

Гормональные препараты и их антагонисты



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 оказывающие специфическое действие на метаболизм и функции различных органов.
- **АНТИГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ** – синтетические вещества нарушающие синтез и освобождение гормонов или проявляют антагонизм на уровне специфических рецепторов.

Классификация по химической структуре

A. Белковые и полипептидные

- hormonii și preparatele hormonale ale hipotalamusului (statine și liberine) și hipofizei ;
- hormonii și preparatele hormonale ale pancreasului (insulina, glucagonul) ;
- hormonii și preparatele hormonale ale paratiroidei (paratirina) și tiroidei (tirocalcitonina).

B. стероидные

- hormonii și preparatele hormonale ale corticosuprarenalelor (glucocorticoizii și mineralocorticoizii);
- hormonii și preparatele hormonale ale glandelor sexuale (androgenii, estrogenii, progestativele).

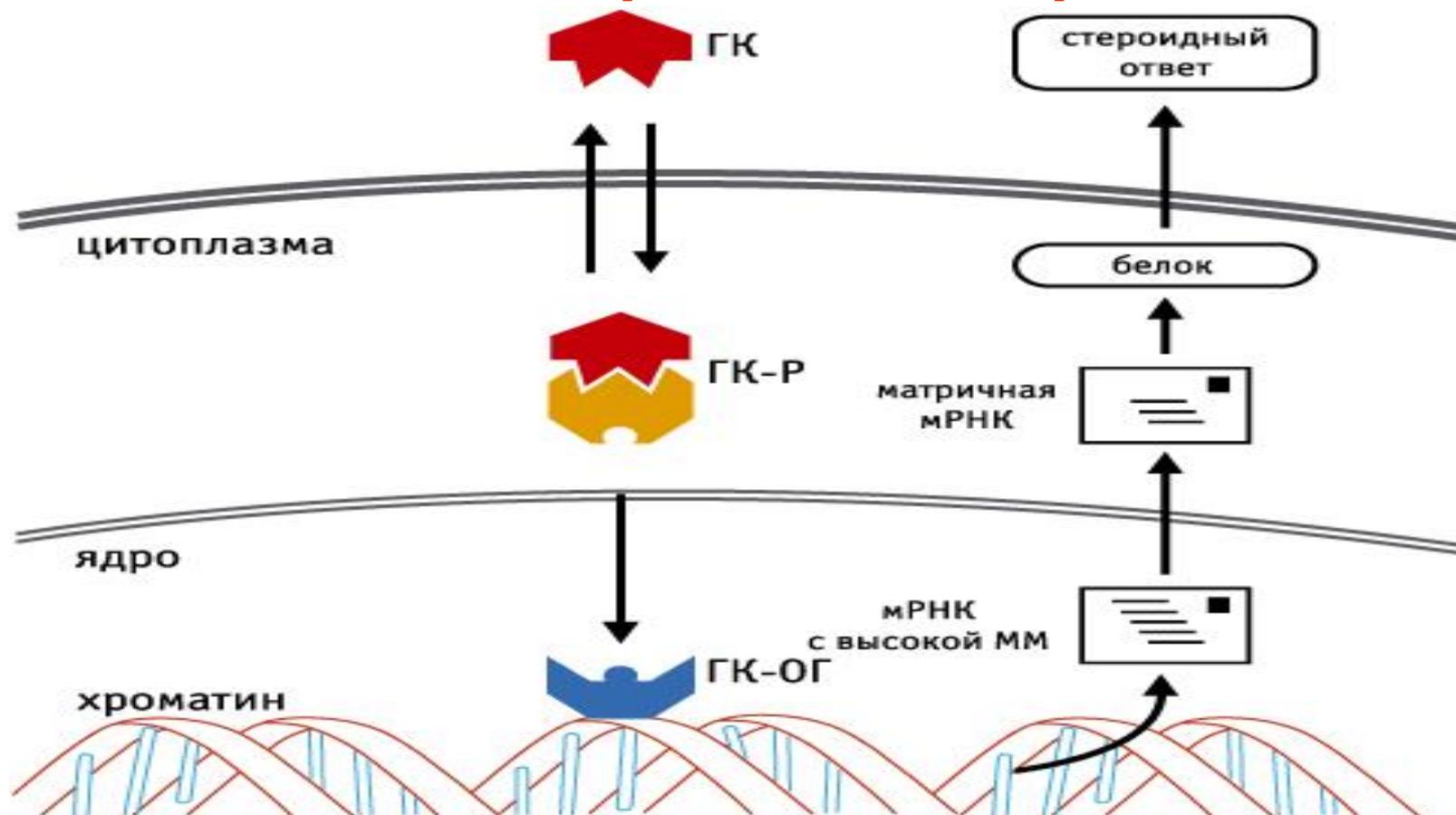
C. Производные аминокислот (tirozinei și metioninei)

- hormonii și preparatele hormonale ale medulosuprarenalelor (адреналин, норадреналин);
- hormonii și preparatele hormonale ale гланда тироид (левотироксин и лйотиронин);
- hormonii și preparatele hormonale ale эпифизи (мелатонин)

Классификация по механизму действия

- I. Стероидные и частично йодированные гормоны щитовидной железы – относительно легко проникают внутри клетки где взаимодействуют с цитозольными рецпторами и далее проникают в ядро с изменением синтеза нуклеиновых кислот, белков или экспрессией или депрессией генов ответственные за длительные изменения метаболизма.
- II. Белково-полипептидные и катехоламины – трудно проникают внутри клетки и взаимодействуют с рецепторами на поверхности клетки с запуском различных ферментных систем способствующие образованию вторичных медиаторов (AMPc, GMPC), изменением проницаемости для ионов и различных метаболитов

Молекулярный механизм действия кортикоидов:



ГК — глюкокортикоиды

ГК-Р — цитозольный рецептор глюкокортикоидов

ГК-ОГ — глюкокортикоид — отвечающий ген

ММ — молекулярная масса

Гормональные препараты гипоталамуса

A. ЛИБЕРИНЫ

- Аналоги фоликулостимулирующего и лутеинизирующего рилизинг гормонов.
- gonadorelina și analogii ei sintetici: buserelina (suprefact etc) goserelina, nafarelina (sinarel etc) leuprorelina (lupron)
- Аналоги соматотропного рилизинг гормона
- sermorelina (geret, groliberina)
- Аналоги кортикотропного рилизинг гормона - corticoliberina
- Аналоги тиреотропного рилизинг гормона - protirelina (relefact etc).
- Аналоги меланотропного рилизинг гормона – melanoliberina (intermedina)
- Аналоги лактотропного рилизинг 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 Ca²⁺ → переход фосфатидилинозитола в инозитол трифосфат → ↑Ca²⁺ активации кальмодулина и протеинкиназы C → ↑ биосинтез гонадотропинов (transcripția, translația, asamblarea subunităților, glicozilare), 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 препараторов 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 акромегалии;
- 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

A. Препараты adenогипофиза

- Аналоги гонадотропинов: hormonului foliculostimulant (FSH) și luteinizant (LH)

1) Gonadotropina umană de menopauză

- ✓ menotropina (pergonal, humegon etc - hormonul foliculostimulant + hormonul luteinizant = 1 : 1)
- ✓ menotropina (pergogrин – hormonul foliculostimulant + hormonul luteinizant = 2 : 1)
- ✓ urofolitropина (ferilitina etc.), folitropина

2) Gonadotropina корионици уманă (pregnil, profazi etc)

- Аналоги кортикотропина (АКТГ): - corticotropina; tetracosactid (sinacten)
- Аналоги соматотропина(СТГН): somatotropina (humatrop etc); somatrem
- Аналоги тиреотропина(ТТГ): tirotropina (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, dezaminoxitocina);
- ❖ metiloxitocina

Гормональные препараты гипофиза— Механизм действия

Tirotropina, corticotropina, gonadotropinele +
мембранными рецепторами связанные с белком-Г
 $\rightarrow \uparrow$ активация аденилатциклазы $\rightarrow \uparrow$ цАМФ :

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

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

Гормональные препараты гипофиза - Показания.

