticoliberina** + мембранными рецепторами связанные с белком-G → ↑ активация аденилатциклазы → ↑ цАМФ и Ca → ↑ биосинтез и секреция СТГ и АКТГ
- **Somatostatina** + мембранными рецепторами связанные с белком-G → ↓ активности аденилатциклазы → ↓ цАМФ и Ca → ↓ биосинтез и секреция СТГ

Показания гормональных препаратов гипоталамуса

• Дифференциальный диагноз:

- ❖ заболеваний щитовидной железы (hipotiroidismul primar și secundar), гипофиза и гипоталамуса (**protirelina**);
- ❖ Функциональной недостаточности гипоталамуса или гипофиза у детей низкого роста (**sermorelina**);
- ❖ Между синдромом Кушинга и синдромом эктопического АКТГ (**corticoliberina**)

• **Gonadorelina:**

- диагностика гонадотропного гипогонадизма у подростков с задержкой полового развития.
- индукции зачатия у женщин с недостаточностью эндогенных гонадотропинов.

• **leuprorelina, nafarelina etc. :**

- ✓ Рак простаты,
- ✓ Гормонозависимый рак молочных желез
- ✓ эндометриоз
- ✓ Синдром поликистоза яичников,
- ✓ Миом матки,
- ✓ бесплодие,
- ✓ Рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия,
- ✓ Атипичные формы постменструального синдрома.

Somatostatina

Эффекты.

- Подавляет секрецию соматотропина;
- ↓ освобождение тиротропного гормона и пролактина;
- ↓ экзо- и эндокринную функцию подж. железы;
- ↓ секреторной активности ЖКТ.
- Сужение сосудов со ↓ кровотока в почках, печени и слизистой ЖКТ
- ↓ моторики кишечника и всасывания веществ из ЖКТ.

Показания Соматостатина

- **лечение акрмегалии;**
- **аденомы гипофиза**
- **диагностика аденомов гипофиза и карциноидов;**
- **лечение гормонсекретирующих опухолей гастро-энтеро-панкреатической системы;**
- **лечение водной диареи, диареи при СД, рефрактерной диареи у больных с ВИЧ инфекцией;**
- **кровотечения из ЖКТ;**
- **свищи ЖКТ;**

Гормональные препараты гипофиза

А. Препараты аденогипофиза

• **Аналоги гонадотропинов:** hormonului foliculostimulant (FSH) și luteinizant (LH)

1) Gonadotropina umană de menopauză

✓ menotropina (pergonal, humegon etc - hormonul foliculostimulant + hormonul luteinizant = 1 : 1)

✓ menotropina (pergogrin – hormonul foliculostimulant + hormonul luteinizant = 2 : 1)

✓ urofolitropina (ferilitina etc.), folitropina

2) Gonadotropina corionică umană (pregnil, profazi etc)

• **Аналоги кортикотропина (АКТГ):** - corticotropina; tetracosactid (sinacten)

• **Аналоги соматотропина (СТГН):** somatotropina (humatrop etc); somatrem

• **Аналоги тиреотропина (ТТГ):** tiotropina (tireostimulina etc.)

• **Аналоги пролактина:** - prolactina

• **Аналоги липотропина** - lipotropina

Гормональные препараты гипофиза

В. Гормональные препараты нейрогипофиза

• Аналоги вазопрессина:

- vasopresina;
- desmopresina (adiuretina – SD);
- terlipresina (remestip)
- felipresina

• Аналоги окситоцина:

- ❖ oxitocina (sintocinon);
- ❖ demoxitocina (sandopart, dezaminokitocina);
- ❖ metilokitocina

Гормональные препараты гипофиза– Механизм действия

Tirotrofina, corticotropina, gonadotropinele + мембранными рецепторами связанные с белком-G → ↑ активация аденилатциклазы → ↑ цАМФ :

- ↑ захвата йода, синтеза и освобождения тиреоидных гормонов.
- ↑ эффектов АКТГ – стимулируется стероидогенез и секреция кортикостероидов
- Вызывают определенные биологические эффекты

Somatotropina, prolactina + мембранными рецепторами связанные с молекулами тирозинкиназы цитоплазмы (JAK2). → ↑ фосфорилирование и их активность → ↑ фосфорилирование остатков тирозина из цитоплазматических белков с передачей импульсов (фактор транскрипции STAT);

Гормональные препараты гипофиза - Показания.

- **Tirotropina:**
 - Дифференциальный диагноз первичного и вторичного гипотирозидизма.
 - Лечение селективных форм карцином щитовидной железы с метастазами
 - Лечение вторичного гипотирозидизма (hipofizar).
- **Corticotropina:**
 - Диагностика недостаточности глюкокортикоидов (boala Addison);
 - Дифференциальный диагноз врожденной гиперплазии кортикового вещества надпочечников тестикулярного гиперандрогенизма;
 - Выявление дефицита 21-гидроксилазы, 11-гидроксилазы.
 - С лечебной целью по показаниям глюкокортикоидов
 - Предупреждение синдрома отмены глюкокортикоидов
- **Somatotropina**
 - Гипофизарный и питуитарный нанизм,
 - синдром Şereşevschi – Turner,
 - Свищи и раны медленно регенерирующие,.

Гормональные препараты гипофиза - Показания.

- **Гонадотропины :**
- **индукции зачатия у женщин с недостаточностью эндогенных гонадотропинов.(hipogonadism hipotalamic sau hipofizar);**
- **Подготовка женщин с бесплодием для зачатия în vitro;**
- **При аменорее или ановуляторных циклов с галактореей или гирсутизмом;**
- **У мужчин для лечения гипопитуитарного гипогонадизма;**
- **Дифференциальный диагноз крипторхизма и псевдокрипторхизма;**
- **Дифференциальный диагноз конституциональной задержки полового развития и гипогонадотропного гипогонадизма;**
- **Гипоталамический или гипофизарный гипогонадизм у мужчин (criptorhism, eunuchoidism, hipoplazia testiculelor, statura mică hipofizară cu infantilism sexual, oligospermie, azoospermie).**

Гормональные препараты щитовидной железы

Монокомпонентные:

- levotiroxina sodică (tiroxina, eutirox, tiro-4 etc);
- liotironina (triiodtironina, tiroton etc); tireoidina;)

Название	Латентность действия	Стабильный клинический эффект (дни)	Длительность действия	Способ применения
Тиреоидин	2-5 дня	14-21	Вариабильное	внутри
Лiotиронин	4-8 час	1-3	7 дней	внутри
Левотироксин натрий	12-14 ч	10-15	2-3 недели	внутри

Эффекты

1. Интенсификация роста и развития путем влияния на метаболические процессы в тканях, образование и высвобождения гормона роста.

2. Влияние на ЦНС :

- Для развития интеллектуальных способностей
- Синтез миелина (влияние на гены).
- Усиление синтеза ламинина в мозжечке;

3. Влияние на ССС.

- ↑ потребности миокарда в кислороде,
- + ино-, хро-, дромо- и батмотропный эффекты
- ↑ СВ, МО и АД.
- При гипертироидизме – гипертрофия миокарда,
- При гипотироидизме - миокардиодистрофия.

4. Влияние на ЖКТ. - ↑ секреции и перистальтики.

5. Влияние на кости. Стимулируют рост костей и процесс остеолиза.

Эффекты

7. Влияние на основной обмен:

- ↑ использование кислорода и энергетический метаболизм тканей и органов за исключением мозга, сетчатки, селезенки, легких, гонад.
- ↑ основной обмен (на 60-100%) путем усиления окислительного фосфорилирования в клетках и активности микросомальных ферментов печени.
- Усиливают термогенез с калоригенным действием.

8. Липидный обмен:

- Стимулируют переход холестерина в желчные кислоты и ↓ гиперхолестеринемии
- Происходит захват холестерина низкой плотности печенью
- ↑ чувствительность жировой ткани с стимуляцией липолиза с ↑ при гипертироидизме концентрации свободных жирных кислот в плазме
- возможно, регулируют взаимосвязь между бета-адренорецепторами и аденилатциклазой в адипоцитах с ↑ уровня цАМФ.

9. Белковый обмен:

- В малых дозах ↑ синтез белков и ферментов,
- В больших дозах ↑ дезаминирование с отрицательным азотистым балансом.

Эффекты

10. Углеводный обмен:

- Контринсулярное действие с гипергликемией обусловленное следующими механизмами:

- a) Нарушения на уровне посредпепторного регулирования в печени и периферических тканях;
- b) ↑ всасывания глюкозы в кишечнике (при тиреотоксикозе);**
- c) Развитие инсулинорезистентности (при тиреотоксикозе);
- d) Снижение запасов гликогена в печени и периферических тканях;
- e) Активация глюконеогенеза;
- f) Развитие компенсаторной гиперинсулинемии.

У больных может развиваться сахарный диабет не диагностированный или повышение потребности в инсулине у больных СД 1-го типа.

Показания к применению

- **заместительная терапия:**

- гипотирозидизм (первичный, вторичный, третичный);
- Врожденный гипотирозидизм (кретинизм);
- Скрытый гипотирозидизм ;
- Аутоимунный тирозидит с гипофункцией (boala Haşimoto);
- Сома при микседеме;
- Тирозидэктомия при раке щитовидной железы;
- тирозидоксикоз (в ремиссии, после или при лечении тиамазолом для предупреждения зобогенного эффекта).

- В. **Супрессивная терапия:**

- Парциальная тирозидэктомия при узловом токсическом зобе;
- Диффузный нетоксический зоб;
- Эндемический зоб,
- Карцинома щитовидной железы,
- Функциональные узлы.

Фармакокинетика

- Всасывание.

- Традиционные препараты левотироксина (35 - 65%), современные до 80%.
- Всасывание преимущественно в 12-кишки и тонком кишечнике.
- Пища снижает биодоступность.
- при тяжелых формах всасывание снижено

- Распределение.

- Связывание с белками предохраняет от инактивации и увеличивает $T_{0,5}$.
- Тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ) - связывает 60-65% T_4 и T_3
- Тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА)- связывает 25-30% T_4 и T_3
- Тироксинсвязывающий альбумин (ТСА) - связывает 5-10 % T_4 и T_3
- С апопротеинами липопротеидов высокой плотности
- Концентрация T_4 в крови – 5-11 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, свободная – 1-2 $\text{ng}/100\text{ml}$ (0,03%);
 T_3 - 95-190 $\text{ng}/100 \text{ ml}$; свободная – 1,5 $\text{ng}/100 \text{ ml}$ (0,3%).