- **Tirotropina:**
 - Дифференциальный диагноз первичного и вторичного гипотироидизма.
 - Лечение селективных форм карцином щитовидной железы с метастазами
 - Лечение вторичного гипотироидизма (*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 пануитарный нанизм,
 - синдром *Şerecsen – Terner*,
 - Свищи и раны медленнорегенерирующие,.

Гормональные препараты гипофиза - Показания.

- **Gonadotropinele :**
- индукции зачатия у женщин с недостаточностью эндогенных гонадотропинов.(hipogonadism hipotalamic sau hipofizar);
- Подготовка женщин с бесплодием для зачатия *in vitro*;
- При аменореи 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 (criptorchism, eunuchoidism, hipoplazia testiculelor, statura mică hipofizată cu infantilism sexual, oligospermie, azoospermie).

Гормональные препараты щитовидной

• А. Монокомпонентные:

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

Б. Комбинированные: tireotom, tireotom forte; **tireocomb; novotiral.**

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

Эффекты

1. Интенсификация роста и развития prin influența asupra proceselor metabolice în ţesuturi, formarea și eliberarea hormonilor de creștere.

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 effect inotrop, cronotrop, dromotrop și batmotrop pozitiv
- ↑ 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.

Показания к применению

- **заместительная терапия:**
 - гипотироидизм (первичный, вторичный, третичный);
 - Врожденный гипотироидизм (кretинизм);
 - Скрытый гипотироидизм ;
 - Аутоиммунный тироидит с гипофункцией (boala Hašimoto);
 - Сома при микседеме;
 - Тиреоидэктомия при раке щитовидной железы;
 - тиреотоксикоз (в ремиссии, после или при лечении тиамазолом для предупреждения зобогенного эффекта).

B. **Супрессивная терапия:**

- Парциальная тиреоидэктомия 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% Т4 и Т3
- Тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА)- связывает 25-30% Т4 и Т3
- Тироксинсвязывающий альбумин (ТСА) - связывает 5-10 % Т4 и Т3
- С апопротеинами липопротеидов высокой плотности
- Концентрация Т₄ в крови – 5-11 µg/100 ml, свободная – 1-2 ng/100ml (0,03%); Т₃ - 95-190 ng/100 ml; свободная – 1,5 ng/100 ml (0,3%).

Фармакокинетика

Метаболизм

- 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.

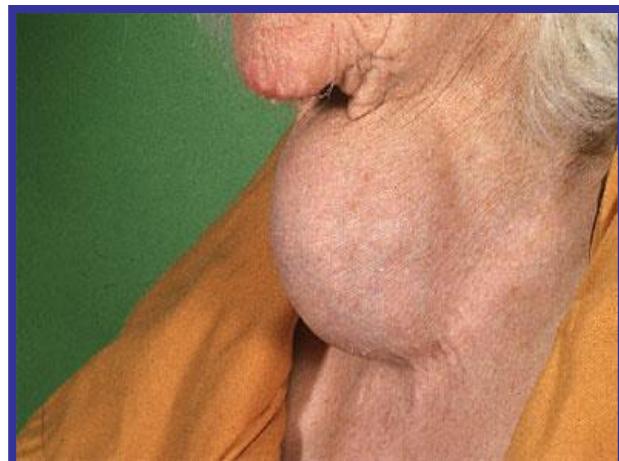
- **Препараты снижающие синтез гормонов (tioamidele)**
 - metiltiouracil (tireostat I); propiltiouracil (tireostat II)
 - tiamazol (mercazolil, metimazol); carbimazol (neomercazol, neotireostat)
- **Препараты блокирующие процессы йодирования и освобождения гормонов щитовидной железы:**
 - iodura de natriu și kaliu, soluția Lugol.
- **Препараты снижающие освобождение гормонов и нарушающие переход T₄ în T₃:**
 - Litiul carbonat, неселективные бета-адреноблокаторы.
- **Препараты с различным механизмом:**
 - beta-adrenoblocante (propranolol etc). Diltiazem
- **Препараты блокирующие захват йода железой**
 - percloratul de potasiu.
- **Препараты разрушающие фоликулы щит железы:**
 - Iodul radioactiv.

Препараты нарушающие синтез гормонов щитовидной железы (tioamidele)



Показания.:

- Диффузный токсический зоб (boala Grawes - Basedow);
- Подготовка к хирургическому вмешательству по поводу тиреотоксикоза;
- Подготовка к лечению препаратами йода;
- Альтернатива при радикальном лечении гипертироидизма тиреоидэктомией или радиоактивным 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** - cea mai frecventă reacție adversă, care poate dispărea fără a suspenda tratamentul, iar uneori va fi necesară utilizarea H1-antihistaminicelor, glucocorticoizilor sau substituția antitiroïdienelor,
- Другие ПЭ:
- **Боль и нарушения движений в суставах,**
- **парестезии, головные боли,**
- **тошнота, рвота, диарея,**
- **Пигментация кожи и аллопеция.**
- **Редко:**
- **Лекарственная лихорадка, поражение печени и почек, повышение активности ферментов печени (propiltiouracil).**
- **гипотироидизм**

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.

Бэта-адреноблокаторы

- initial erau utilizate în tratamentul hipertiroidismului prin capacitatea de a micșora simptomele cauzate de hipertonusul sistemului simpanic.
- Actualmente se consideră că propranololul și analogii lui inhibă trecerea T_4 în T_3 la periferie, posibil, prin blocarea 5^1 -deiodinazei $\rightarrow \downarrow$ formării $T3$
- De regulă, beta – adrenoblocantele se prescriu în caz de alergie la tioamide și ioduri.
- Ele pot fi binevenite în criza tirotoxică pentru preîntâmpinarea sau jugularea tahicardiei, fibrilației atriale și hipertensiunii arteriale.
- În cazurile când sunt contraindicate beta – adrenoblocantele cu acest scop poate fi utilizat diltiazemul și nu alte blocante ale canalelor de calciu.