Фармакокинетика

Метадолизм

- **Переход T_4 в T_3 под влиянием 5^1 – дейодиназы I, II și III.**
- **Тип I (печень, почки, щит железа) определяет формирование T_3 в крови**
- **Тип II (мозг, гипофиз, мышцы, миокард) образование внутриклеточного T_3**
- **Тип III отщепляет йод от внутреннего кольца T_4 основной фермент который инактивирует T_3 . Она присутствует в плаценту, мозг, кожу.**
- **Периферические ткани используют T_3 из крови.**
- **Levotiroxina și liotironina метаболизируются преимущественно в печени путем дейодирования, дезаминирования и конъюгацией.**

Выведение.

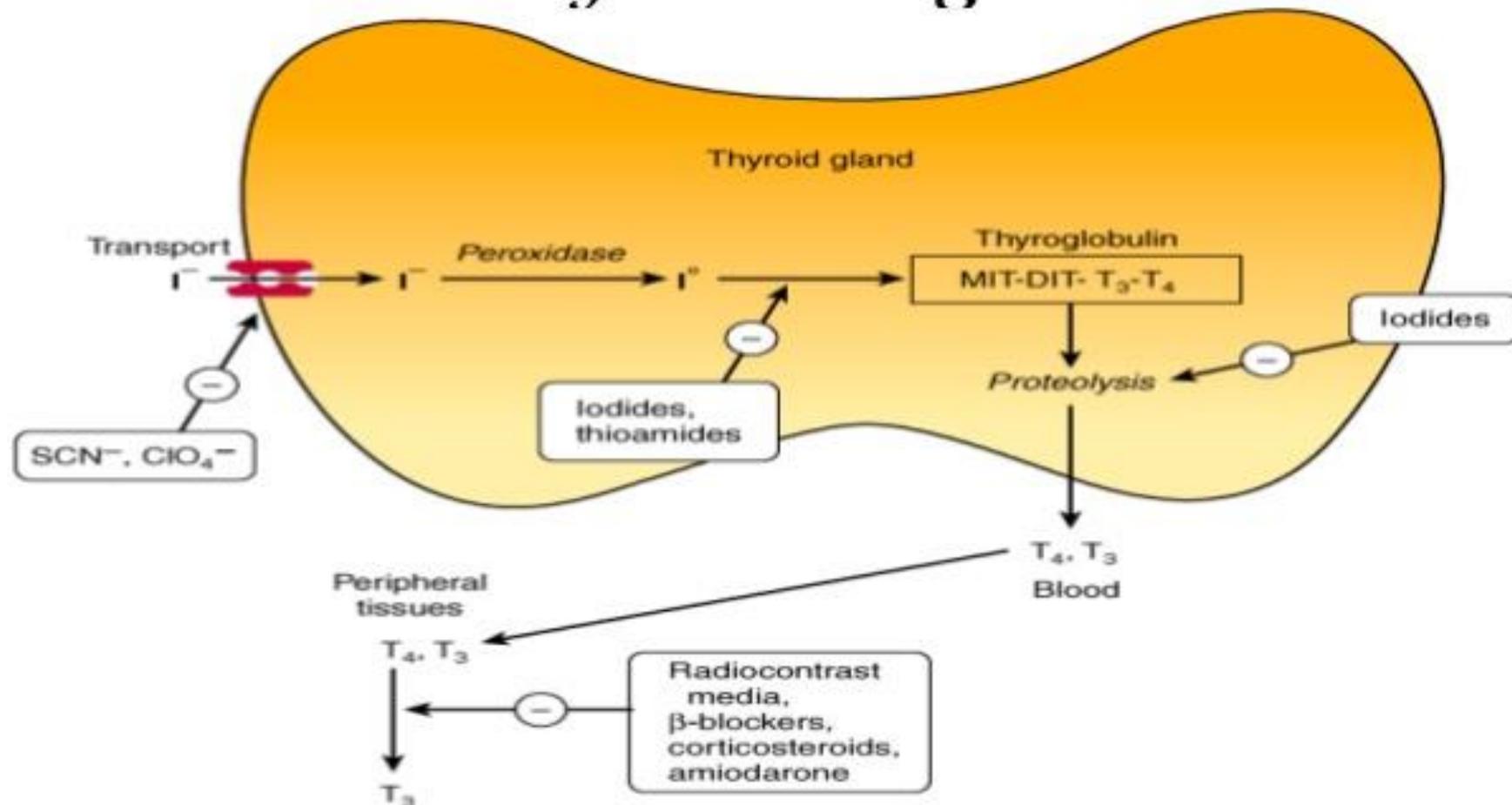
- **Выводятся через желчь, а конъюгированные производные могут участвовать в энтерогепатической циркуляции.**
- **$T_{0,5}$ для левотироксина –7 дней при эутиреозе, 3 дня при гипертиреозе, 14 дней при гипотиреозе.**
- **$T_{0,5}$ лиотиронина – 1-2 дня.**

Антитиреоидные препараты.

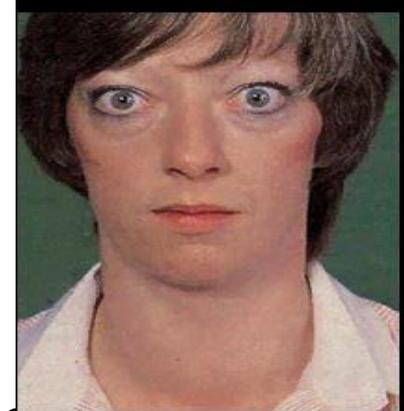
- **Препараты снижающие синтез гормонов (tioamidele)**
 - metiltiouracil (tireostat I); propiltiouracil (tireostat II)
 - tiamazol (mercazolil, metimazol); carbimazol (neomercazol, neotireostat)
- **Препараты блокирующие процессы йодирования и освобождения гормонов щитовидной железы:**
 - iodura de natriu și kaliu, soluția Lugol.
- **Препараты снижающие освобождение гормонов и нарушающие переход T_4 în T_3 :**
 - Litiul carbonat, неселективные бета-адреноблокаторы.
- **Препараты с различным механизмом:**
 - beta-adrenoblocatele (propranolol etc). Diltiazem
- **Препараты блокирующие захват йода железой**
 - perchloratul de potasiu.
- **Препараты разрушающие фолликулы щит железы:**
 - Iodul radioactiv.

Механизм действия анти тиреоидных средств

Mechanism of action of anti thyroid drugs

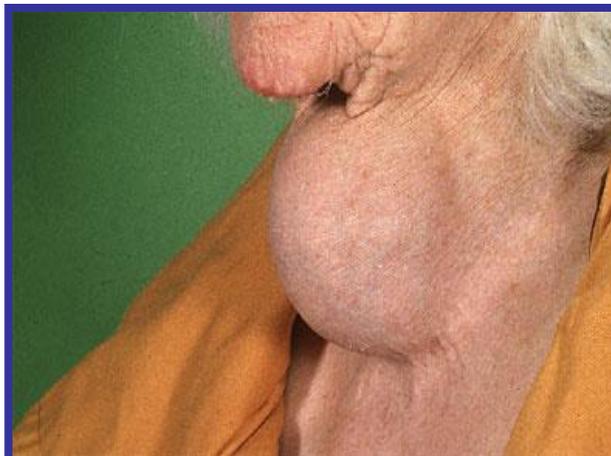


Препараты нарушающие синтез гормонов (тиоамиды)



Показания.:

- Диффузный токсический зоб (boala Graves - Basedow),
- Подготовка к хирургическому вмешательству по поводу тиреотоксикоза;
- Подготовка к лечению препаратами йода;
- Альтернатива при радикальном лечении гипертириозидизма тиреоидэктомией или рабиоактивным йодом.



Побочные эффекты

Агранулоцитоз:

- Самый тяжелый ПЭ,
- Дозозависимый у тиамазола
- Может развиваться в первые недели или позже;
- Первые симптомы – боли в горле и лихорадка, легкая нейтропения;

Кожные высыпания, иногда геморагические – наиболее частый ПЭ, который может проходить самостоятельно или требует применение H1-антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов или отмена тиаамидов,

Другие ПЭ:

- **Боль и нарушения движений в суставах,**
- **парестезии, головные боли,**
- **тошнота, рвота, диарея,**
- **Пигментация кожи и алопеция.**
- **Редко:**
- **Лекарственная лихорадка, поражение печени и почек, повышение активности ферментов печени (propiltiouracil).**
- **гипотирозидизм**

Фармакокинетика

Тиоамиды

- Всасывание быстрое и полное в кишечнике (20-30 min.)
- Селективное накопление в железе.
- Проникает через плаценту и эпителий молочных желез.
- Пропилтиоурацил меньше связывается с белками → у беременных и кормящих
- $T_{0,5}$ в плазме короткий (2-6 ore), а в железе более длительный (7 часов – propiltiouracil și 24-48 часа – tiamazol).
- Метаболизируются в печени (тиамазол образует карбимазол), выводится с мочой.

Препараты нарушающие процессы йодирования и освобождения тиреоидных гормонов

- Механизм действия

- Iodura de natriu și kaliu , soluția Lugol la doze peste 6 mg/zi

могут блокировать :

a) захват йода,

b) Синтез йодотирозинов,

c) Процесс освобождения гормонов

d) Переход T_4 в T_3 .

- Показания.

- Легкие формы тиреотоксикоза, с тиамазолом;

- Подготовка к тиреоидэктомии;

- Сочетание с антитиреоидными и пропранололом при тиротоксическом кризе;

- Защита железы от радиоактивного йода, от повышенной радиации.

Бета-адреноблокаторы

- Пкврщначально использовались благодаря способности уменьшать симптомы симпатической нервной системы
- Пропранолол и др.БАБ нарушают переход T_4 в T_3 на периферии путем блокады 5^1 -дейодиназы \rightarrow ↓ образования T_3
- БАБ газначаются при аллергии к тиоамидам и препаратам йода
- Могут быть полезны при тиреотоксическом кризе для предупреждения и купирования тахикардии, мерцательной аритмии и артериальной гипертензии.
- При противопоказаниях к БАБ с той же целью могут применять дилтиазем, но не другие блокаторы кальциевых каналов.

•

Противодиабетические

I. По механизму

1. заместительные: - *препараты инсулина*

2. Препараты увеличивающие секрецию инсулина

- *пр.сульфонилмочевины* : *glibenclamida, glipizida, glimeperida, glicvidona,*

- *меглитиниды* : *repaglinida, nateglinida, mitiglinida;*

- *инкретины:*

a) *Агонисты GLP-1 – exenatid, liraglutid, albiglutid*

b) *ингибиторы DPP-IV – sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina etc.*

3. Препараты способствующие утилизации глюкозы:

- *бигуаниды:* *metformina, metformina retard*

- *Аналоги амилина* - *pramlintid*

Противодиабетические

4. Препараты снижающие всасывание глюкозы в кишечнике :

- *тетразахариды: acarboza, vogliboza, miglitol*

5. препараты увеличивающие чувствительность клето-мишеней к инсулину:

- *тиазолидиндионы: pioglitazon, balaglitazon, rivoglitazon
rozigitazon*

6. препараты нарушающие метаболизм глюкозы:

- *tolrestat, - epalrestat*

7. Ингибиторы котранспортера 2 натрия и глюкозы

- *глифлозины: dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina;*

8. Комбинированные препараты:

- *Glibomed și glucovance(glibenclamidă+metformină);*
- *(vildagliptina + metformina)*
- *Avandamet (mrtformină+rozigitazonă)*
- *Avandaril (rozigitazon+glimeperidă)*
- *metformina+glibenclamida (glibomet);*
- *metformina+sitagliptina (janumet);*
- *metformina+vidagliptina (galvusmet).*

Человеческие инсулины

1. сверхбыстрого и ультракороткого действия (начало - 5-15min; макс. – 0,5-2 ч; длит – 2-5 ч):

- *insulină lispro (humalog etc.)* - *insulină aspart (novorapid etc.)*

2. быстрого и короткого действия (начало -15-30min; макс. – 1,5-2 ч; длит – 5-8 ч)

- *insulina umană regular (solubilă) (humulin R, homorap, berlinsulin etc.)*

3. промежуточного действия (начало– 0,5-3 ч; макс. – 2-8 ч; durata – 10-24 ч)

- *insulina umană izofan(protamin-zinc) (humulin NPH etc.)*

- *zinc- insulina umană (monotard HM etc.)*

• *Двухфазные инсулины:*

- *insulina umană regular solubilă mixată cu insulina umană izofan (humulin M2- M5, insulin mixtard etc.)*

- *insulină lispro mixată cu protamin lispro*

- *insulina aspart mixată cu protamin-insulină (NovoMix 30 etc.)*

4. медленного и длительного действия (начало – 2-6 ч; макс. – 8-24 ч; длит – 24-36 ч)

- *insulina zinc cristalină umană suspensie (ultratard HM etc.)*

базальные инсулины - *insulină glargin* - *insulină detemir*

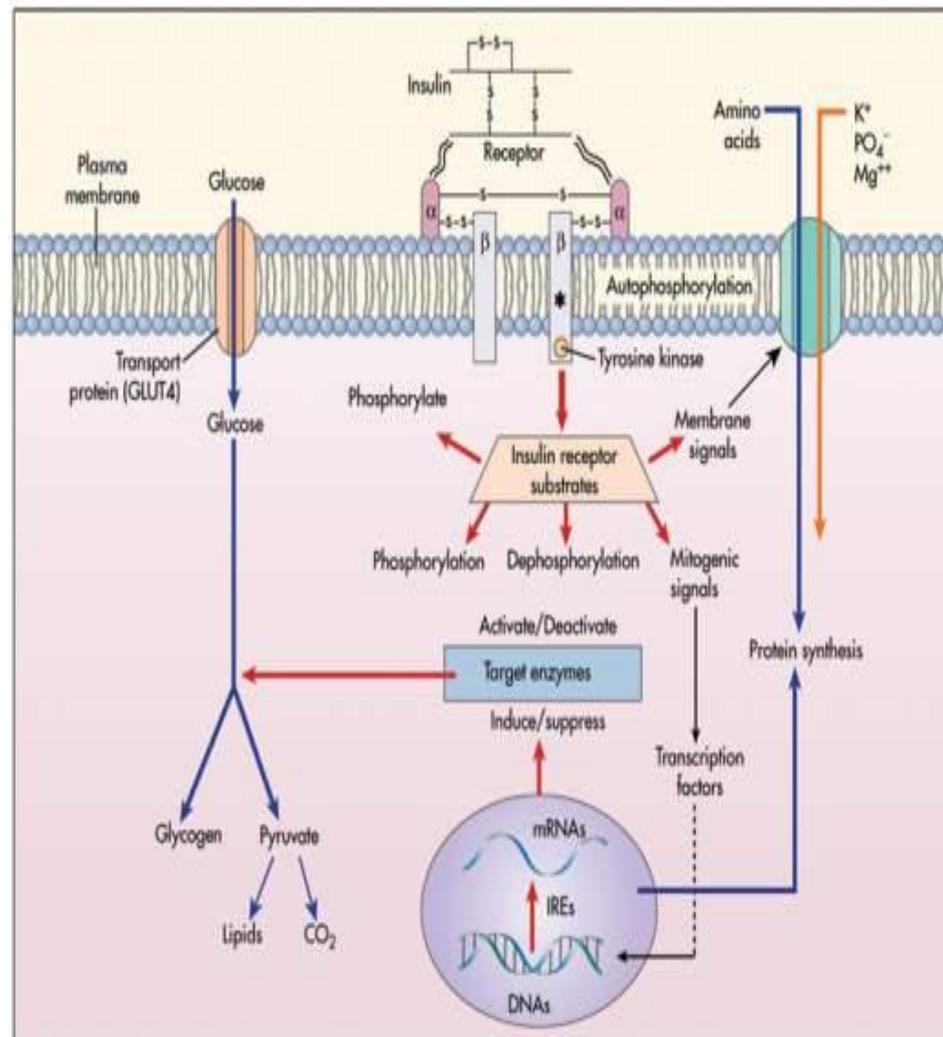
Инсулин – механизм действия

На уровне мембраны:

Инсулин + специфические мембранные рецепторы (печень, мышцы, жировая ткань и другие органы) → аутофосфорилирование остатков тирозина → активация тирозинкиназы. → внутриклеточные эффекты достигаются за счет различных субстратов-мессенджеров (IRS-1, IRS-2, Shc, Grb2, SOS и др.) → активация многих внутриклеточных ферментов (ГТФ-азы, протеинкиназы, киназы липидов и др.) и метаболического действия.

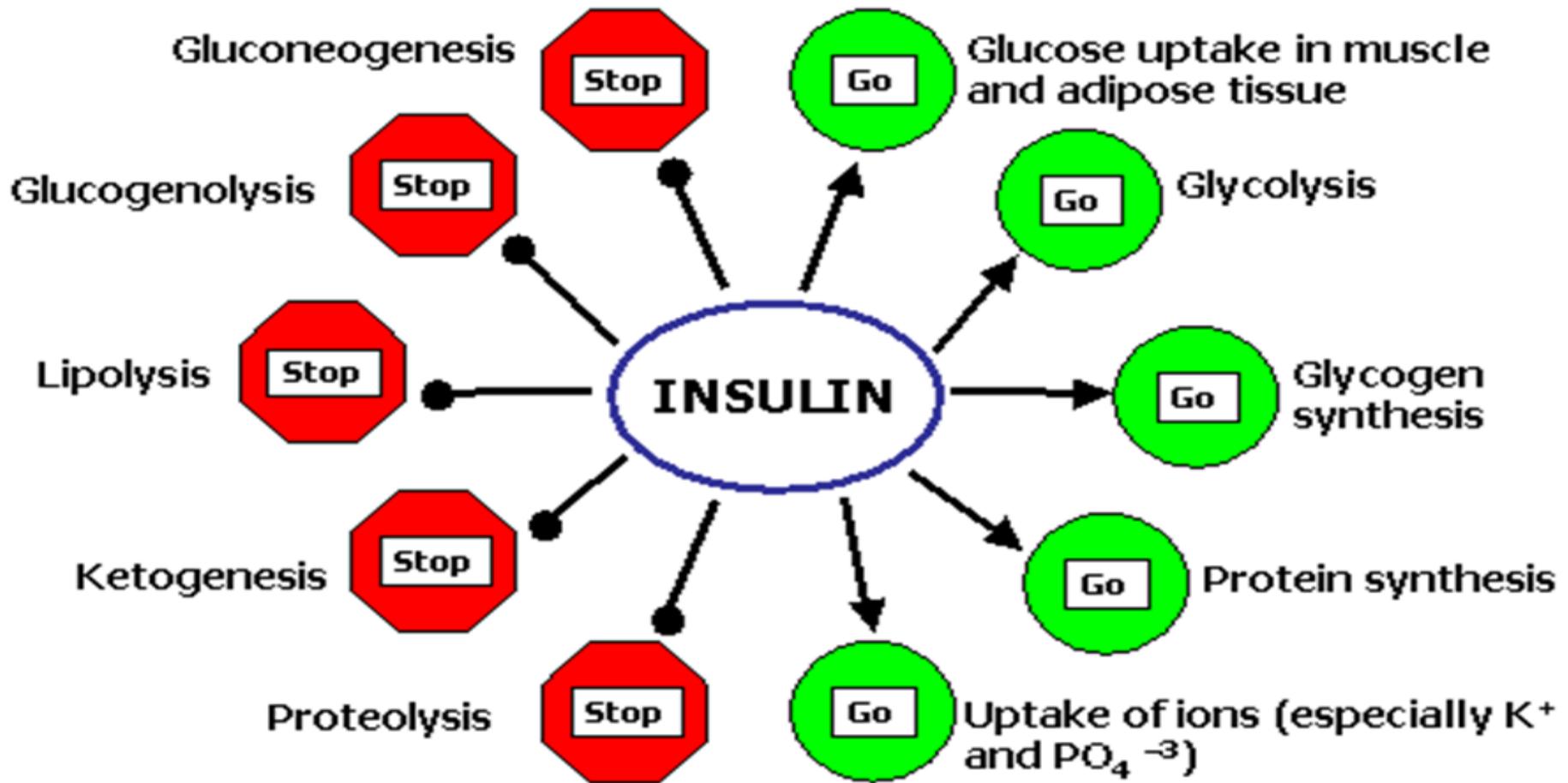
Внутриклеточный:

Комплекс инсулин + рецептор → в клетке путем эндоцитоза → расщепляется. Рецептор проникает обратно в мембрану, и инсулин может оказывать внутриклеточное действие, влияя на поглощение аминокислот, транслируя и удлиняя пептидные цепи, предотвращая действие протеолитических систем, повышение синтеза ДНК и РНК, митогенез и пролиферацию клеток.