Противодиабетические

I. По механизму

1. заместительные: - *препараты инсулина*

2. Препараты увеличивающие секрецию инсулина

- **прюсульфонилмочевины** : *glibenclamida, glipizida, glimeperida, glicvidona,*

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

- **инкретины:**

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

b) **ингибиторы DIP-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 :

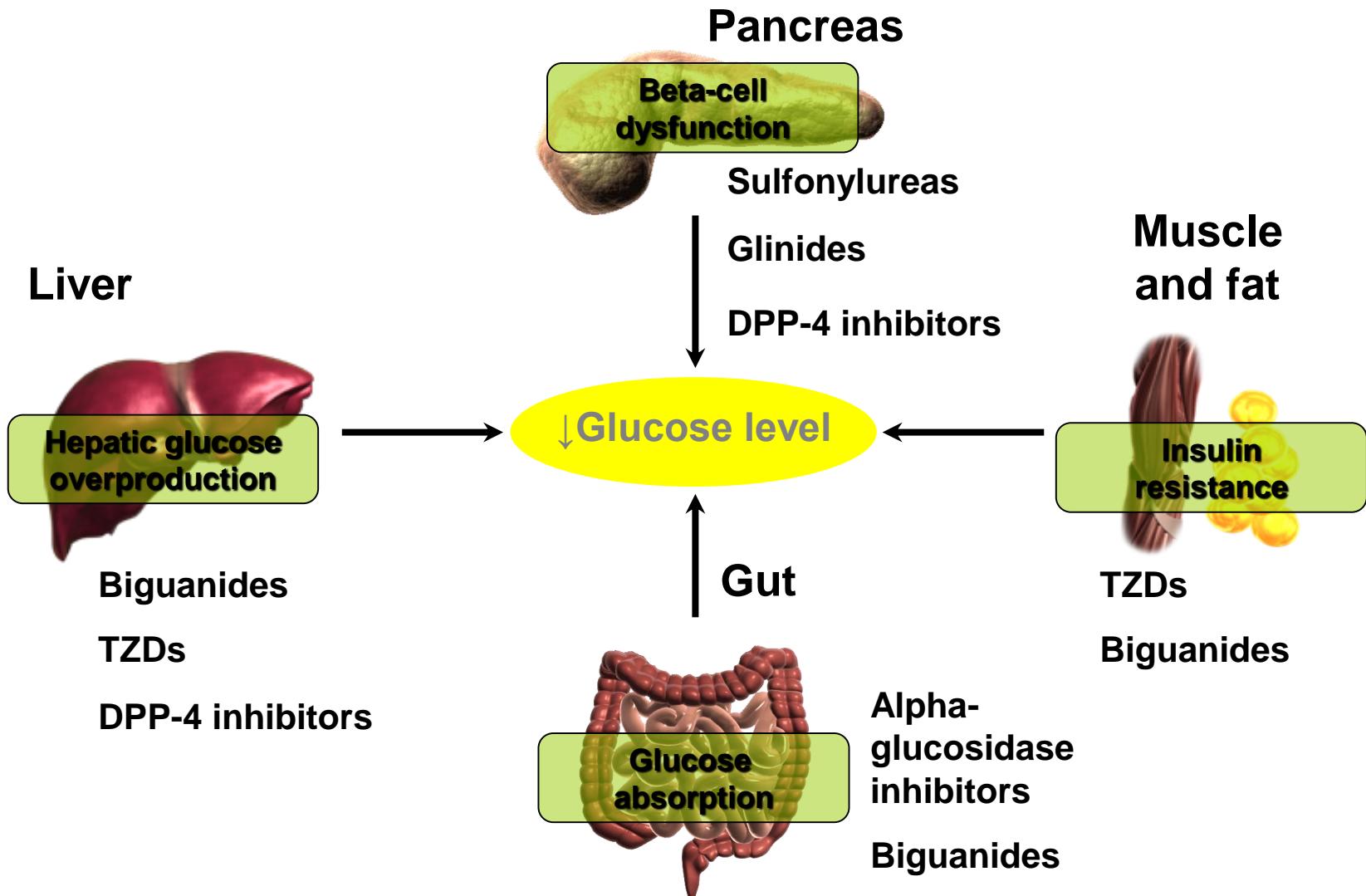
- **тетразахариды:** *acarboza, vogliboza, miglitol*
- 5. препараты увеличивающие чувствительность клето-мишеней к инсулину:

- **тиазолидиндоны:** *pioglitazon, balaglitazon, rivoglitzazon* *roziglitazon*
- 6. препараты нарушающие метаболизм глюкозы:
- *tolrestat, - epalrestat*

7. Комбинированные препараты:

- *Glibomed și glucovance(glibenclamidă+metformină);*
- *(vildagliptina + metformina)*
- *Avandamet (metformină+roziglitazonă)*
- *Avandaryl (roziglitazon+glimeperidă)*

Точки действия противодиабетических ср-тв



DPP-4=dipeptidyl peptidase-4; TZDs=thiazolidinediones.

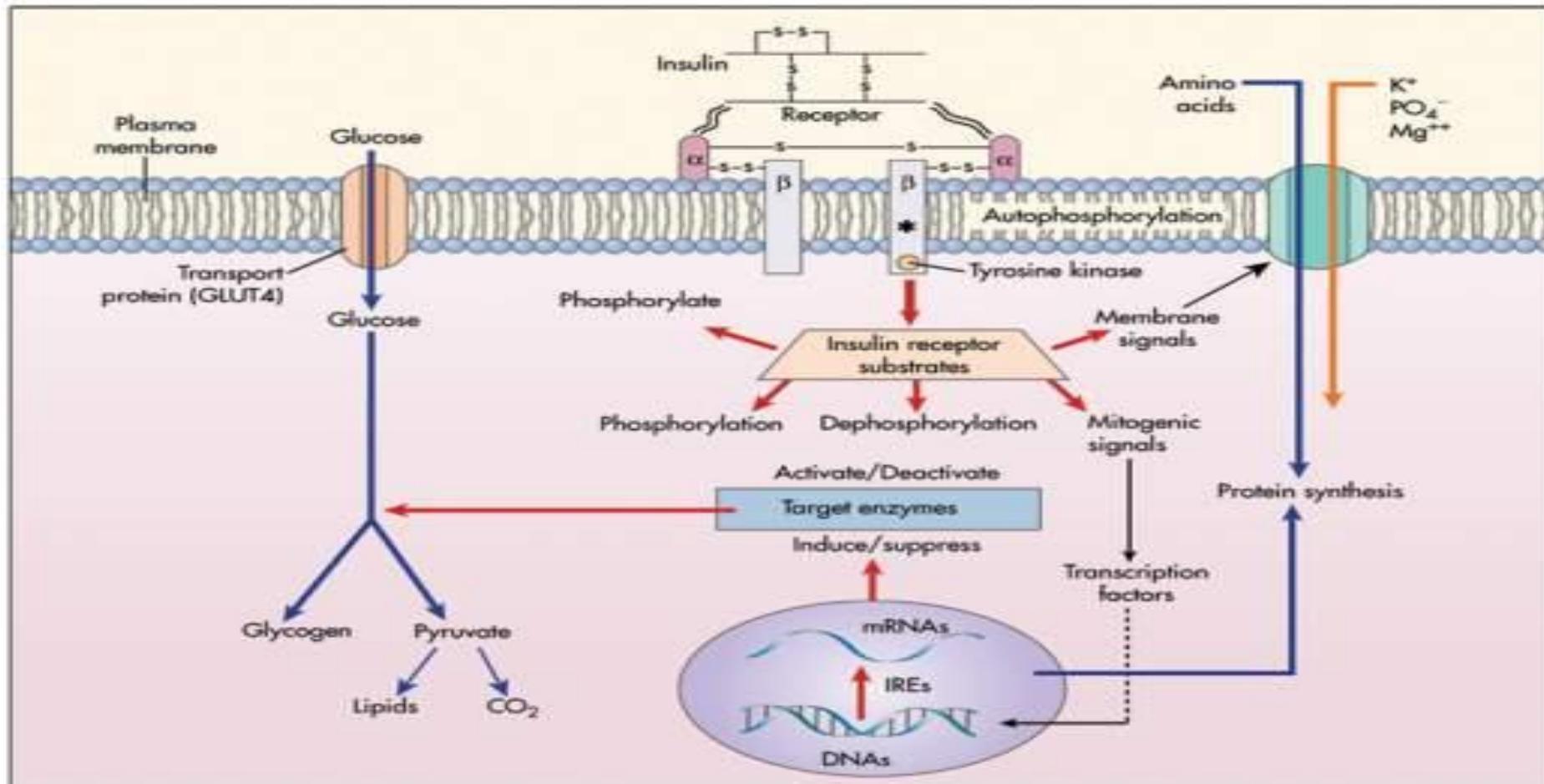
DeFronzo RA. Ann Intern Med. 1999;131:281–303.