(From Berne RM, Levy MN: *Principles of physiology*, ed 3, St Louis, 2000, Mosby.)

Actions of Insulin



Insulin preparations

Rapid acting:
Insulin lispro, aspart or glulisine

Short acting:
Regular Insulin

Intermediate acting:
NPH

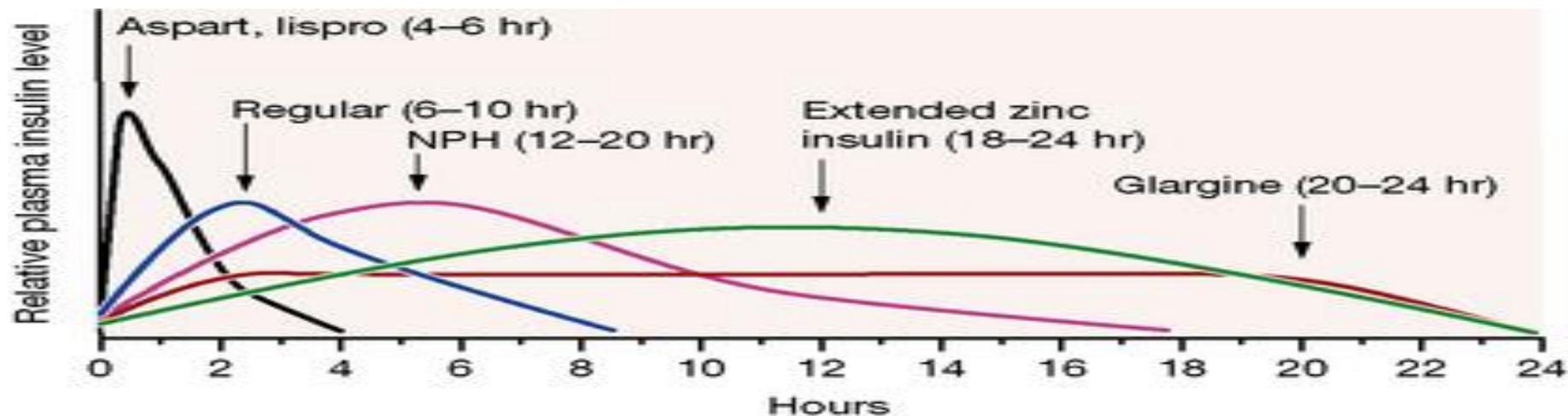
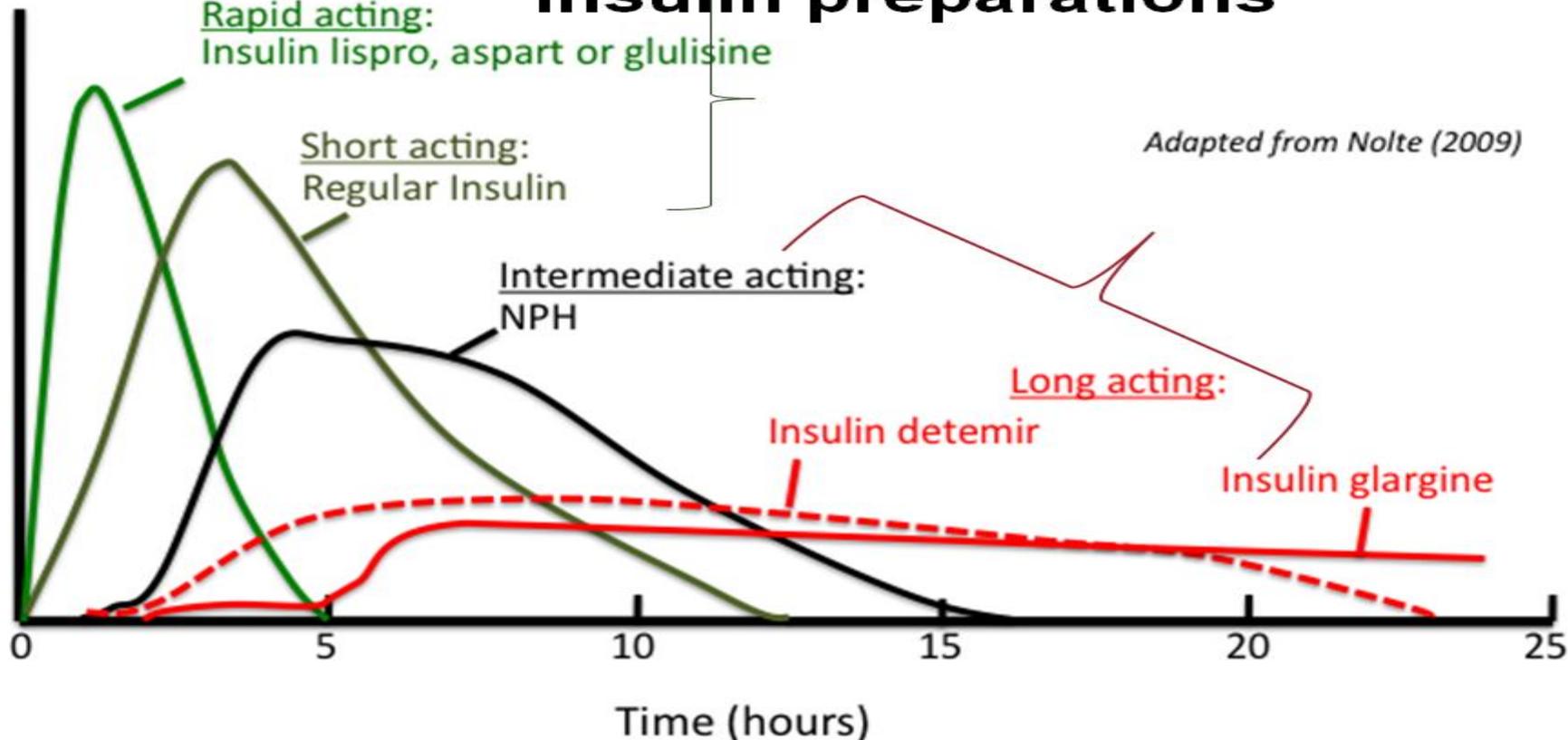
Long acting:

Insulin detemir

Insulin glargine

Adapted from Nolte (2009)

Insulin Effect



Показания к применению препаратов инсулина:

абсолютные :

1. диабетическая кома и прекома
2. сахарный диабет 1-го типа,
3. СД у беременных и кормящих
4. СД 2-го типа с противопоказаниями с пероральным препаратами

Относительные :

5. СД 2-го типа декомпенсацией (кетоацидозом)
6. СД 2-го типа при хирургических вмешательствах, при длительных тяжелых заболеваниях, травмах, инфекциях
7. СД 2-го типа с истощением
8. СД 2-го типа с осложнениями

Человеческие инсулины

Показания:

- Аллергия на животные инсулины
- СД первично-диагностированный;
- Иммунологическая инсулинорезистентность
- СД с липодистрофиями;
- СД лабильный;
- СД у беременных;
- Временное использование инсулина при СД 2 типа.
-

Побочные эффекты инсулинов

- Гипогликемия: бледность, пототделение, сердцебиение и др.
- Неврологические симптомы: слабость, боязнь, раздражительность, головокружение; затем: тошнота, юоли в эпигастрии, головные боли, нарушения зрения, спутанность, состояние опьянения, агрессивность. Отмечаются тахикардия, повышение АД, потливость, тремор, бледность→ кома.
- Липодистрофии : липоатрофия; липогипертрофия.
- Антитела против инсулина;
- Местные и системные аллергические реакции:
 - зуд, уплотнение, гиперемия;
 - крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, вторичный дистресс синдром, отек гортани, коллапс, артрадгии, анафилактический шок (rar).
- Инсулиновые отеки;
- Абсцессы или флегмоны;
- Эффект самоджи.

Пути введения инсулина

Insulină orală/bucală

- Capsulin
- IN-105
- HDV
- Oral-Lyn
- Oral-Reconsulin

Nazală

- Nasulin

Insulină inhalatorie

- Exubera
- Afrezza
- AERx iDMS
- AIR
- Aerodose

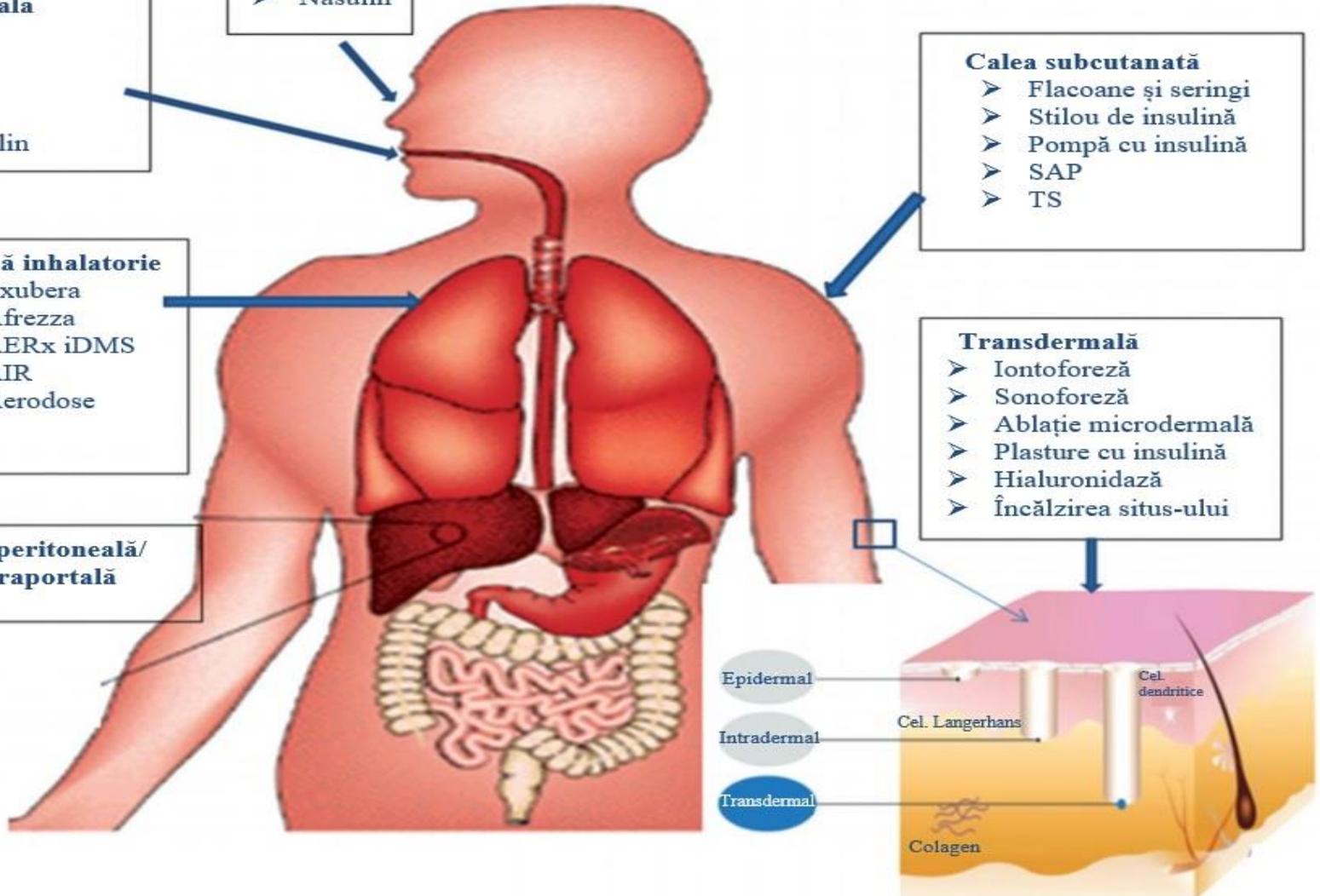
Intraperitoneală/ Intraportală

Calea subcutanată

- Flacoane și seringi
- Stilou de insulină
- Pompă cu insulină
- SAP
- TS

Transdermală

- Iontoforeză
- Sonoforeză
- Ablație microdermală
- Plasture cu insulină
- Hialuronidază
- Încălzirea situs-ului



Пр.сульфонилмочевины (СМ)

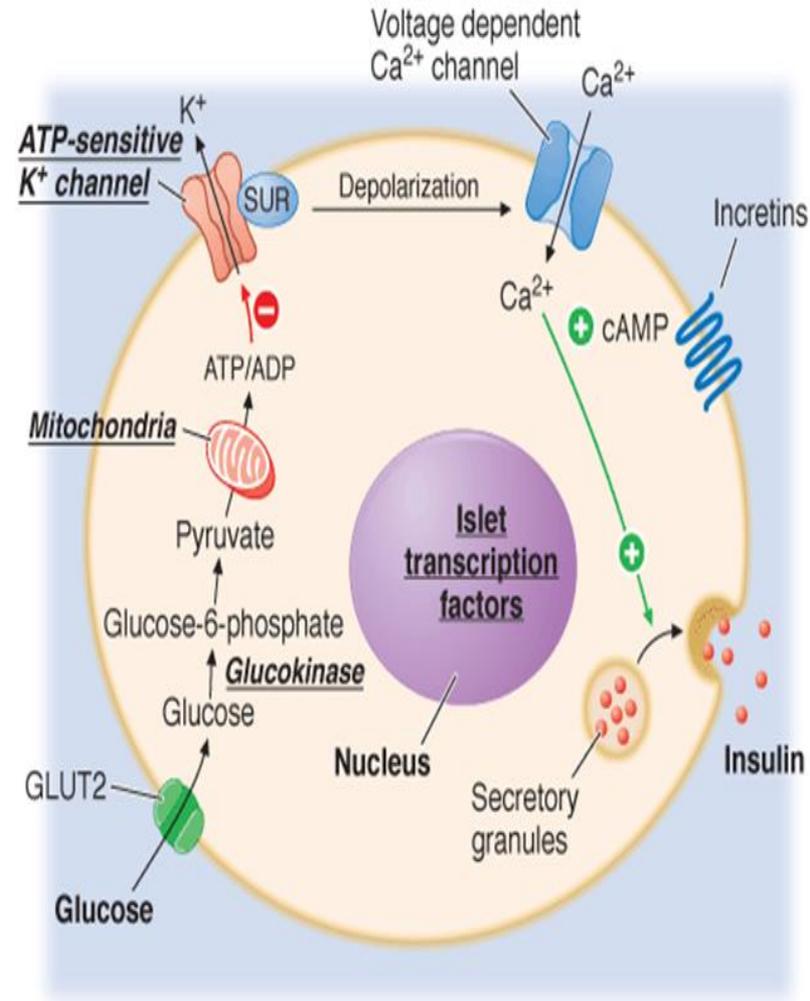
- **I поколения:** tolbutamidă, clorpropamidă, tolazamidă, acetohexamidă;
- **II поколения**
- glibenclamida (maninil, daonil, euglicon, betanaz etc.),
- glipizida (glucotrol), glibornurida,
- gliclazida (predian, diamicron, diabeton MB),
- gliquidona (glurenorm), glimепиридa (amaril, glemaz),

А. Панкреатический механизм:

- *Стимуляция секреции инсулина;*
- *Увеличение высвобождения соматостатина;*
- *Снижение секреции глюкагона.*

В. Внепанкреатический механизм:

- *Повышение плотности рецепторов инсулина*
- *Стимуляция синтеза переносчиков глюкозы;*
- *Ингибирование глюконеогенеза;*
- *Повышение чувствительности клеток-мишеней к инсулину*



Гипогликемический эффект

- **СМ могут уменьшать гипергликемию и вызывать гипогликемию.**
- **Благоприятный эффект при сохранении функции поджелудочной железы;**
- **Более эффективен у пациентов с нормальной массой тела;**
- **Более очевиден при низкой или умеренной гипергликемии;**
- **Если потребность в инсулине ниже 40 ЕД/сут;**
- **Натошак достигается снижение уровня сахара в крови на 20-30%;**
- **5-10% пациентов каждый год после этого недостаточно реагируют на препараты сульфонилмочевины;**
- **Необходим систематический контроль уровня глюкозы в крови.**

Другие эффекты

- **антиагрегантный** (gliclazida, glipizida, glimeperida, glibenclamida);
- **фибринолитический** (glipizida, glibenclamida)
- **антиоксидантный** (glimeperida, gliclazida):
 - снижение окислительного стресса;
 - снижение процессов перекисного окисления липидов;
 - повышение активности антиоксидантных ферментов.

Пр.сульфонилмочевины - показания

- **СД 2 типа :**
 - Больные старше 35-40 лет;
 - Легкие и средние формы без кетоацидоза;
 - И лиц с нормальной массой тела;
 - СД не может контролироваться диетой, физ.нагрузкой;
 - Сочетание с бигуанидами;
 - Сочетание с акарбозой и др. группами;
 - Сочетание с инсулином (дозы больше 100 ЕД/день)

Бигуаниды

А. Внепанкреатическое действие.

I. Повышение чувствительности тканей к инсулину:

- а) усиление действия инсулина;
- б) повышение сродства и количества рецепторов инсулина;
- в) стимуляция экспрессии и активности переносчиков глюкозы (GLUT4);
- г) стимуляция тирозинкиназной активности рецепторов инсулина;

II. Снижение продукции глюкозы печенью:

- а) Повышенная чувствительность гепатоцитов к инсулину;*
- б) Снижение глюконеогенеза;*
- с) Ингибирование гликогенолиза;*
- д) Нормализация уровня глюкозы натощак.*

III. На уровне кишечника:

- *↓ всасывания углеводов;*
- *Способствуют переходу глюкозы в лактат в слизистой кишечника и всасывание его в кровь с использованием в печени;*

IV. В скелетных мышцах:

- *Захват глюкозы с ее окислением и синтеза гликогена*

V. Липидный обмен:

- *Усиление эстерификации жирных кислот;*
- *Ингибирование липолиза в жировой ткани.*