Buse JB et al. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:1427–1483.

Человеческие инсулины

- **1. сверхбыстрого и ультракороткого действия (începutul - 5-15min; max. – 0,5-2 ore; durata – 2-5 ore):**
 - *insulină lispro (humalog etc.)* - *insulină aspart (novorapid etc.)*
- **2. быстрого и короткого действия (începutul -15-30min; max. – 1,5-2 ore; durata – 5-8 ore)**
 - *insulina umană regular (solubilă) (humulin R, homorap, berlinsulin etc.)*
- **3. промежуточного действия (începutul – 0,5-3 ore; max. – 2-8 ore; durata – 10-24 ore)**
 - *insulina umană izofan(protamin-zinc) (humulin NPH etc.)*
 - *zinc- insulina umană (monotard HM etc.)*
- ***Insuline bifazice***
 - *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 (începutul – 2-6 ore; max. – 8-24 ore; durata – 24-36 ore)**
 - *insulina zinc cristalină umană suspensie (ultratard HM etc.)*
 - *insulină glargin* - *insulină detemir*

Инсулин



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

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 препаратам

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-диагносцированный;
- Иммунологическая инсулинерезистентность
- СД с липодистрофиями;
- СД лабильный;
- СД у беременных;
- Временное использование инсулина при СД 2 типа.
-

Побочные эффекты инсулинов

- Гипогликемия: paliditate, amplificarea sudorației, palpitații etc.
- Неврологические симптомы: senzație de rău, obosale, teamă, iritație, vertij; apoi apar: greață, gastralgie, cefalee, tulburări de vedere, confuzie, stare de ebrietate, agresivitate. Se constată tachicardie, hipertensiune, sudorație, tremor, paloare → comă.
- Липодистрофии : lipoatrofie;lipohipertrofie.
- Антитела против инсулина;
- Местные и системные аллергические реакции:
 - prurit, indurație, eritem;
 - urticarie, angioedem, bronhospasm, detresa respiratorie secundară, edem laringian, colaps vascular, artralgii, soc anafilactic (rar).
- Инсулиновые отеки;
- Абсцессы или флегмоны;
- Эффект самоджи.

Пр.сульфонилмочевины

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

A. Панкреатический механизм:

- *Stimularea secreției insulinei;*
- *Creșterea eliberării somatostatinei;*
- *Micșorarea secreției glucagonului.*

B. Внепанкреатический механизм:

- *Creșterea densității receptorilor insulinei*
- *Stimularea sintezei transportorilor glucozei;*
- *Inhibarea gluconeogenezei;*
- *Majorarea sensibilității celulelor-țintă la insulină*

Гипогликемический эффект

- SU pot \downarrow hiperglicemia și provoca o hipoglicemie.
- Efect benefic dacă este păstrată funcția pancreasului;
- Mai efective la pacienții cu masă corporală normală;
- Mai evident în hiperglicemie mică sau moderată;
- Dacă necesitatea în insulină este sub 40 UA/zi;
- Se obține o reducere a glicemiei cu 20-30% a jejun;
- 5-10% din bolnavi fiecare an ulterior nu mai răspund suficient la sulfonilureice;
- Necesar controlul sistematic al glicemiei.

Другие эффекты

- **антиагрегантный** (gliclazida, glipizida, glimeperida, glibenclamida);
- **фибринолитический** (glipizida, glibenclamida)
- **антиоксидантный** (glimeperida, gliclazida):
 - diminuarea stresului oxidativ;
 - micșorarea proceselor de peroxidare a lipidelor;
 - creșterea activității enzimelor antioxidantă.

Пр.сульфонилмочевины - показания

- СД 2 типа :
 - Больные старше 35-40 ani;
 - 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 (doze ei depășește 100 UA/zi)

Бигуаниды

A. Внепанкреатическое действие.

I. Повышение чувствительности тканей к инсулину:

- a) Potențarea acțiunii insulinei;
- b) Creșterea afinității și numărului receptorilor la insulină;
- c) Stimularea expresiei și activității transportorilor glucozei (GLUT4);
- d) Stimularea activității tirozinkinazice a receptorilor insulinici;

II. Снижение продукции глюкозы печенью:

- a) Creșterea sensibilității hepatocitelor la insulină;
- b) Diminuarea gluconeogenezei;
- c) Inhibarea glicogenolizei;
- d) Normalizarea nivelului glucozei pe nemâncate.

III. На уровне кишечника:

- ↓ absorbției glucidelor ;
- Favorizarea trecerii glucozei în lacatat în mucoasa intestinală și absorbția în sânge cu utilizarea în ficat;

IV. В скелетных мышцах:

- Captarea glucozei cu oxidarea ei și sinteza glicogenului

V. Липидный обмен:

- Intensificarea esterificării acizilor grași;
- Inhibarea lipolizei în țesutul adipos.

Бигуаниды

Efectul hipoglicemiant

- Diminuie hiperglicemia;
- Nu modifică practic glicemia normală;
- Reduce hiperinsulinemia;
- Efectivă când glicemia nu depășește 200mg%;
- Efectul este proporțional dozei (0,5-2,5 g/zi);
- Pot reduce excesul ponderal;
- Pot preîntâmpina dezvoltarea DZ tip II la pacienții cu toleranță la glucoză.

Другие эффекты бигуанидов

Липидный обмен

- Acțiune benefică asupra metabolismului lipidic: reducerea trigliceridelor, micșorarea sintezei în ficat VLDL, LDL, acizilor grași liberi, majorarea sintezei HDL, inhibarea lipolizei în mușchi și țesutul adipos
- **анорекигенный** (micșorarea obezității și a insulinerezistenței);
- **Фибринолитический, антиагрегантный**
- **кардиопротективный**
- **антиоксидантный** (reduce formarea și/sau intensifică captarea radicalilor liberi)

Показания бигуанидов

- СД 2 типа с ожирением;
- СД 2 типа неконтролируемый пр.сульфонилмочевины;
- СД 2 типа нестабильный с инсулином;
- Метаболический синдром (prezență insulinerezistenței, alterarea toleranței la glucoză, simptome de DZ tip 2, hiperinsulineme, hipertrigliceridemie, majorarea VLDL, LDL, hipertensiune arterială).

Тетразахариды

ACARBOZA (Glucobai), Miglyol

Механизм действия - la nivelul intestinului inhibă reversibil α -glucozidaza cu diminuarea schindării glucidelor în monozaharide și asimilării îndeosebi a glucozei din di-, oligo- și polizaharide.

Гипогликемический эффект

- micșorează conținutul postprandial al glucozei în sânge;
- contribuie la nivelarea profilului glucidic în timpul zilei;
- reduce nivelul hemoglobinei glicozilate, insulinemia, trigliceridemia și colesterololemia.
- la utilizarea îndelungată micșorează concentrației glucozei în sânge pe nemâncate.
- nu modifică masa corporală.

Показания

Acarboza se utilizează în:

- СД 2 типа монотерапия или в сочетании с СМ;
- СД 1 типа с инсулином.