Бигуаниды

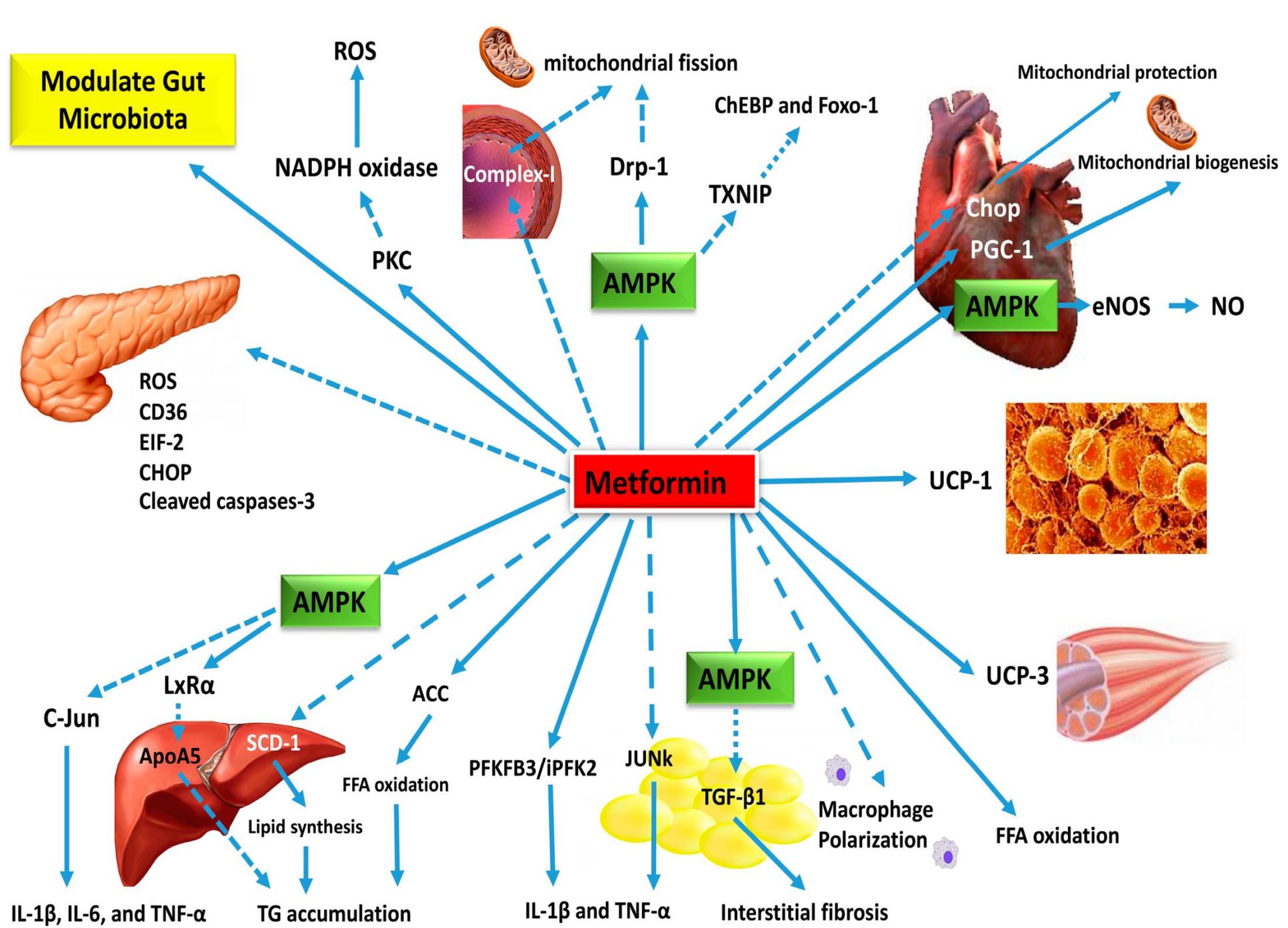
Гипогликемический эффект

- Уменьшает гипергликемию;
- Не изменяет нормальный уровень сахара в крови;
- Снижает гиперинсулинемию;
- Эффективен, когда уровень сахара в крови не превышает 200мг%;
- Эффект пропорционален дозе (0,5-2,5 г/сут);
- могут уменьшать избыточный вес;
- Может предотвратить развитие сахарного диабета II типа у пациентов с толерантностью к глюкозе.

Другие эффекты бигуанидов

Липидный обмен

- Благоприятное действие на липидный обмен: снижение триглицеридов, снижение синтеза в печени ЛПОНП, ЛПНП, свободных жирных кислот, повышение синтеза ЛПВП, ингибирование липолиза в мышечной и жировой ткани
- **анорексигенный** (снижение ожирения и инсулинорезистентности);
- **Фибринолитический, антиагрегантный**
- **кардиопротективный**
- **антиоксидантный** (снижение образования и/или усиление захвата свободных радикалов)



Показания бигуанидов

- СД 2 типа с ожирением;
- СД 2 типа неконтролируемый пр.сульфонилмочевины;
- СД 2 типа нестабильный с инсулином;
- **Метаболический синдром** (наличие инсулинорезистентности, нарушение толерантности к глюкозе, симптомы сахарного диабета 2 типа, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, повышение ЛПОНП, ЛПНП, артериальная гипертензия).

Тетразахариды

АСАРВОЗА (Glucobai), Miglitol

Механизм действия - В кишечнике обратимо ингибирует α -глюкозидазу, уменьшая расщепление углеводов до моносахаридов и особенно усвоение глюкозы из ди-, олиго- и полисахаридов.

Гипогликемический эффект

- снижает постпрандиальное содержание глюкозы в крови;
- способствует выравниванию углеводного профиля в течение дня;
- снижает уровень гликозилированного гемоглобина, инсулинемию, триглицеридную и холестеринемическую гиперхолестеринемия.
- Длительное использование снижает уровень глюкозы в крови натощак.
- не изменяет массу тела.

Показания

Акарбоза используется при:

СД 2 типа - монотерапия или в сочетании с
пр.СМ;

СД 1 типа с инсулином.

Меглитиниды

- Repaglinida (novonorm), Nateglinida
- Механизм действия.
- Блокирует К-АТФ-зависимые каналы в мембранах бета-клеток через белки-мишени → деполяризация β -клеток и открытие кальциевых каналов → обильный приток Ca^{++} стимулирует секрецию инсулина бета-клетками → высвобождение инсулина происходит в первой фазе секреции, коррелирует с пик глюкозы крови.
- новые быстродействующие противодиабетические средства.
- Снижение уровня сахара в крови за счет стимуляции выработки инсулина поджелудочной железой.
- эффект зависит от функциональности бета-клеток островков поджелудочной железы

Меглитиниды

Гипогликемический эффект

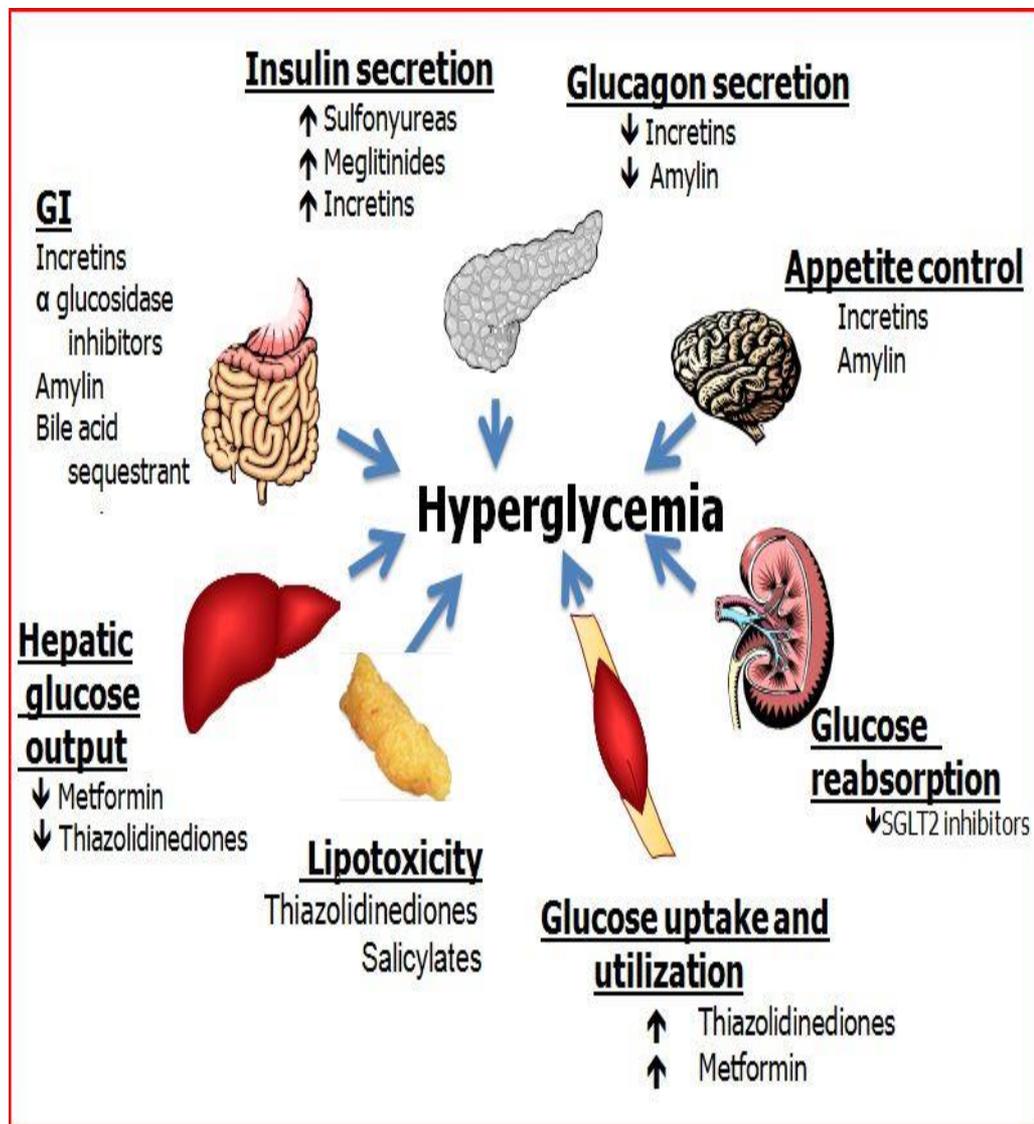
- вызывает кратковременную стимуляцию (3-4 часа) секреции инсулина;
- позволяет моделировать физиологическую модель - при приеме пищи;
- после ↓ концентрации глюкозы препарат прекращает свое действие;
- уровень инсулина возвращается к исходному уровню, и поджелудочная железа отдыхает;
- репаглинид ↓ содержание гликозилированного гемоглобина и глюкозы;
- риск гипогликемии примерно в 2,5 раза ниже;
- ↓ постпрандиальная гликемия и ↓ риск сердечно-сосудистых осложнений;
- улучшает качество жизни;
- пациент может пропускать прием пищи без неблагоприятных последствий (страх гипогликемии).

Меглитиниды - показания

- **СД 2 типа:**
 - **как дополнение к диете и физическим упражнениям;**
 - **в сочетании с метформином, когда последний не контролирует уровень глюкозы в крови.**

Тиазолидиндионы

Pioglitazon (actos),
Roziglitazon (avandia)
Селективные агонисты рецепторов активации пероксисом (PPAR γ) в мышцах, жировой ткани, печени и миокарде. Они связываются с ДНК и модулируют транскрипцию нескольких генов с измененным ответом на инсулин (образование GLUT4, липопротеинлипазы, ферменты и т. д.).