Меглитиниды

- Repaglinida (novonorm), Nateglinida
- Механизм действия.
 - Blochează canalele K-ATP - dependente în membranele celulelor-beta prin intermediul proteinelor-țintă → la depolarizarea β-celulelor și deschiderea canalelor de calciu → un influx abundant de Ca++ stimulează secreția insulinei de către celulele-beta → are loc o eliberare a insulinei în prima fază de secreție, corelată cu picul glucozei în sânge.
 - antidiabetice noi cu acțiune rapidă.
 - Scad nivelul glicemiei prin stimularea eliberării insulinei de către pancreas.
 - efect dependent de funcționalitatea celulelor beta ale insulelor pancreatiche

Меглитиниды

- Гипогликемический эффект
- provoacă o stimulare de scurtă durată (3-4 ore) de secreție a insulinei;
- permite modelarea modelului fiziologic – la administrarea hranei;
- după ↓ concentrației glucozei preparatului își incetează acțiunea;
- nivelului insulinei revine la cel bazal, iar pancreasul obține un repaus.;
- repaglinida ↓ conținutul Hb glicozilate și glucozei;
- riscul hipoglicemiei este de circa 2,5 ori mai mic;
- ↓ glicemia postrandială și ↓ riscul complicațiilor cardio-vasculare;
- ameliorează calitatea vieții;
- pacientul poate omite o masă fără consecințe negative (frică de hipoglicemie).

Меглитиниды - показания

- СД 2 типа:
 - ca supliment la dietă și exerciții fizice;
 - în asociere cu Metformina, când ultima nu controlează nivelul glicemiei.

Тиазолидинионы

- Pioglitazon (actos), Roziglitazon (avandia)
- Agoniști selectivi ai receptorilor activării de proliferare a peroxizomului (PPAR γ) din mușchi, țesutul adipos, ficat și miocard. Aceștea se leagă cu ADN și modulează transcripția mai multor gene cu modificarea răspunsului insulinic (formării GLUT4, lipoprotein lipazei, enzimelor etc.)

Тиазолидинионы

Гипогликемический эффект

- ↑ sensibilității ficatului, mușchilor și ţesutului adipos la insulină;
- ↑ acțiunea insulinei endogene,
- Diminuarea insulinorezistenței;
- Nu modifică nuvelul insulinei în sânge;
- Reducerea eliberării glucozei din ficat;
- ↑ captării glucozei de mușchi;
- Reduce nivelul HB1c;
- Efectul maxim lent – peste 1-2 luni;

Др.эффекты:

- Micșorează nivelul trigliceridelor;
- Majorează nivelul HDL, fără să modifice cel al LDL și colesterolului total;
- Reduce conținutul acizilor grași liberi.

Тиазолидинидоны – показания

- СД 2тира:
 - Adjuvant la dietă și exerciții fizice;
 - Monoterapie la ineficacitatea dietei și exercițiilor fizice;
 - Asociat la sulfonilureice, biguanide sau insulină;
 - Terapie triplă cu sulfonilureice și biguanide.

Ингибиторы альдоредуктазы

- Tolrestat, Epalrestat
- Inhibă aldoreductaza cu împiedicarea ulterioară a transformării glucozei în sorbitol;
- Sorbitolul se formează în exces la diabeticii cu hiperglycemie necontrolată;
- Sorbitolul datorită hiperosmolarității se consideră responsabile dezvoltarea complicațiilor – neuropatiei, nfropatiei, retinopatiei diabetice.

Ингибиторы альдоредуктазы

Гипогликемический эффект

- Nu reduc glicemia (antidiabetice convenționale);
- Acțiune indirectă - evită sau ameliorează complicațiile diabetice;
- Studii controlate au demonstrat eficacitate în neuropatia diabetică (cele din retino- și nefropatie în curs de valoare);
- Efectul se instalează lent

Новые группы противодиабетических препаратов

- agonistii GLP-1 (exenatid, liraglutid),
- antagoniștii sau blocantele DPP-IV (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina),
- antagoniștii GB1-receptorilor canabinoizi (rimonabant),
- analogii amilinei (pramliptid),
- insulina inhalatoare (exiubera).

Новые группы противодиабетических препаратов

- modulatorii bi-și pan ai PPAR receptorilor – **glitazarele** (tesagliptazar, muragliptazar, alogliptazar, cicigliptazar etc.),
- inhibitorii sodiu-glucoză cotransportorului 2 - **gliflozinele** (dalagliflozina, canagliflozina, empagliflozina etc.),
- sirtuinele (resveratrol etc.),
- activatorii AMP-protein kinazei – **gliminele** (imeglimin),
- activatorii glucokinazei (piragliatin etc.),
- agonistii D2-receptorilor (bromocriptina etc.),
- sechestrantii acizilor biliari (coleselevam etc.) etc..

Clasificarea glucocorticoizilor

I. pentru administrarea enterală –

- cortizon acetat,** **- hidrocortizon acetat,**
- prednison,** **- prednisolon,**
- metilprednisolon,** **- triamcinolonă,**
- dexametazonă,** **- betametazonă;**

II. Parenterală

- A. Intravenoasă

- hidrocortizon hemisuccinat,**
- prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat,**
- metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat,**
- dexametazonă sodiu fosfat,**
- betametazonă sodiu fosfat;**

B. intramusculară

- hidrocortizon acetat,**
- prednisolon acetat,**
- metilprednisolon acetat și ciclopentilpropionat,**
- triamcinolonă acetonid,**
- plus cele pentru administrarea intravenoasă**

III. pentru utilizarea topică

(în otorinolaringologie, oftalmologie, dermatologie etc.):

- *hidrocortizon,* *prednisolon,*
- *flumetazonă,* *fluocortolon,*
- *fluocinolonă acetonid,* *mometazonă,*
- *budesonidă,* *beclometazonă,*
- *Fluticazonă* *mazipredon,*
- *clobetazol,* *galometazonă;*
- **IV. pentru administrarea inhalatorie**
- *beclometazonă,* *budesonidă,*
- *flunisolidă* *fluticazonă.*

După durata acțiunii

- scurtă – $T_{0,5}$ în plasmă $\approx 90-120$ min., $T_{0,5}$ biologic – 8-12 ore:
– *cortizon*, – *hidrocortizon*;
- medie – $T_{0,5}$ în plasmă ≈ 200 min., $T_{0,5}$ biologic – 12-36 ore
– *prednison*, – *prednisolon*,
– *metilprednisolon*, – *triamcinolonă*;
- lungă – $T_{0,5}$ în plasmă > 300 min., $T_{0,5}$ biologic – 36-54 ore :
– *dexametazonă*, – *betametazonă*

După intensitatea efectului

A. puțin active (unitate de activitate = 20-25 mg);

- cortizon, hidrocortizon

B. active – (unitate de activitate = 4-5 mg);

- prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă

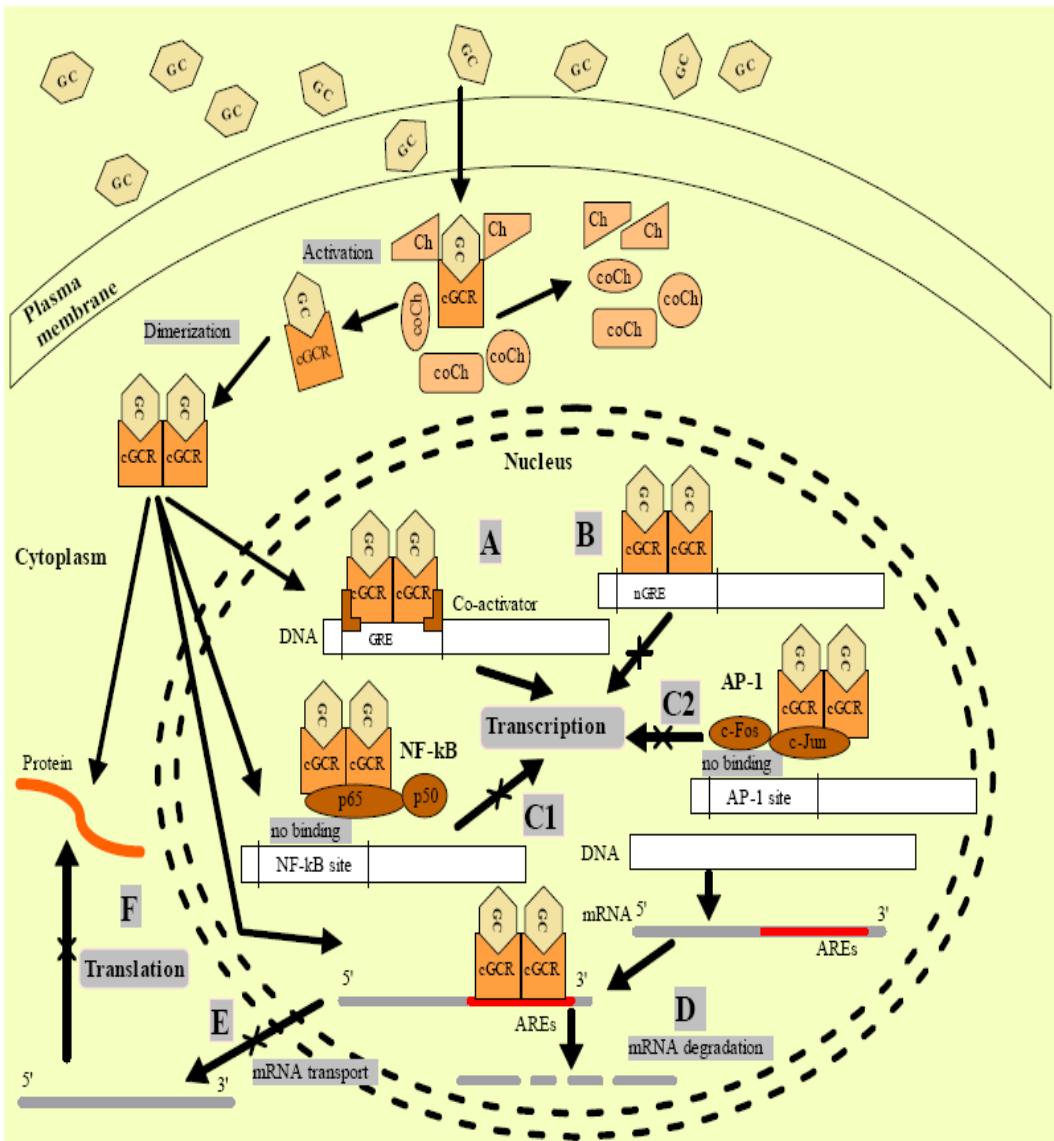
C. foarte active (unitate de activitate = 0,5 -0,75 mg).

- dexametazonă, betametazonă

După efectele de bază (antiinflamator și mineralocorticoid).

- **posedă efect antiinflamator și mineralocorticoid** (1:1)
 - cortizon, hidrocortizon;
- **efect antiinflamator marcat și mineralocorticoid slab** (3-5:1)
 - prednison, prednisolon, metilprednisolon;
- **efect antiinflamator puternic, mineralocorticoid**
practic lipsește (30:1)
 - triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă.

Mecanismele genomice ale glucocorticoizilor



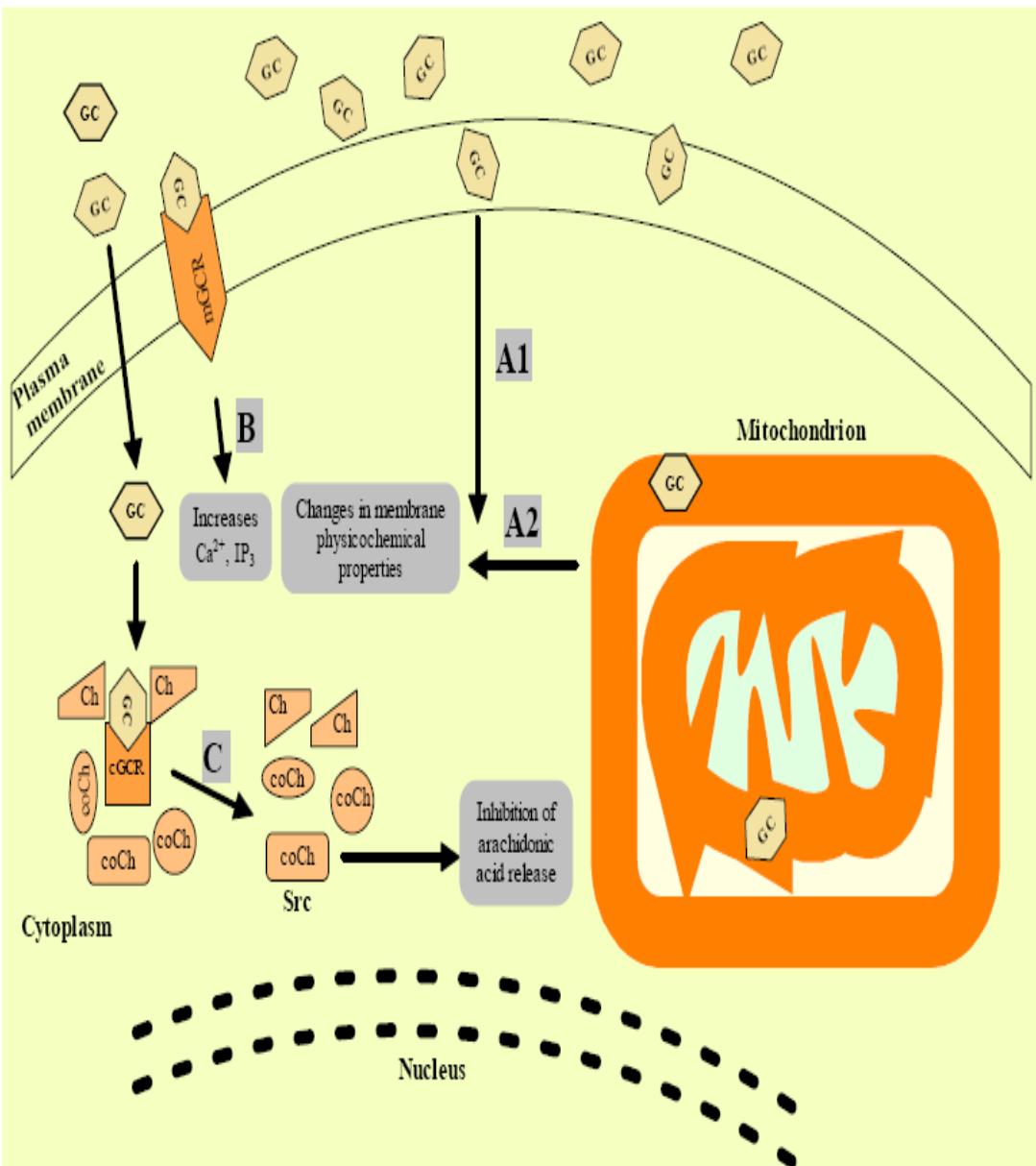
Complexul hormon-receptor actioneaza:

- 1) asupra replicarii ADN (A, B);
- 2) inhibă actiunea unor factori de transcriere (NF-κB, AP-1) (C1 si C2);
- 3) intervine în degradarea ARNm prin recunoasterea unor sevenete de nucleobaze (bogate în adenina și uracil) de la extremitatea 3' (D);
- 4) intervine în transportul ARNm în citosol (E)
- 5) intervine la nivelul traducerii ARNm în proteine (F).