Тиазолидиндионы

Гипогликемический эффект

- ↑ чувствительность печени, мышц и жировой ткани к инсулину;
- ↑ действие эндогенного инсулина,
- Снижение резистентности к инсулину;
- Не изменяет уровень инсулина в крови;
- Снижение выхода глюкозы из печени;
- ↑ захвата глюкозы мышцами;
- Снижает уровень Hb1c;
- Максимальный эффект - через 1-2 месяца
- **Др.эффекты:**
 - Снижает уровень триглицеридов;
 - Повышает уровень ЛПВП без изменения ЛПНП и общего холестерина;
 - Снижает содержание свободных жирных кислот.

Тиазолидиндионы – показания

- СД 2 тира:
 - Дополнение к диете и физическим упражнениям;
 - Монотерапия при неэффективности диеты и физических упражнений;
 - Сочетание с производными сульфонилмочевины, бигуанидами или инсулином;
 - Тройная терапия препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами.

Ингибиторы альдоредуктазы

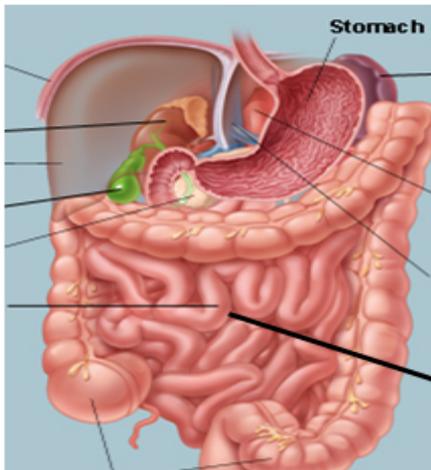
- Tolrestat, Epalrestat
- Ингибирует альдоредуктазу, предотвращая превращение глюкозы в сорбит;
- Сорбитол образуется в избытке у диабетиков с неконтролируемой гипергликемией;
- Сорбитол из-за гиперосмолярности считается ответственным за развитие осложнений - невропатии, нефропатии, диабетической ретинопатии.

Ингибиторы альдореуктазы

Гипогликемический эффект

- Не снижает уровень сахара в крови (обычные противодиабетические средства);
- Косвенное действие - предотвращает или улучшает диабетические осложнения;
- Контролируемые исследования показали эффективность при диабетической невропатии (при оценке сетчатки и нефропатии);
- Эффект устанавливается медленно

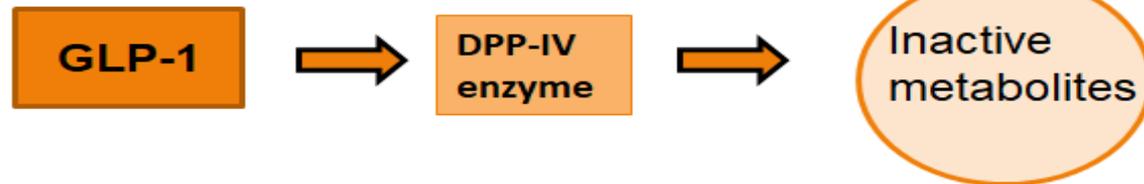
ИНКРЕТИНОМИМЕТИКИ



INCRETINS:

They are GIT hormones like GLP-1/GIP that are released after meals and stimulate insulin secretion

- ① *Inhibits gastric emptying*
- ② *Promotes glucose-stimulated insulin secretion*
- ③ *Inhibits glucagon secretion*
- ④ *Suppresses appetite*



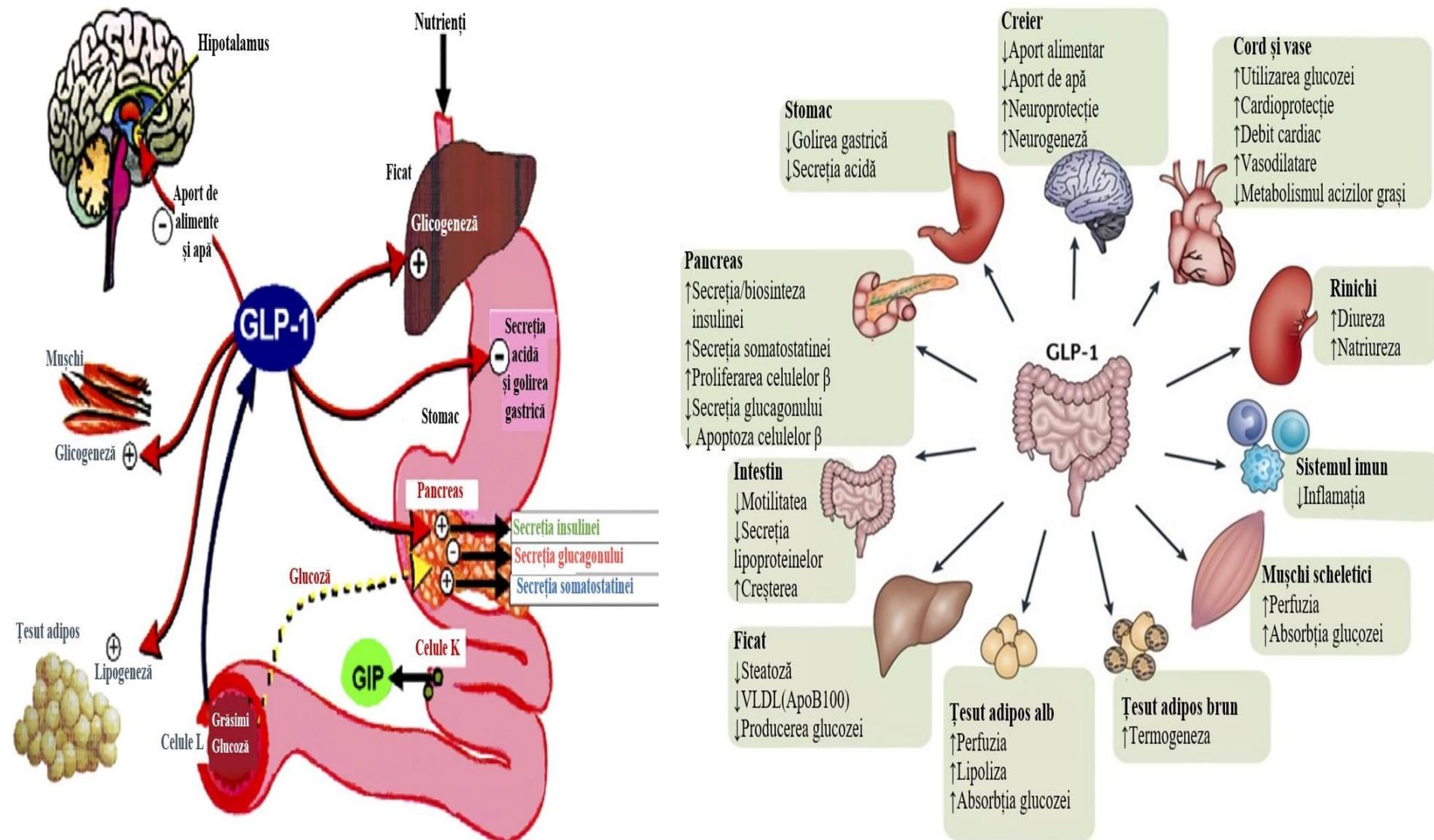
GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1)

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) enzyme

GIP-4 (Gastric inhibitory peptide)

Эффекты агонистов GLP-1 рецепторов

(*lixisenatida, liraglutida, albiglutida, semaglutida*)



Агонисты GLP-1 рецепторов

Гипогликемический эффект:

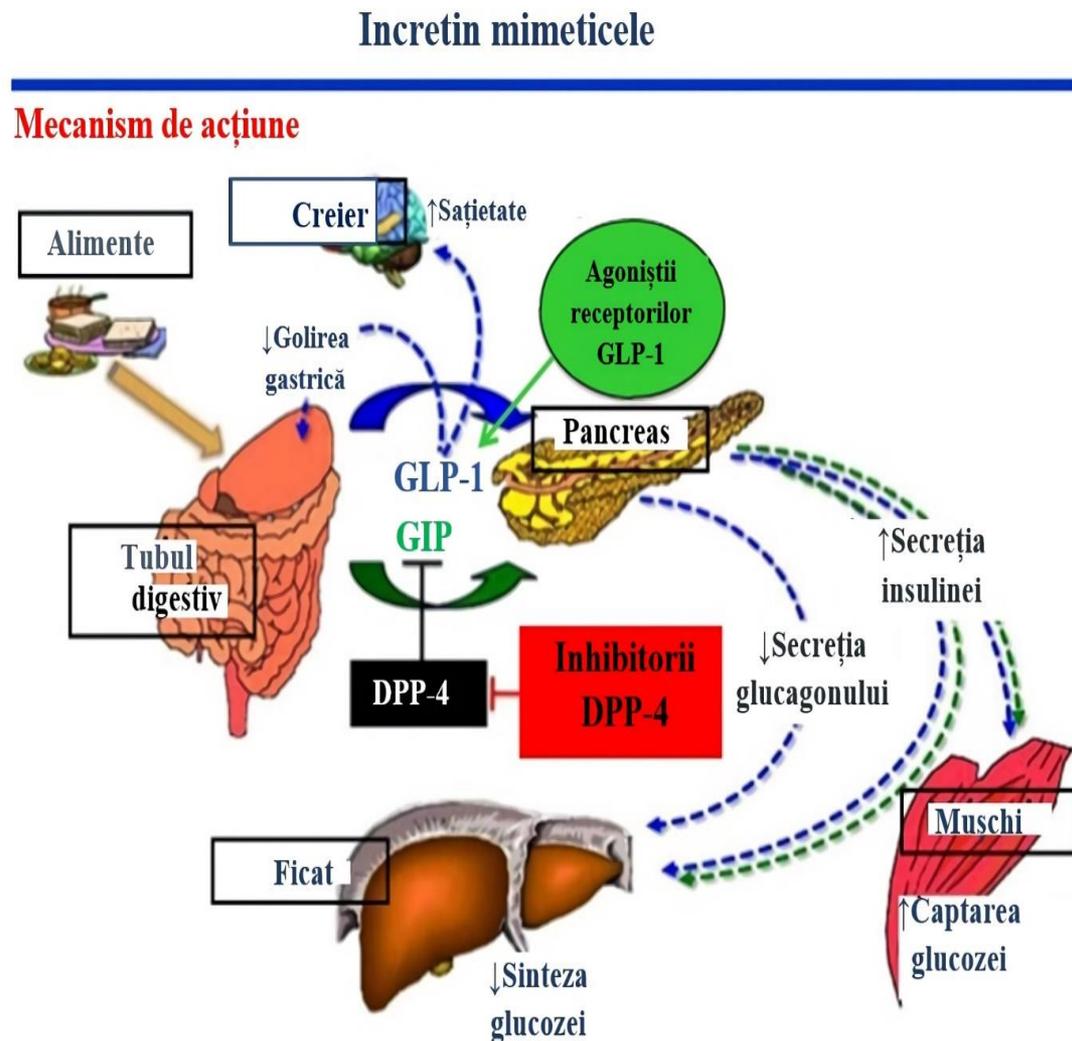
- восстановление физиологических механизмов регуляции глюкозы.
- ↓ HbA1c и гликемия в сочетании с дозозависимым снижением массы тела и низким риском гипогликемии;
- ↓ масса тела и уровень глюкозы в крови натошак более выражены при сочетании инкретиномиметиков с бигуанидами и пр.сульфонилмочевинной;
- ↓ HbA1c, в том числе в комбинации с другими противодиабетическими средствами;
- в сочетании с метформином ↓ общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ↑ высокой плотности (ЛПВП)