Mecanismele genomice GC

- GC+rec → nucleu → modificarea expresiei genelor → prin ARNi → sinteza proteinelor, enzimelor.
- ↓ sinteza enzimelor proinflamatoare (colagenaza, elastaza, activ.plasminogenului);
- ↑ sinteza proteinelor reglatoare ce ↓ sinteza COCS-2, NOSi;
- ↑ sinteza lipocortinei cu inhibarea Fosfolipazei A2 cu ↓ PG, LT, Tr, SRO, precum și inhibarea transcriptiei genelor citokinelor proinflamatoare;
- Survin numai devreme de 30 min;
- Sunt manifeste la doze mici (sub 100 mg prednisolon)

Mecanismele non-genomice ale glucocorticoizilor



- 1) la nivelul membranei plasmatice sau mitocondriale (interferand cu transportul protonilor si al cationilor) (A1 si A2); specific prin
- 2) legarea de un receptor membranar urmata de cresterea concentratiei inozitol trifosfatului (IP_3) si a Ca^{2+} intracelular (B);
- 3) inhibarea productiei de acid arahidonic si a prostaglandinelor prin intermediul unor co-chaperoane desprinse din complexul proteic dupa legarea hormonilor de receptorii citosolici (C).

Mecanismele non-genomice GC

- Rezultatul interacțiunii directe fizico-chimice a GC cu membranele biologice sau receptorii steroizi selectivi;
- Se dezvoltă rapid (sec., min);
- La doze mari (peste 100 mg prednisolon);
- Stabilizarea membranelor celulare și organelelor;
- ↓permeabilității endoteliului capilarelor;
- Protecția celulelor de acțiunea citotoxică;
- Inhibarea expresiei rec. la Fc fragmentului Ig→efect rapid în anemia hemolitică și trombocitopenia autoimună;
- ↓migrării leucocitelor prin inhibarea expresiei moleculelor de adeziune →ef. antiinflamator

Mecanismele genomice și non-genomice ale GC

- Genomice cresc de la doze mici până la 100 mg apoi devin stabile (până la 30 mg efectele practic sunt genomice);
- Non-genomice încep să se manifeste de la 30 mg și ↑ rapid cu ↑dozelor (la 100 mg sunt egale cu cele genomice), iar peste 250 mg (puls-terapia) non-genomice sunt predominante;
- Raportul genomice/non-genomice depinde de doză și preparat:
- Genomice: prednisolon (4); metilprednisolon (5); dexametazona (25);
- Non-genomice: prednisolon (4); metilprednisolon (13,3); dexametazona (20); betametazona (sub 2,7)

Indicațiile.

- cu scop de substituție în :
 - *insuficiență corticosuprarenală acută (primară și/sau secundară)*
 - *insuficiență corticosuprarenală cronică;*
- cu scop de supresie în:
 - *disfuncția (hiperplazia) congenitală a corticosuprarenalelor;*
- cu scop diagnostic:
 - *diagnosticul și diagnosticul diferențial al sindromului Cușing.*

cu scop farmacodinamic (paliativ) în:

A. maladiile reumatice

- 1. Maladiile sistemice ale ţesutului conjunctiv (colagenoze):
 - *lupusul eritematos disseminat;* - *poliartrita nodoasă;*
 - *nefrita lupică;* - *polimiozita etc.;*
 - 2. afecţiunile articulare
 - *poliartrita reumatoidă;* - *reumatismul poliarticolar acut;*
 - *artrita acută gutoasă;* - *artroza deformantă;*
 - *tendinite,* - *bursite;*
 - B. bolile renale
 - *glomerulonefrită (rapid progresivă, metangiocapilară);*
 - *sindrom nefrotic;* - *glomeruloscleroza focală;*

Cu scop farmacodinamic

- C. Maladiile hepatiche și digestive
 - *hepatita cronică activă*,
 - *necroza hepatică subsacută*;
 - *hepatita alcoolică (formele grave)*;
 - *ciroza hepatică (cazuri selecționate)*;
 - *colita ulceroasă nespecifică*;
 - *boala Crohn (ileita)*;
 - D. Afecțiunile oftalmice
 - *iridociclite*;
 - *irite*,
 - *nevrita nervului oculomotor*;
 - *conjunctivite*;

Cu scop farmacodinamic

•

E. Bolile alergice

- **șocul anafilactic;**
- **status astmatic și forme grave de astmă bronșic;**
- **edemul Quincke;**
- **reacții alergice la medicamente;**
- **dermatite și dermatoze alergice (formele grave);**
- **rinita alergică (formele grave);**

• F. Tumori

- **limfoleucoza acută (leucemia acută la copii);**
- **limfome maligne;**

• G. Alte afecțiuni

- **dermatite de diferită origine; - edem cerebral; - stări de șoc-colaps,**
- **trombocitopenia (purpura trombocitopenică idiopatică etc.);**
- **anemia hemolitică imună; - traume ale măduvii spinării;**
- **sarcoidoza; - naștere prematură; - transplant de organe.**

Terapia de substituție

- **În insuficiență primară a suprarenalelor (sepsis, hemoragii în suprarenale, tuberculoza suprarenalelor etc.) se indică:**
 - glucocorticoizi naturali, uneori cu mineralocorticoizi.
 - Inițial hidrocortizonul se administrează intravenos în bolus 100 mg, apoi prin infuzie a câte 100 mg fiecare 8 ore (secreția nictemirală de glucocorticoizi în situațiile de stress).
 - După stabilizarea stării - intramuscular a câte 25 mg hidrocortizon fiecare 6-8 ore →tratamentul ca în insuficiență corticosuprarenală cronică.

Terapia de substituție

- În insuficiență secundară a suprarenalelor (hipopituitarism etc.)
 - sunt de ajuns glucocorticoizii naturali, deoarece secreția mineralocorticoizilor nu suferă, sau glucocorticoizii sintetici fără activitate mineralocorticoidă.
 - ameliorarea stării grave a bolnavului, printr-un regim individual,;
 - terapia de substituție cu hidrocortizon(20-30 mg/zi sau cortizonul în doze de 25-37,5 mg/zi), saupreparatele cu durată mai mare de acțiune - prednisolon sau dexametazonă.
 - glucocorticoizii se indică luând în considerație ritmul circad (2/3 din doză la orele 7-8 și 1/3 la orele 14-15).
- În insuficiență cronică se indică doze fiziologice prin respectarea ritmului circadian (2/3 din doză la ora 7-8 și 1/3 la ora 14-15).

Terapia de supresie

- la copii cu disfuncție congenitală a corticosuprarenalelor – sindromul adrenogenital (deficit al 21-beta-hidroxilazei) pentru micșorarea secreției ACTH-lui de hipofiză și a androgenilor de suprarenale.
- se prescriu glucocorticoizi cu activitate mineralocorticoidă – hidrocortizon (0,6 mg/kg/zi în 3-4 prize intern), iar la necesitate se suplimentează fludrocortizonul a căte 0,05-0,2 mg/zi.
- Cea mai mare parte a dozei se indică pe noapte ca după principiul feed back negativ de preîntâmpinat picul eliberării ACTH-ului.
- Glucocorticoizii se prescriu în doze farmacologice (suprafiziologice). Regimul de dozare se alege în aşa fel ca nivelul 17 hidroxicorticosteroizilor în urină să rămână normal.