Показания к применению:

лечение пациентов с диабетом 2 типа с неадекватным гликемическим контролем пероральными антидиабетическими средствами, включая комбинированную терапию, в качестве предшественника инсулинотерапии;

Ингибиторы DPP-IV – sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina

Механизм действия - путем блокирования ДПП-IV, присутствующей в большинстве тканей (мембранная форма) и жидкостях (слюна, кровь, моча, синовиальная жидкость), ↑ продолжительность действия эндогенных инкретинов (ГИП и ГПП-1) → за счет влияния на мембранные рецепторы → к образованию цАМФ → ↑ синтез инсулина и его секреция бета-клетками поджелудочной железы при повышении уровня гликемии, вызванной приемом пищи.



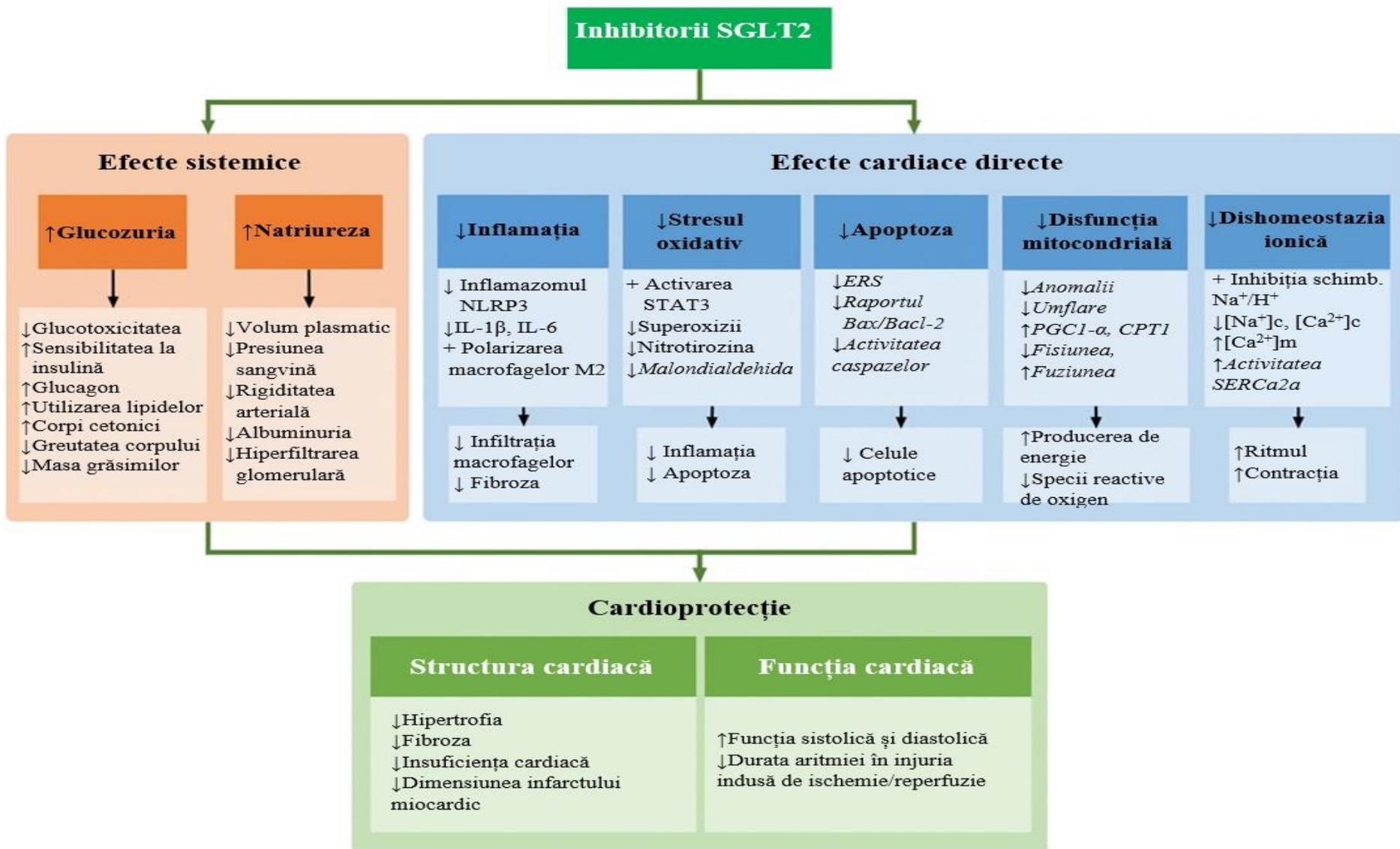
Ингибиторы DPP-IV

- **Гипогликемический эффект:**
 - ↑ плазменная концентрация ГИП и ГПП-1 - физиологических инкретинов;
 - ↑ глюкозозависимая секреция инсулина и блокирует секрецию глюкагона, → ↓ натощак и после еды, глюкоза HbA1c;
 - влияет на все звенья патогенеза сахарного диабета 2 типа - инсулинорезистентность, недостаточную секрецию инсулина и гиперпродукцию глюкозы печенью.

Показания к применению

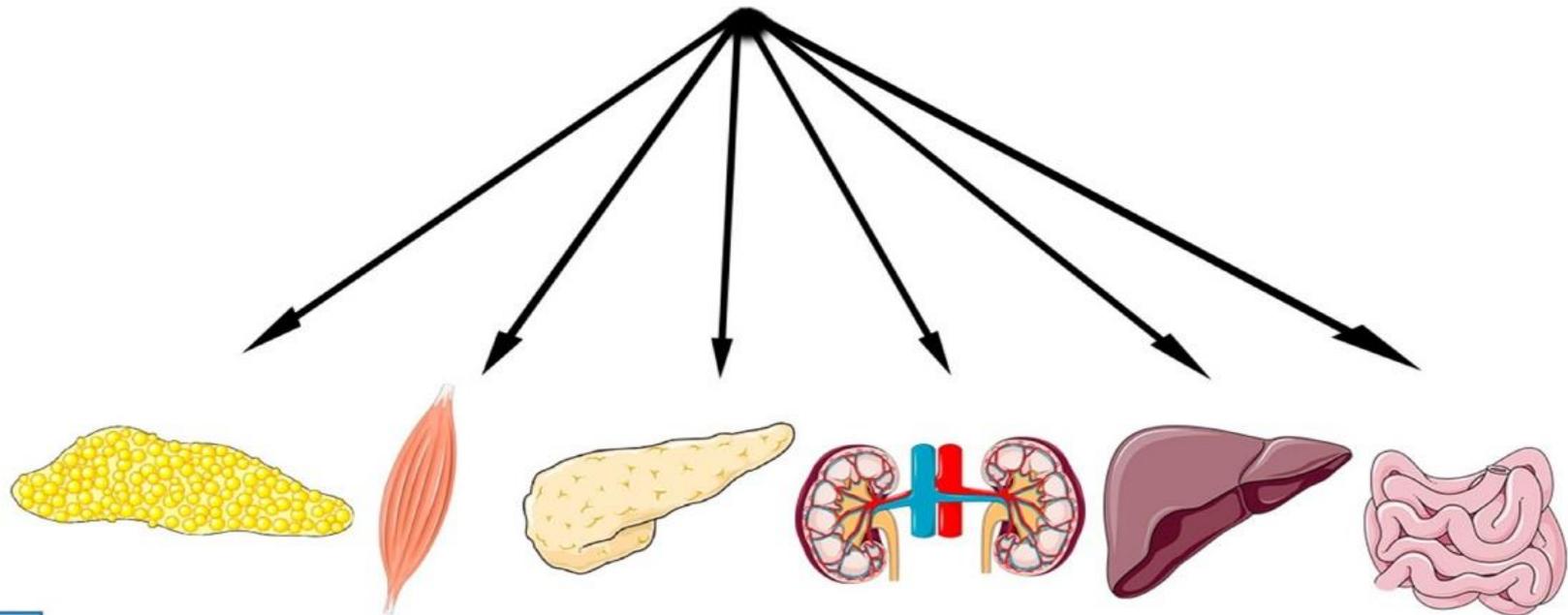
- лечение сахарного диабета 2 типа - монотерапия в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам;
- комбинированная терапия с метформином, производными сульфонилмочевины и тиазолидиндионами, если их применение в качестве монотерапии не обеспечивает адекватного гликемического контроля;

Эффекты селективных ингибиторов транспорта натрия и глюкозы



Эффекты и точки приложения действия противодиабетических средств

Efectele principale ale agenților hipoglicemianți



Țesutul țintă	Țesut adipos	Mușchi scheletic	Pancreas	Rinichi	Ficat	Intestin
Efecte primare	↑ Absorbția glucozei periferice		↑ Secreția insulinei	↓ Reabsorbția glucozei	↓ Captarea glucozei	↓ Absorbția glucozei
Grupul de medicamente	Biguanide Tiazolidindione		Sulfoniluree Meglitinide Insulină exogenă	Inhibitorii SGLT2	Biguanide Tiazolidindione	Inhibitorii α -glucozidazei