Terapia farmacodinamică

Terapia intensivă (puls)

- **A. Stări de urgență** – șocul anafilactic, septic, toxic, cardiogen, maladii autoimune grave etc.
- se folosesc doze foarte mari de glucocorticoizi: inițial în doze de 5 mg/kg/zi cu creșterea la necesitatea fiecare 2-4 ore până la 500-4000 mg prednisolon în 24 ore (20-30 mg/kg) – i / v timpul de 1-2 zile, maxim 3 zile.
- Suspendarea bruscă sau timp de câteva ore nu impune careva pericol de hipocorticism iatrogen.
- **B. Maladii acute grave** – în status asthmaticus se prescriu doze de prednisolon de la 50 la 250 mg i/v 1-3-5 zile (efectul apare peste 4-6 ore). Suspendarea se face timp de câteva ore sau zile.

Terapia farmacodinamică

Terapia limitată

- A. Maladii subacute sau cronice: leucoze, trombocitopenie, anemie hemolitică de geneză imună etc.
 - se administrează intern prednisolon în doze 2-5 mg/kg/zi (80-200 mg) cu respectarea ritmurilor circadiene timp de câteva săptămâni.
 - Suspendarea se efectuează a câte 2,5-5 mg în 3-7 zile de asemenea timp de câteva săptămâni.
- B. Acutizarea maladiilor cronice: artritei reumatoide, astmului bronșic, etc.
 - inițial se indică doze medii 20-100 mg prednisolon până la remisie, apoi se trece treptat la dozele de întreținere.

Terapia farmacodinamică

Terapia de durată

- Se indică doze de întreținere 2,5-10 mg prednisolon, dar mai frecvent 5-15 mg. Se pot folosi schemele:
 - a) clasică – administrarea zilnică a dozei de întreținere sau subdivizarea în două prize: 2/3 dimineața și 1/3 din doză ziua;
 - b) alternantă – doza dublă sau triplă de întreținere se administreză peste o zi, dimineața. Efectul terapeutic se menține, dar se pot reduce simptomele reacțiile adverse. Trecerea de la schema clasică la cea alternantă se face treptat, timp de 2-3 luni;
 - c) intermitentă – administrarea timp de 3-4 zile a glucocorticoizilor cu întrerupere de 4 zile.
- Prioritate în tratamentul îndelungat o au glucocorticoizii de durată medie sau scurtă. Reducerea dozelor de la cele medii la cele de menținere se face treptat. Cu cât este mai durabil tratamentul, cu atât sistarea este mai lentă. În mediu se recomandă de scăzut cu 2,5-5 mg pe săptămână , uneori dozele se pot reduce cu 1 mg în lună.

Farmacocinetica.

Absorbția.

- Glucocorticoizii se absorb bine din tubul digestiv și penetrează prin orice mucoase și bariere histohematice, inclusiv hematoencefalică și placentală (ceva mai slab penetrează triamcinolona, dexametazona și betametazona din cauza fluorului).
- Concentrația maximă se atinge peste 0,5-1,5 ore.
- Alimentele reduc viteza de absorbție dar nu gradul ei.
- Preparatele ce conțin eterii succinat, hemisuccinat, fosfat se administrează intravenos în cazurile grave cu un efect rapid și scurt. Dacă aceste preparate se injectează intramuscular efectul survine peste 1-2 ore.
- Acetatele și acetonidele prezintă niște suspensii microcristaline insolubile în apă, care se administrează intraarticular, în bursele sinoviale și mai rar intramuscular. După injectarea intramusculară efectul survine peste 24-48 ore, maxim peste 4-8 zile cu o durată de 4 săptămâni.
- Glucocorticoizii utilizați topic (pe piele, în sacul conjunctival, inhalator) pe suprafețe întinse și în concentrații mari se pot absoarbe, determinând efecte sistemice, inclusiv cu deprimarea corticosuprarenalelor.

Farmacocinetica.

- Distribuția.
- Glucocorticoizii naturali în sânge se cuplează 90-97% cu proteinele, dintre care 80% cu o proteină transportoare specială – transcortina (proteina transportoare de corticosteroizi - CPG), ce posedă o afinitate mare, dar o capacitate mică.
- Aproximativ 10% se cuplează cu albuminele care au o afinitate mică, dar o capacitate mare. Fărția liberă activă constituie circa 10%. Aceasta poate crește când concentrația cortizolului este peste 20-30 µg/dl.
- Nivelul transcortinei este crescut în graviditate, administrarea estrogenilor, hipertireoză, dar diminuată în hipotireoză, hipoproteinemie, defecte genetice.
- Glucocorticoizii sintetici se cuplează cu proteinele 60% și practic numai cu albuminele.
- Fracția liberă constituie 40 % din carea cauză au o activitate biologică mai mare și o viteză de apariție a efectelor mai mare, dar și a efectelor adverse.
- Glucocorticoizii sintetici se mențin mai durabil în sânge și țesuturi, inhibând după principiul feed back negativ sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale.
- Secreția glucocorticoizilor are un ritm circad cu un maxim în orele dimineții (6-9) și un minim în orele serii.

Farmacocinetica.

- Penetrarea prin placentă prezintă unele particularități.
- În placentă se află enzima 11-betahidrogenaza, care transformă forma activă a glucocorticoizilor în cea neactivă.
- În acest caz hidrocortizonul se transformă circa 67%, prednisolonul – 51%, dextro- și betametazona – 2-3 %.
- dacă la gravide se indică după situații vitale vor fi preferate hidrocortizonul și prednisolonul.
- dacă însă va fi necesară utilizarea glucocorticoizilor pentru preîntâmpinarea detres sindromului la nou-născuții prematuri, atunci la gravide cu 24-48 ore înainte de nașterea presupusă se va administra dexametazona sau betametazona.
- În caz că nașterea nu va surveni timp de 7 zile e posibilă o utilizare repetată a preparatelor.

Farmacocinetica.

- **Metabolismul.**
- Glucocorticoizii se metabolizează în ficat și alte organe prin hidrogenare, reducere și ulterior se formează eteri cu acidul glucuronic și sulfuric care se elimină prin urină.
- Unii glucocorticoizi sunt inactivi (cortizon, prednison) și se activează în ficat, transformându-se în hidrocortizon și prednisolon.
- E necesar de menționat că glucocorticoizii sintetici se inactivează mai lent ca cei naturali și de aceea $T_{0,5}$ la ei este mai mare. Astfel, $T_{0,5}$ în plasmă la hidrocortizon este de 90 min., la prednisolon – 200 min., triamcinolonă – 200-300 min., la dexametazonă și betametazonă peste 300 min.
- În același timp $T_{0,5}$ în țesuturi constituie 8-12 ore pentru hidrocortizon, 12-36 ore-prednisolon, 36-72 ore pentru triamcinolonă, dexametazonă și betametazonă.
- Frecvența administrării glucocorticoizilor este de 4 ori pe zi pentru hidrocortizon, 2-3 ori/zi pentru prednison, prensdisolon, metilprednisolon, și odată pe zi pentru triamcinolonă, dexametazonă și betametazonă.
- **Eliminarea.** Glucocorticoizii se elimină prin urină sub formă de metaboliți.
-